



Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

[Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı]

TÜRKİYE'DE İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE PAZOPANİB VE SUNİTİNİB TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ

Hüseyin DEMİR

Doktora Tezi

Ankara, 2023

TÜRKİYE'DE İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE PAZOPANİB VE SUNİTİNİB
TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ

Hüseyin DEMİR

Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü

[Sağlık Yönetimi Anabilim Dalı]

Doktora Tezi

Ankara, 2023

KABUL VE ONAY

[Hüseyin Demir] tarafından hazırlanan "[Türkiye'de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi]" başlıklı bu çalışma, [26/12/2022] tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından [Doktora Tezi] olarak kabul edilmiştir.

[Prof. Dr. Bayram Şahin] ()

[Prof. Dr. Levent Bekir Kıdak] ()

[Doç. Dr. Pınar Yalçın Balçık] (Danışman)

[Prof. Dr. Ahmet Alacacıoğlu] ()

[Doç. Dr. Seda Aydan] ()

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Uğur Ömürgönülşen

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinleri yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 1 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

19/01/2023

Hüseyin Demir

¹“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu** iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulunun** gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, **tezin yapıldığı kurum** tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, **ilgili kurum ve kuruluşun önerisi** ile **enstitü** veya **fakültenin** uygun görüşü üzerine **üniversite yönetim kurulu** tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
- Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir.

* Tez **danışmanının** önerisi ve **enstitü anabilim dalının** uygun görüşü üzerine **enstitü** veya **fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.**

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Doç. Dr, Pınar YALÇIN BALÇIK danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Hüseyin DEMİR

TEŞEKKÜR

Çalışmanın planlanmasından uygulanmasına kadar geçen süreç içerisinde varlığını derinden hissettiğim çok kıymetli hocam ve danışmanım Doç. Dr. Pınar YALÇIN BALÇIK'a,

Çalışmanın her aşamasında varlığı, bilgisi ve deneyimi ile çalışmaya hem kuramsal hem de metodolojik açıdan değer katan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Bayram ŞAHİN'e,

Çalışmanın her aşamasında ve özellikle de klinik uygulama açısından iyileştirmeye açık yönlerini ortaya koyan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Levent Bekir KIDAK'a,

Doktora öğrenimim sürecinde bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. İsmet ŞAHİN, Prof. Dr. Yusuf ÇELİK ve Prof. Dr. Gülsün ERİGÜÇ hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi arz ederim.

Çalışmanın uygulama aşamasında desteklerini esirgemeyen başta Doç. Dr. Olçun Ümit ÜNAL olmak üzere Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi yöneticilerine ayrı ayrı çok teşekkür ediyorum.

ÖZET

[DEMİR, Hüseyin]. *[Türkiye’de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi]*, [Doktora Tezi], Ankara, [2023].

Renal hücre karsinomu (RCC) dünya genelinde böbrek kanserinin en yaygın türü olup hastalığın etkin olarak yönetiminde tedavi yaklaşımlarının önemi üzerinde durulmaktadır. Literatürde yer alan çalışmalar pazopanib (PB) ve sunitinib (SB) tedavilerinin RCC hastaları için standart niteliğinde tedaviler olduğunu ortaya koymaktadır. Yabancı literatürde RCC hastaları için söz konusu tedavilerin ekonomik değerlendirmesini ele alan çalışmaların varlığına karşılık Türkiye’de ileri evre böbrek kanseri tedavisinde PB ve SB yöntemlerinin ekonomik değerlendirme araştırmasının yapılmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de ileri evre böbrek kanserinin birinci basamak tedavisinde PB ve SB etken maddelerinin ekonomik değerlendirme çalışmasını ödeyici kurum bakış açısı ile yapmaktır. Çalışmaya RCC teşhisi konup PB veya SB tedavilerinden birini almış 53 yetişkin hasta dâhil edilmiştir. Araştırmada progresyonsuz sağkalım, progresyonlu sağkalım ve ölüm durumundan oluşan hastalık/karar modeli kullanılmıştır. Sağlık durumları arasında geçişlerin modellenmesi için literatürden sağlanan farklı geçiş olasılıkları esas alınarak simülasyonlar iki aşamada tamamlanmıştır. Simülasyonlarda Markov model ve Monte Carlo yöntemleri kullanılmış olup Monte Carlo simülasyon yöntemi farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde ele alınmıştır. Ödeyici kurum üzerindeki maliyet yükünün belirlenmesi için RCC hastalığına ilişkin kaynak kullanım verisi ilgili hastanenin bilgi sistemi kullanılarak sağlanmıştır. Hastaların kemoterapi tedavisini ne uzunlukta aldıklarına ilişkin bilgiler ise hasta dosyaları ile elde edilmiştir. Etkililik ölçümü için EQ-5D yaşam kalitesi aracı kullanılarak hastalara ulaşılmış, Almanya ve İngiltere’nin katsayıları esas alınarak hasta başına ortalama kaliteye ayarlı yaşam yılı (QALY) belirlenmiştir. Maliyet ve sağlık sonuçlarının zaman değerini göz önünde bulundurmak amacıyla ekonomik değerlendirme sürecinde %3 indirgeme oranı uygulanmıştır. PB tedavisinde progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastalar için aylık ortalama maliyet 10.088,89 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastalar için 11.351,35 TL olarak elde edilmiştir. SB tedavisi için progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastalar için aylık ortalama maliyet 10.240,73 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastalar için ise 11.272,20 olarak belirlenmiştir. PB tedavisi için progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastalara ilişkin ortalama QALY değeri 0,86 iken progresyonlu durumda bulunan hastalar için ise 0,42 olmuştur. SB tedavisi için ortalama QALY değeri progresyonsuz hastalar için 0,70 iken progresyonlu hastalar için ise 0,45 olarak belirlenmiştir. Temel maliyet-etkililik analizi bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını; farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen maliyet-etkililik analizi bulguları ise ki-kare ve poisson dağılımları için PB tedavisinin maliyet-etkili olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, ileri evre böbrek kanseri (İEBK) hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavi yönteminin SB tedavi yöntemine göre maliyet-etkili olup olmadığı simülasyon yöntemi, geçiş olasılıkları ve olasılık dağılımlarına göre değişim göstermektedir. RCC tedavisinde hangi yöntemin maliyet-etkili olduğunun değerlendirilebilmesi için daha fazla ekonomik değerlendirme çalışmasına ihtiyaç duyulduğu söylenebilir.

Anahtar Sözcükler

Böbrek kanseri, pazopanib, sunitinib, maliyet-etkililik analizi

ABSTRACT

[DEMİR, Hüseyin]. *[Cost Effectiveness of Pazopanib and Sunitinib Treatments in Advanced Renal Cancer in Turkey]*, [Doctoral Thesis], Ankara, [2023].

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of kidney cancer worldwide, focusing on the importance of treatment approaches in effective management of the disease. Studies in the literature reveal that pazopanib (PB) and sunitinib (SB) therapies are standard of care treatments for RCC patients. It has become clear that economic assessment research of PB and SB methods in treatment of advanced kidney cancer has not been conducted in Turkey in response to the presence of studies addressing the economic assessment of these treatments for RCC patients in foreign literature. The aim of the study is to do the economic assessment study of PB and SB methods in the first-line treatment of advanced kidney cancer in Turkey from the perspective of the payer institution. The study included 53 adult patients who were diagnosed with RCC and received one of the PB or SB treatments. The research used a disease/decision model consisting of progression-free survival, progression survival and mortality status. The transition possibilities used to model transitions between health conditions were provided through literature, and simulations were completed in two phases based on different transition probabilities. Markov model and Monte Carlo methods were utilised in the simulation process, and the Monte Carlo simulation method was considered within different theoretical distributions. Resource usage data on RCC disease was provided using the relevant hospital's information system to determine the cost burden on the payer institution. Information on how long patients received chemotherapy treatment was obtained through patient files. Patients were reached using EQ-5D quality-of-life tool for effectiveness measurement, with coefficients of Germany and England based on average quality-adjusted life year (QALY) per patient. A 3% reduction rate was applied in the economic assessment process to consider the time value of cost and health outcomes. The average monthly cost for patients in the case of progression-free survival in the treatment of PB was 10,088.89 TL, compared to 11,351.35 TL for patients in the state of progression survival. The average monthly cost for patients in progression-free survival status for SB treatment was 10,240.73 TL and for patients in progression survival status it was 11,272.20 TL. The average QALY for patients in progression-free survival status for PB treatment was 0.86, compared to 0.42 for patients in progression. The average QALY value for SB treatment was 0.70 for patients without progression and 0.45 for patients with progression. First cost-effectiveness analysis findings suggest that PB therapy is not cost-effective; the findings of cost-effectiveness analysis produced using different transition possibilities revealed that PB therapy for chi-square and poisson distributions was cost-effective. As a result, whether the PB treatment method in first-line treatment of advanced renal cancer disease is cost-effective relative to the SB treatment method varies according to simulation method, transition possibilities, and probability distribution. Further economic assessment are needed to assess which method is cost-effective in RCC treatment.

Keywords:

Kidney cancer, pazopanib, sunitinib, cost-effectiveness analysis

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	ii
ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÖNSÖZ	xii
GİRİŞ	1
1. BÖLÜM: İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİ	4
1.1. HASTALIĞA İLİŞKİN GENEL BİLGİLER, PREVALANS, İNSİDANS, MORTALİTE	4
1.2. ETİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ	6
1.3. EVRELEME	7
1.4. RISK FAKTÖRLERİ	8
1.5. GÖRÜNTÜLEME VE TANI	9
1.5.1. <i>Bilgisayarlı Tomografi</i>	10
1.5.2. <i>Manyetik Rezonans Görüntüleme</i>	11
1.5.3. <i>Ultrason</i>	12
1.5.4. <i>Moleküler Görüntüleme</i>	12
2. BÖLÜM: İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE TEDAVİ VE MALİYET-ETKİLİLİK	14
2.1. İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE TEDAVİ	14
2.1.1. <i>Cerrahi Tedavi</i>	16
2.1.2. <i>Kemoterapi</i>	17
2.1.3. <i>İmmünoterapi</i>	20
2.1.4. <i>Radyoterapi</i>	21
2.2. İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE MALİYET-ETKİLİLİK LİTERATÜRÜ: PAZOPANİB VE SUNİTİNİB	22
2.2.1. <i>Maliyet-Etkililik: Pazopanib</i>	23
2.2.2. <i>Maliyet-Etkililik: Sunitinib</i>	28
3. BÖLÜM: EKONOMİK DEĞERLENDİRME	34
3.1. EKONOMİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARININ ÖNEMİ	34
3.1.1. <i>Hasta Açısından</i>	34
3.1.2. <i>Toplum Açısından</i>	35
3.1.3. <i>Hizmet Sunucu ve Ödeyici Kurum Açısından</i>	36
3.2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME TÜRLERİ	37
3.2.1. <i>Maliyet-Minimizasyon Analizi (Cost-Minimization Analysis)</i>	39
3.2.2. <i>Maliyet-Fayda Analizi (Cost-Benefit Analysis)</i>	40
3.2.3. <i>Maliyet-Yararlanım Analizi (Cost-Utility Analysis)</i>	40
3.2.4. <i>Maliyet-Etkililik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)</i>	41
3.2.4.1. <i>Amaç</i>	43
3.2.4.2. <i>Perspektif</i>	43
3.2.4.3. <i>Zaman Dilimi</i>	44
3.2.4.4. <i>Hastalık / Karar Modeli</i>	45
3.2.4.5. <i>Kaynak Kullanımı ve Birim Maliyetler</i>	47
3.2.4.6. <i>Kavramsal Model</i>	48
3.2.4.6.1. <i>Maliyet-Etkililik Analizinde Kullanılan Modeller</i>	49
3.2.4.7. <i>Etkililik Ölçümü</i>	60

3.2.4.8.	Maliyet-Etkililik Düzlemi.....	62
3.2.4.9.	İndirgeme.....	64
3.2.4.10.	Duyarlılık Analizi.....	65
3.2.4.11.	Bütçe Etki Analizi.....	66
4.	BÖLÜM: İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE PAZOPANİB VE SUNİTİNİB TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ARAŞTIRMASI	67
4.1.	KURAMSAL ARKA PLAN	67
4.2.	AMAÇ VE ÖNEM	67
4.3.	ARAŞTIRMA SORUSU	68
4.4.	ÇALIŞMA GRUBU	68
4.5.	KISITLILIKLAR VE VARSAYIMLAR.....	69
4.6.	MODELLEME SÜRECİ	70
4.7.	VERİ TOPLAMA VE DEĞERLENDİRME	74
5.	BÖLÜM: BULGULAR	78
5.1.	HASTA BAŞINA KEMOTERAPİ, HİZMET, İLAÇ VE MALZEME MALİYETLERİ VE QALY DEĞERLERİ	79
5.2.	KAYNAKLARA YAPILAN ÖDEMELER VE DİĞER BULGULAR	80
5.3.	SİMÜLASYONLARA İLİŞKİN BULGULAR	82
5.4.	TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN KAYNAKLAR	84
5.4.1.	<i>Pazopanib Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Kaynaklar.....</i>	<i>84</i>
5.4.2.	<i>Sunitinib Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Kaynaklar.....</i>	<i>88</i>
5.5.	SİMÜLASYON BULGULARI	92
5.5.1.	<i>Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları</i>	<i>95</i>
5.5.1.1.	<i>Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>96</i>
5.5.1.2.	<i>Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>96</i>
5.5.1.3.	<i>Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Monte Carlo Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>98</i>
5.5.1.4.	<i>Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Monte Carlo Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>100</i>
5.6.	MALİYET-ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI	103
5.6.1.	<i>Temel Markov Model Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları.....</i>	<i>103</i>
5.6.2.	<i>Temel Monte Carlo Modeli Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları.....</i>	<i>105</i>
5.6.2.1.	<i>Temel Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları</i>	<i>105</i>
5.6.2.2.	<i>Alternatif Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları</i>	<i>107</i>
5.6.2.2.1.	<i>Alternatif Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>107</i>
5.6.2.2.2.	<i>Alternatif Monte Carlo Simülasyon Bulguları.....</i>	<i>109</i>
5.7.	DUYARLILIK ANALİZİ BULGULARI	112
5.8.	BÜTÇE-ETKİ ANALİZİ BULGULARI	113
6.	BÖLÜM: TARTIŞMA.....	115
7.	BÖLÜM: SONUÇ VE ÖNERİLER.....	123
	KAYNAKLAR	126
	EK 1. SİMÜLASYONLARA İLİŞKİN BULGULAR	145
	EK 2. ANKET FORMU	183
	EK 3. İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ SOSYAL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ETİK ONAY BELGESİ	186
	EK 4. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ARAŞTIRMA İZİNİ	187
	EK 5. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ ARAŞTIRMA İZİNİ	188
	EK 6. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU	190

KISALTMALAR

BK	: Böbrek Kanseri
BMN	: Böbrek Malign Neoplazmı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
GSYİH	: Gayri Safi Yurt İçi Hâsıla
IMDC	: International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Uluslararası Metastatik Böbrek Hücreli Karsinom Veritabanı Konsorsiyumu)
İEBK	: İleri Evre Böbrek Kanseri
İMEO	: İlave Maliyet-Etkililik Oranı
MEA	: Maliyet-Etkililik Analizi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSKCC	: Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi)
PB	: Pazopanib
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
QALY	: Quality-Adjusted Life Years (Kalite Ayarlı Yaşam Yılları)
RCC	: Renal Cell Carcinoma (Böbrek Hücreli Karsinomu)
SB	: Sunitinib
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SPECT	: Single-Photon Emission Computed Tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
STD	: Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
TKI	: Tirozin Kinaz İnhibütörü
US	: Ultrason
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)
VEGF-TKI	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-Tirozin Kinaz İnhibitorü
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. RCC için Güncel Tedaviler.....	18
Tablo 2. Pazopanib Tedavisine İlişkin Yan Etkiler.....	24
Tablo 3. Sunitinib Tedavisine İlişkin Yan Etkiler.....	29
Tablo 4. Sağlık Hizmeti Alanında Ekonomik Değerlendirme Çalışmalarının Ayırt Edici Özellikleri.....	38
Tablo 5. Ekonomik Değerlendirme Türlerine İlişkin Bilgiler.....	38
Tablo 6. Markov Kohort Simülasyonu.....	52
Tablo 7. Geçiş Olasılıkları.....	55
Tablo 8. Monte Carlo Örnek Simülasyon Bulguları.....	56
Tablo 9. Maliyetlerin İndirgenmesine İlişkin Bir Örnek.....	65
Tablo 10. Maliyet-Etkililik Analizine İlişkin Tanımlayıcı Bulgular.....	78
Tablo 11. Hasta Başına Düşen Maliyetler ve QALY Değerleri.....	79
Tablo 12. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	84
Tablo 13. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen İlaçların Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	85
Tablo 14. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	87
Tablo 15. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	88
Tablo 16. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen İlaçların Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	90
Tablo 17. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri.....	91
Tablo 18. Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerine İlişkin Geçiş Olasılıkları.....	93
Tablo 19. Alternatif Tedavilerin (PB ve SB) Hasta Başı Ortalama QALY ve Maliyet Bulguları (Aylık)..	94
Tablo 20. Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....	96
Tablo 21. Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....	97
Tablo 22. Sunitinib Tedavisine İlişkin Alternatif Markov Kohort Simülasyon Bulguları.....	97
Tablo 23. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	98
Tablo 24. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-kare Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	99
Tablo 25. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	99
Tablo 26. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	100
Tablo 27. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	100
Tablo 28. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları.....	101
Tablo 29. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları....	102
Tablo 30. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-kare Dağılımı ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları...	102
Tablo 31. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları..	103
Tablo 32. Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerine İlişkin Temel Maliyet-Etkililik Bulguları.....	103
Tablo 33. Temel Monte Carlo Simülasyonu Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları.....	105
Tablo 34. Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Alternatif Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları.....	107
Tablo 35. Alternatif Monte Carlo Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları.....	109
Tablo 36. Duyarlılık Analizine İlişkin Bulgular.....	112
Tablo 37. Pazopanib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu.....	145
Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu.....	148
Tablo 39. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	154
Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	157
Tablo 41. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	163
Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	166
Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	172
Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu.....	176

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RCC'li Hastalar İçin Klinik Uygulama.....	19
Şekil 2. Markov Durum Geçiş Diyagramı	45
Şekil 3. Kuramsal Dağılımlara İlişkin Histogramlar	58
Şekil 4. Maliyet-Etkililik Düzlemi ve Farklı Karar Senaryoları.....	63
Şekil 5. İEBK İçin Hastalık Modeli	71
Şekil 6. Ödeyici kurum Tarafından Ödenen ve Ödenmeyen Kaynaklara İlişkin Özet Bulgular.....	81
Şekil 7. Dağılımlara İlişkin Histogramlar.....	83
Şekil 8. Temel Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Düzlemi	104
Şekil 9. Temel Monte Carlo Simülasyonu İle Üretilen Maliyet-Etkililik Analizi Bulgularına İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi.....	106
Şekil 10. Alternatif Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi	108
Şekil 11. Alternatif Monte Carlo Simülasyonlarına İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi.....	110

ÖNSÖZ

İleri evre böbrek kanseri (İEBK) hastalığı, dünyada ve Türkiye’de en sık görülen ilk on kanser türünden biri olarak sağlık sistemi, ödeyici kurumlar ve hastalar üzerinde önemli bir yük olmaya devam etmektedir. Hastalığın yönetiminde sistemik tedaviler ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) tedavilerinden sonra immünoterapi tedavisi geliştirilmiş olup özellikle son yıllarda kombine tedavilerin ürettiği sağlık sonuçlarına dikkat çekilmektedir. Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de klinik uygulamada İEBK hastalarına en sık reçetelenen tedaviler PB ve SB tedavileridir. Söz konusu tedaviler oldukça pahalı olup SGK tarafından ödenmektedir. Ödeyici kurum tarafından ödenen bu tedavilerin maliyet-etkili olup olmadığı ile ilgili yabancı literatürde çeşitli türden bulgular mevcut iken Türkiye’de söz konusu tedavilerin maliyet-etkililiğini değerlendiren ekonomik değerlendirme çalışmasının bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmada İEBK’nın birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavilerinin ekonomik değerlendirme çalışması yapılmıştır. Çalışmada literatürde sıklıkla yararlanılan Markov modelin yanı sıra Monte Carlo modeli de farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde kullanılmıştır. Modelleme sürecinde farklı geçiş olasılığı setleri kullanılarak çalışma metodolojik açıdan güçlendirilmeye çalışılırken, Monte Carlo simülasyon yönteminde çalışma bulgularının farklı kuramsal dağılımlara ne ölçüde duyarlı olduğu da ortaya konmuştur. Literatürde sıklıkla Markov model yöntemi kullanılmakta ve çalışma bulguları tek bir İMEO değeri üzerinden değerlendirilirken bu çalışmada söz konusu modele ek olarak Monte Carlo simülasyon yöntemi normal, ki-kare ve poisson dağılımları çerçevesinde ele alınmıştır. Çalışmada ortaya konan bu yaklaşıma ek olarak farklı parametreler kullanılarak yapılan değişimler ile duyarlılık analizi yapılmış olup ayrıca tedavilerin ödeyici kurum üzerindeki bütçe etkisini ortaya koymak amacıyla da bütçe-etki analizi çalışma bulguları esas alınarak yapılmıştır. Çalışma bulguları, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin maliyet-etkili olup olmadığı ile ilgili belirsizliğin olduğunu ortaya koymuştur. Markov model ile üretilen maliyet-etkililik bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını gösterirken alternatif simülasyonlarda Monte Carlo ile üretilen maliyet-etkililik bulguları, ki-kare ve poisson dağılımları esas alındığında, PB tedavi yönteminin SB tedavisine göre maliyet-etkili olduğunu göstermiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde hangi tedavinin maliyet-etkili olduğunun değerlendirilmesi için farklı simülasyon yöntemi, geçiş olasılıkları ve olasılık dağılımlarının yer aldığı daha fazla ekonomik değerlendirme çalışmasına ihtiyaç duyulduğu söylenebilir. Sağlık yönetimi alanında doktora tezi olarak yapılan bu çalışmanın Türkiye’de ödeyici kurum, hastalar ve bilim insanları için faydalı olmasını, insanlığın daha iyi sağlık hizmeti alabilmesi için demokratik bilimin ışığının hâkim olmasını temenni ederim.

GİRİŞ

İleri evre böbrek kanseri (İEBK) dünya çapında yetişkinlerde görülen bir malignite olarak yılda binlerce yeni vaka ve binlerce hastanın ölümüne sebep olan bir hastalıktır (Cao vd. 2020: 37; Du vd. 2020: 1-2). Bu hastalığın en yaygın türü renal hücreli karsinomlardır (RCC). RCC, üriner sistem maligniteleri içerisinde üçüncü en yaygın görülen malignite olup (Derweesh vd. 2016: 67) küresel olarak değerlendirildiğinde yıllık 210 bin yeni vaka ve 100 binin üzerinde yeni ölümle yaklaşık olarak %3'lük payı oluşturmaktadır (Masini vd. 2019: 151). Büyük çoğunluğu farklı amaçlar ile yapılan tetkikler ile saptanan bu hastalığın ilk tanısında hastaların %30'unda metastaz olduğu saptanmaktadır. Akciğerler, lenf düğümleri, kemikler, karaciğer, adrenal bezler ve beyin hastalığın en çok metastaz yaptığı organlar olarak öne çıkmaktadır (Yadlapalli vd. 2015: 106). Hastalık dünya çapında yaygın olarak görülse de hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler gibi yeni tedavi yaklaşımları ile birlikte sağkalım oranlarında önemli iyileşmeler elde edilebilmektedir (Joshi vd. 2018: 97). Bu iyileşmeler sağkalım açısından değerlendirildiğinde, RCC hastalığında 5 yıllık sağkalımın 1990'lı yıllarda ortalama %7,3 olduğu, bu oranın 2015 yılında yaklaşık olarak %12 olarak gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Bu durum literatürde sistemik tedavilere ek olarak geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ile ilişkilendirilmektedir. Geliştirilen tedaviler hastaların progresyonsuz sağkalım oranlarına katkı koysa da böbrek fonksiyonları üzerine çeşitli türden riskler yaratan nefrektomi, kronik böbrek hastalığı, hipertansiyon ve obezite gibi durum ve hastalıklar tedaviden elde edilen başarıyı önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Derweesh vd. 2016: 67; Masini vd. 2019: 150-151). Gerek tedavi kaynaklı gerekse de eşlik eden hastalıklar ile birlikte verilen tedaviye bağlı olarak yan etkiler ortaya çıksa da TKI ve immünoterapilerin tedavide kullanımının sağkalım ve yaşam kalitesi açısından önemli kazanımları beraberinde getirdiği değerlendirilmektedir (Procopio vd. 2019: 527). Sistemik tedaviler (interferon ve interlekin) ile başlayan tedavide, hastaların tolere edebilme durumu ve rutinler ile izlenen yan etkilerin olup olmadığı tedavinin seyrinde önemli olmaktadır (Ravasio vd. 2011: 508). Görüntüleme yöntemlerinin eşlik ettiği süreçte hastada progresyon olup olmama durumuna göre bir sonraki tedaviye geçilebilmektedir. Buna göre, sistemik tedavilerden yanıt alınmadığında TKI'ler endikasyon dâhilinde veya endikasyon dışı yapılan başvuru ile başlanabilmektedir. Diğer yandan, ilk tedavide sistemik tedavilere

ilişkin ilaçlar piyasada bulunmadığında endikasyon dışı başvuru yapılarak ilaç kullanım onayı beklenmektedir. İlaç kullanım onayları çerçevesinde ilaç tedavileri reçetelenerek hastaya verilebilmektedir. Ultrason (US) ve/veya bilgisayarlı tomografi (BT) ile yapılan görüntülemeler sonucunda hastalığın evrelemesi yapılabilmekte olup ilerleyen süreçte PET görüntüleme için kullanılan FDG-18 ile yeniden evreleme yapılabilmektedir. Bu evrelemede, hastalarda progresyon olup olmadığı, hastalığın metastatik yapısı baş-boyun, toraks, abdomen ve pelvis bölgesi, iskelet sistemi bölgelerinde hastalık durumu detaylı olarak değerlendirilmektedir. Böbrek kanseri tedavisinde hastalığın ilerlemesi hem hastanın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilemekte hem de sağlık sistemi üzerinde -daha fazla kaynak tüketimi gerektirdiği için- büyük yük oluşturmaktadır. Dolayısıyla RCC hastalığının tedavisinde uygulanan tedavi ile hastaların progresyonsuz sağkalım durumunun sürdürülebilmesi oldukça önemlidir. Buna paralel olarak yapılan çalışmada (Sternberg vd. 2010), RCC tedavisinde pazopanib (PB) tedavisini alan hastalarda 9,2 ay progresyonsuz sağkalım elde edildiği raporlanmıştır. Plasebo grubunda hastaların yalnızca %3'ü tedaviye yanıt verirken, PB tedavisi alan grupta ise bu oran %30 olarak gerçekleşmiştir. COMPARZ (Motzer vd. 2013), PISCES (Escudier vd. 2014) ve SPAZO (Pérez-Valderrama vd. 2016) çalışmaları da PB tedavi yönteminin sunitinib (SB) yöntemine alternatif olarak daha fazla progresyonsuz sağkalım sağladığını ortaya koymuştur. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada (Purmonen vd. 2008), RCC tedavisinde SB tedavi yönteminin en iyi destekleyici hizmete göre maliyet-etkili olduğu saptanmıştır. Buna göre, bir aylık progresyonsuz sağkalım için kazanılan maliyet 4.802 Euro, 1 yıllık kazanılan maliyet ise 30.831 Euro ve son olarak 1 QALY başına kazanılan maliyetin ise 43.698 Euro olduğu raporlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada (Delea vd. 2015), RCC tedavisinde PB tedavi yönteminin SB'ye göre daha fazla QALY sağladığı ve daha az maliyet yarattığı ortaya konmuştur. Yakın tarihte yürütülen bir meta analiz çalışması (Deng vd. 2019), PB tedavi yönteminin SB tedavi yöntemi ile eşdeğer anti-tümör etkililiği sağladığını, buna karşın PB yönteminin maliyet açısından daha avantajlı olduğunu ortaya koymuştur. Motzer vd. (2013) tarafından yürütülen çalışma, RCC'si bulunan hastalarda gösterdikleri etkililik performansları nedeniyle PB ve SB tedavi yöntemlerinin karşılaştırılabilir olduğunu değerlendirmiştir. Yakın tarihte Vargas vd. (2019) tarafından yürütülen çalışmada, RCC için kullanılan PB ve SB tedavilerinin maliyet-etkili oldukları bildirilerek bu tedaviler arasında verilecek kararın, dolayısıyla bu tedaviler arasında hangisinin geri ödeme kapsamına alınması gerektiği hususunda

daha fazla ekonomik değerlendirme çalışmasının gerekliliğine işaret edilmiştir. Buraya kadar literatüre dayanılarak yapılan tartişmalar işığında, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından bedeli ödenen ve İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde kullanılan PB ve SB tedavi yöntemlerinin ekonomik değerlendirme çalışmasının yapılmasının oldukça önemli olduğu ve bu çalışmanın tamamlanması ile SGK'nın içine yarayacak nitelikte bilgiler elde edileceği düşünülmektedir. Yabancı literatürde RCC için söz konusu tedavilerin ekonomik değerlendirmesini ele alan çalışmaların varlığına karşılık Türkiye'de İEBK tedavisinde PB ve SB tedavi yöntemlerinin ekonomik değerlendirme araştırmasının yapılmadığı anlaşılmıştır. Bu bağlamda planlanan bu çalışmanın amacı, Türkiye'de İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavilerinin ekonomik değerlendirme çalışmasını SGK bakış açısı ile yapmak, böbrek onkolojisi alanında literatüre katkı koymaktır.

1. BÖLÜM

İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİ

1.1. Hastalığa İlişkin Genel Bilgiler, Prevalans, İnsidans, Mortalite

Böbrek Kanseri (BK) dünya çapında yaygın olup RCC bu kanserlerin en yaygın türüdür (Purmonen vd. 2010: 382; Motzer vd. 2013: 722). RCC, ürolojik kanserler içerisinde en öldürücü olanı olarak kabul edilmekle birlikte (Meyer vd. 2019: 1-2) BK'nın varlığına ilişkin ilk teşhiste hastaların yaklaşık %30'unda ayrıca metastaz olduğu (Escudier vd. 2007: 126; Motzer vd. 2013: 723) ve bu hastaların metastazı bulunmayan hastalara göre daha az yaşadığı bildirilmektedir (Gore vd. 2009: 758). Dünya çapında değerlendirildiğinde RCC, BK'nın %90'undan sorumlu olup (Rajan ve Leung, 2015: 46) erkekler ve kadınlar arasında sırasıyla dokuzuncu ve on dördüncü en yaygın kanser türünü oluşturmaktadır (Kim vd. 2018: 2). RCC ile ilgili bir başka çalışmada (Capitanio vd. 2019: 75), RCC'nin erkekler ve kadınlar arasında sırasıyla teşhis edilen altıncı ve onuncu kanser türü olduğu saptanmıştır. RCC insidansı küresel olarak farklılıklar gösterse de Batı ve Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da en yüksek oranlara ulaşmakta iken Afrika ve Güneydoğu Asya ülkelerinde en düşük oranlara sahiptir (Stock vd. 2015: 5).

RCC insidansı, dünya genelinde artış eğilimi göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde söz konusu hastalığın insidansında kısmi bir istikrar sağlanmış olmasına rağmen dünyanın farklı bölgelerinde yaşayan insanların sağlığını tehdit eden yaşam tarzı faktörleri, eşlik eden hastalıklar, kimyasal maruziyet vb. risk faktörleri RCC'nin dünyadaki yaygınlığının varyasyon göstermesinde büyük öneme sahiptir (Meyer vd. 2019: 8). RCC insidansında yaşanan artışa dikkat çekilen bir çalışmada (Capitanio vd. 2019: 75), karın bölgesine ilişkin yapılan görüntülemeler sırasında yapılan saptamaların hastalığın teşhisi için önemine vurgu yapılmıştır. RCC epidemiyolojisini dünya çapında ele alan ve yakın zamanda yayınlanan bu çalışmada yapılan tahminlere göre, Türkiye BK'da Asya ülkeleri içerisinde en yüksek ölüm oranlarına sahiptir. Buna göre, Türkiye'de her yüz bin kişiden 4,7'si BK'dan dolayı yaşamını kaybetmektedir. BK nedeniyle Türkiye'de binlerce kişinin yaşamını yitirmesinin yanı sıra böbrek malign neoplazmı (BMN) teşhisi alan çok sayıda kişinin varlığı, BK'nın Türkiye'de en yaygın

10 kanser içerisinde yer almasına neden olmaktadır. Böbrek malignitesi, sinsi bir neoplazm olup dünya genelinde kanser tanı ve ölümleri içerisinde önemli yer kaplamaktadır. BK'nın dünya genelinde prevalansı ile ilgili literatürde farklı bulgular yer almaktadır. Bir çalışmaya göre (Capitano vd. 2019), yapılan bütün onkolojik tanımlar içerisinde BMN'nin prevalansı %3-%5 aralığında iken, bir başka çalışmada (Padala vd. 2020) ise söz konusu neoplazmın küresel çapta BK tanımlarının yaklaşık olarak %2'sini oluşturduğu ancak bu oranın dünya çapında artış eğilimi gösterdiği değerlendirilmiştir. BK'nın son yıllarda yaygınlık göstermesi, kalıtsal faktörlerden çok yaşam tarzı faktörleri ile açıklanmaktadır. Bu nedenle hastalığın gelişmiş dünya ülkelerinde daha çok gözlemlendiği raporlanmaktadır. BK ile ilgili özellikle son 10 yılda gelişmiş ülkeler başta olmak üzere yaşanan söz konusu artış, yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRI), BT ve US görüntülemelerinden sonra elde edilen bulgular olarak değerlendirilmektedir (Padala vd. 2020: 79). Onkolojik hastalıklar ile ilgili kapsamlı bir çalışmaya göre, Türkiye'de BK prevalansı yaklaşık olarak %13, insidansı %5,2 ve hastalığın mortalitesi ise %2,6'dır. Prevalans, insidans ve mortalite göstergeleri açısından değerlendirildiğinde, Türkiye'nin Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa ülkelerine göre avantajlı bir durumda olduğu anlaşılmaktadır. Bulgulara göre, hastalığın prevalansı ABD'de %31,8, insidansı %10,9 ve mortalitesi ise %2,3'tür. Gelişmiş ülkelerde insidansı artış eğiliminde olan BK, ABD'de dokuzuncu en çok tanımlanan kanser türü olarak bildirilmektedir. Avrupa ülkeleri nezdinde duruma bakıldığında ise örnek olarak Fransa'da hastalığın insidansı %12,5, prevalansı %35,1 ve mortalitesi ise %3,1 olarak raporlanmıştır (Globocan, 2018). Ortaya çıkan bulgular hemen hemen bütün Avrupa ülkeleri için geçerli olmakla birlikte hastalığın prevalans ve insidansının Avrupa ülkeleri ve batı yarım kürede oldukça yüksek olduğu anlaşılmaktadır.

RCC, lokal, bölgesel ve uzak mesafeli olması yönleriyle gruplanmaktadır. Lokal böbrek kanserinde, tümörün böbreğin dışına yayıldığına ilişkin herhangi bir işaret olmamakta, tümör yalnızca böbrek ile sınırlı kalmaktadır. Bölgesel böbrek kanserinde, tümör, böbreğe yakın yapılara ve lenf düğümlerine yayılabilmektedir. Uzak mesafeli böbrek kanserinde ise tümör, akciğer, kemik, karaciğer, beyin vb. organlara yayılım gösterebilmektedir. Yapılan tetkikler sonucunda tümörün yayıldığı saptanırsa hastalığın metastatik karakterli olduğu düşünülür, hasta bu durumda Evre 4'te yer alarak metastatik İEBK hastası olarak değerlendirilmektedir. Literatür bulguları, İEBK hastalığının, sırasıyla en sık lenf düğümleri, akciğer, kemik, karaciğer, böbrek üstü

bezleri ve beyine metastaz yapan metastatik bir hastalık olduğunu açık bir biçimde göstermektedir (Nazha vd. 2018: 578; Cao vd. 2020: 39; Chen vd. 2021: 1326).

1.2. Etiyoloji ve Histoloji

RCC, böbreklerde tübüllerin astarında ortaya çıkan malignant hücreler ile karakterize bir kanser olup BK veya renal hücre adenokarsinomu olarak da tanımlanmaktadır. Bir insanda 2 adet böbrek bulunmakta olup bunlar omurganın her iki yanında, belin üst tarafında yer almaktadır (McBride, 2016: 4). Posterior karın duvarında bulunan böbrekler, kanı filtreleyen, mineral seviyelerini düzenleyen ve vücut metabolizmasının son ürünlerini idrar formunda vücudun dışına yönlendiren hayati öneme sahip organlardır. Böbreklerde bulunan küçük tübüller kanı filtrelemekte ve temizlemektedir. Böbrekler kanın içerisinde bulunan atık maddeleri idrar formunda oluşturmaktadır ve oluşan idrar böbreklerden geçerek uzun bir tüp olan üreter aracılığıyla mesanede birikmekte, üretra aracılığıyla vücudun dışına yönlendirilmektedir. Bir başka anlatımla böbrekler, kanın içerisinde aşırı düzeyde bulunan elektrolitleri ve atık ürünleri filtreleyerek homeostazın korunmasına katkı sağlayan üriner sistem organlarıdır (Stanfield vd. 2018: 226). Böbrekler, insan sağlığının sürdürülmesinde kritik öneme sahip olduğu için böbrek sağlığını tehdit eden hususlar bireyin sağlığını ve yaşam kalitesini yakından ilgilendirmektedir. Bireyde böbrek sağlığını önemli ölçüde tehlikeye atan durumlardan biri malignant tümörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tümörler içerisinde renal hücreli karsinomlar, böbrek tümörlerinin yaklaşık %90'ını oluşturmaktadır. Bunların da en sık alt tipleri açık hücreli renal hücreli karsinomlardır. Geriye kalan kısmı ise papiller renal hücreli karsinom, kromofob renal hücreli karsinom, toplayıcı kanal renal hücreli karsinomu ve yaygın olmayan çeşitli alt türlerden oluşmaktadır (Rowe vd. 2019: 57). Açık hücreli karsinomlar, en yaygın ve agresif türü oluşturmaktadır. Metastatik böbrek karsinomlarını ele alan bir çalışmada (Guo vd. 2018), tedavi amaçlı ajanları alan hastaların %90'ından fazlası açık hücreli renal hücreli karsinomu hastaları olarak bildirilmiştir. Bütün tanılar içerisinde çok büyük bir payı olan açık hücreli karsinomlar, böbrek kök hücrelerinin bir tümörü olup hastalığın progresyonu ile birlikte hastalarda akciğer, karaciğer ve kemiklere metastaz yapabilmektedir. Açık hücreli karsinomda hastalığın yarattığı metastatik bir durumun varlığında böbrek tümörlerine primer tümör diğer organlardaki tümörlere ise metastatik tümörler adı verilmektedir. Metastatik bir durumun varlığı, kemoterapötik ve diğer

tedavi yöntemleri ile iyileşme şansının papillar karsinomu gibi çeşitli alt tip renal hücre karsinomlarına göre daha düşük olmasına neden olabilmektedir (Padala vd. 2020: 82).

1.3. Evreleme

BK'nın vücuda yayılımı, doku, lenf sistemi ve kan ile olabilmektedir. Tümör, dokular aracılığıyla yakın bölgede yer alan alanlara yayılım gösterebilmektedir. Lenf sistemi açısından duruma bakıldığında, tümör, lenf sistemi içerisinde lenf damarlarını kullanarak vücudun diğer alanlarına yayılım gösterebilmektedir. Son olarak, tümör, kana karışarak kan damarları aracılığıyla vücudun diğer bölgelerinde yer alan organlara yayılabilmektedir. Tümör yalnızca böbrekte kalmış olup diğer organlara yayılım göstermemişse bu tümörler metastatik olmayan lokal tümörler olarak tanımlanmaktadır. Buna karşın, kanser hücreleri, lenf sistemi veya kan damarları aracılığıyla vücudun diğer bölgelerine yayılım göstermişse bu durum metastatik böbrek kanseri olarak ifade edilmektedir (Yadlapalli vd. 2015: 111-112).

Literatürde böbrek kanseri 4 evrede incelenmektedir. Evre I, tümör boyutunun 7 cm veya daha küçük olduğu, tümörün yalnızca böbrekte bulunduğu evredir. Evre II, tümör boyutunun 7 cm'den büyük olduğu, tümörün yalnızca böbrekte bulunduğu evredir. Evre III, tümör boyutu herhangi bir büyüklükte olabilmekte olup tümörün lenf düğümleri ile yakın bir bölgeye, böbrek içindeki veya yakınlarındaki kan damarlarına, böbreklerde idrarı toplayan yapılara veya böbreklerin etrafındaki yağlı doku tabakasına yayılım gösterdiği evredir. Evre IV, kanserin, böbreğin etrafındaki yağlı doku tabakasının ötesinde ve böbreklerin üstündeki adrenal bezlere, vücudun beyin, akciğer, karaciğer, kemik ve uzak lenf düğümleri gibi bölgelerine yayılım gösterdiği evredir (Derweesh vd. 2016: 74). İEBK hastalığında hastanın hastalığın hangi evresinde olduğu sağkalım ile yakından ilişkili olup İEBK hastalarında tümör evresi tümörün klinik davranışı üzerinde etkiye sahiptir (Türk vd. 2014: 126). Buna göre, birinci evrede bulunan İEBK hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı %80-%95, ikinci evrede bulunan hastaların sağkalım oranı %80, üçüncü evrede bulunan hastaların sağkalım oranı %60 ve son olarak dördüncü evrede bulunan hastaların sağkalım oranı ise %10'dan azdır (Vargas vd. 2019: 3). Hastalığın prognozu Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) tarafından geliştirilen 5 risk faktörüne bağlı olarak değerlendirilmektedir. Risk faktörlerinin değerlendirilmesi sonucunda hastalar risk faktörü yok (favorable risk), 1-2

risk faktörü (intermediate risk) ve 3 ve daha fazla risk faktörü (poor risk) gruplarından birine düşmekte olup tedavi rejimi ortaya çıkan bulgulara göre değerlendirilmektedir (Vickers ve Heng, 2013: 251; Staehler vd. 2021: 951). Literatür bulguları, RCC hastalarının yaklaşık olarak %20'sinin 3 ve daha fazla risk faktörüne sahip olduğunu göstermektedir (Motzer vd. 2002: 290). Yüksek risk grubunda yer alan 60 hasta üzerine yürütülen bir çalışmada (Staehler vd. 2021), 3 ve daha fazla risk faktörü bulunan hasta sayısının 29 (% 67,4) olduğu bildirilmiştir.

1.4. Risk Faktörleri

BK ile ilgili literatürde yer alan çalışmalarda farklı türden risk faktörlerinden bahsedilmektedir. Yaş, ırk, sigara içme öyküsü, obezite, alkol tüketimi, hipertansiyon, mesleki maruziyet ve ilaçlar BK riskiyle ilişkili olduğu ortaya konan faktörlerden en önemlileridir (Meyer vd. 2019; Capitano vd. 2019; Capri vd. 2020). Risk faktörlerinden hipertansiyon hastalığı, İEBK hastalarının büyük çoğunluğunda görülen komorbid bir hastalık olarak öne çıkmakta (Cao vd. 2020: 39) olup hastalığın tedavisini zorlaştıran önemli bir faktör olarak varlığını sürdürmektedir (Chen vd. 2021: 1324). RCC epidemiyolojisinin ele alındığı bir çalışmada (Capitano vd. 2019), daha yaşlı nüfusta RCC insidansının önemli ölçüde artış gösterdiği raporlanmıştır. Yaşa ayarlanmış tahminlere göre, 40-44 yaş aralığı için RCC gelişme riski %2,9, 50-54 yaş aralığı için %8,8 ve 65-69 yaş aralığı için ise karsinom gelişme riski ise %22,6'dır. Söz konusu bulgular, yaş artışı ile birlikte RCC gelişme riskinin artış gösterdiğine, dolayısıyla da yaş ve BK gelişme riski arasında pozitif yönlü bir ilişkiye işaret etmektedir. RCC gelişmesi riski cinsiyet bağlamında değerlendirildiğinde ise, ağırlıklı olarak erkeklerin risk grubunda oldukları anlaşılmakta olup yaş artışı ile birlikte erkeklerde bu durum daha da kritik hale gelmektedir. Ayrıca RCC'nin böbrek yetmezliği ileri evrede olan, edinilmiş renal kistik hastalığı bulunan, diyaliz alan, organ nakli olan ve skleroz sendromu bulunan kişilerde daha fazla görüldüğü bildirilmiştir. Fiziksel aktivite ile RCC gelişme riski ilişkisini ele alan bir meta analiz çalışmasında (Behrens ve Leitzmann, 2013), fiziksel aktivite ile RCC gelişme riski arasında negatif yönlü bir ilişkinin varlığı saptanmış olup bu bulgu yapılan diğer çalışmalarla da desteklenmiştir (Narayanan vd. 2015).

1.5. Görüntüleme ve Tanı

Modern kesitsel yöntemlerin sağlık hizmeti sunumunda kullanılması ile birlikte özellikle son 20 yılda RCC ile ilgili klinik uygulama, tanı, tedavi ve izlemde oldukça önemli gelişmeler kaydedilmiştir (Escudier vd. 2019: 707). Lokalize renal tümörlerin klinik insidansı, tıp alanında kesitsel görüntüleme tekniklerinin kullanılmasına paralel olarak özellikle günümüze yakın döneme doğru önemli ölçüde artış göstermiştir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişimi ile birlikte farklı şikâyetlerle sağlık kurumuna başvuran hastalarda saptanan tümörler erken tanı ve tedavide önemli iyileşmeler sağlamıştır (Yadlapalli vd. 2015: 109). Bu yönüyle görüntüleme tekniklerinin ana hedefleri, iyi huylu ve kötü huylu lezyonları birbirinden ayırt etme ve erken teşhis, evreleme ve sistemik tedavilere verilen yanıtların değerlendirilmesidir. RCC'lerin büyük çoğunluğu (%50'den fazlası), BK teşhisi amacı dışında yapılan radyolojik incelemelerde tesadüfen saptanmaktadır. Hastalığın sinsi ilerlemesi, çok hafif semptom göstermesi veya hiç semptom göstermemesi hastalığın erken evrede yakalanması önünde oldukça önemli bir engel oluşturmaktadır (Vuorinen vd. 2019: 5559). BT, MRI ve US gibi görüntüleme yöntemleri geleneksel olarak RCC'nin tanı ve evrelemesinde sıklıkla kullanılmaktadır. RCC ile ilgili renal kitlenin saptanması ve karakterize edilmesi, tedavi kararına ışık tutmaktadır. Bu nedenle, renal kitlenin hastalığın histolojisine ilişkin oldukça spesifik bilgiler sunması önem arz etmektedir. Geleneksel olarak kullanılan BT, MRI ve US gibi yöntemler histoloji ile ilgili spesifik bilgiler sunmada oldukça sınırlı yeteneğe sahip olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle özellikle de son yıllarda moleküler görüntüleme tekniklerinin hastalığın histolojisinde etkili bir biçimde kullanımına dikkat çekilmektedir (Rowe vd. 2019: 55-56). Histolojiye ilişkin spesifik bilgilere olanak sağlayan moleküler yöntemler, klinik öneme sahip bilgi elde etmede ve tedavi kararında daha isabetli olunmasına katkı koyabilmektedir. Hasta için hangi tedavinin uygulanacağı, cerrahi müdahalenin gerekli olup olmadığı, klinik olarak önemsiz olan renal tümörler için gereksiz tedavi ve kaynak kullanımının minimize edilmesi vb. açılardan moleküler yöntemlerin renal tümörlerin histolojini ortaya koymada oldukça kıymetli görüntüleme teknikleri olduğu ifade edilmektedir (Vogel vd. 2019: 346). Böbreklerin bulunduğu bölgede ağrı, hematüri, palpe edilebilen abdominal kitle, hiperkalsemi, ateş, eritrositoz ve Stauffer sendromu en sık görülen bulgulardır. RCC şüphesi, serum kreatinin, hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları, lenfosit-nötrofil oranı, laktat dehidrojenaz, C-reaktif protein (CRP) ve serumla düzeltilmiş kalsiyum gibi

laboratuvar incelemelerini harekete geçirmektedir (Vankayala vd. 2012: 70). Söz konusu testlerin bir kısmı sağkalım için önemli referans kaynağı iken testlerin bir kısmı ise hastalarda risk değerlendirmesi için kullanılmaktadır (Canter vd. 2012: 92). RCC vakaları, radyolojik yöntemler ve diğer görüntüleme teknikleri neticesinde tanılanmaktadır. Sağlık hizmeti sunumunda RCC tanısı sıklıkla BT ile araştırılmaktadır. Böylece hastalığın yerel yayılımı, lenf düğümü tutulumu ve metastazlar incelenebilmektedir. Hastalığın daha detaylı araştırmasında ise ek bilgiler sağlamasından ötürü MRI yöntemi alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Tümörün lokal ilerleme durumu ve tümör trombozlarından kaynaklanan venöz tutulumun araştırılmasında bu yöntem BT'ye göre daha avantajlı olabilmektedir (Escudier vd. 2019: 706-707). Risk değerlendirmesi açısından RCC, iki farklı kategoride ele alınmaktadır. İlk kategori, hastalığın primer olduğu yani hastalığın lokalize olarak nüksetmesi iken ikinci kategoride ise hastalık metastatik bir nitelik kazanarak ileri evrede deneyimlenen bir hastalık olarak kabul edilmektedir (Joshi vd. 2018: 97-98). Hastalığın lokal veya ileri evrede bir hastalık olup olmadığı çeşitli kriterler kullanılarak skorlanmaktadır. Bunlar; tümörün büyüklüğü, tümör nekrozu, bölgesel lenf nodu durumu vb. indikatörler kullanılarak değerlendirilmektedir. Düşük skorlar, hastanın düşük risk grubunda yer aldığı ve metastatik durum olmadan hastanın daha yüksek sağkalım elde ettiği anlamına gelmekte iken, yüksek skorlar ise hastanın yüksek risk grubunda yer aldığı dolayısıyla da metastaz olmadan yaşama ihtimalinin ve sağkalım oranının daha düşük olduğu anlamına gelmektedir (Goebell vd. 2018: 1102). Diğer yandan, risk değerlendirmesinde risk faktörlerinin sayısı da hastaların sağkalım oranını büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Buna göre, 1-2 risk faktörü bulunan hastalarda sağkalım oranı %16'dan %22'ye kadar değişim göstermekte iken risk faktörü sayısı 3-6 olduğunda ise sağkalım oranı yaklaşık olarak %5,4 ile %7,8 aralığında gerçekleşmektedir (Prabhudesai vd. 2015: 92-95).

1.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

BT ile yapılan görüntüleme, BK'nın tanı ve evrelemede kullanılan altın standart niteliğinde bir uygulamadır (Herts, 2009: 51). RCC için tanı ve evrelemede diğer uygulamalar kullanılsa da BT, bulunabilirliği, kullanım kolaylığı ve doğru sonuçlar üretmesi gibi yönleri ile diğer görüntüleme yöntemleri içerisinde daha fazla kullanılmaktadır (Cohan ve Adusumilli, 2008: 65). BT ile yapılan görüntülemeler

yalnızca hastalığın teşhis ve evrelemesinde değil, tedaviye başladıktan sonra hastalığın metastatik yapısının olup olmadığının, hastalığın seyrinin nasıl olduğunun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (Herts ve Silverman, 2008: 37). BT ile yapılan görüntülemelerde sadece böbreğin görüntülenmesi yaklaşımı yerine, hastalığın metastatik olup olmadığını ortaya koymak üzere göğüs, karın ve pelvik bölgelerinin de görüntülenmesi tedavinin seyri açısından ayrıca önem arz etmektedir. Buna karşın, BT görüntüleme yönteminin yeteneği, bir renal kitlenin histolojisini karakterize etmede sınırlı düzeyde kaldığından yumuşak dokuların karakterizasyonu ve fonksiyonel görüntüleme amacıyla daha etkili görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Allen ve Sohaib, 2007: 76).

1.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRI görüntüleme yöntemi, RCC tümörlerini tanılama, karakterize etme ve evrelemede ürettiği bulgular açısından daha fazla duyarlılık gösteren bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Herts, 2009: 52). The American College of Radiology, renal kitlelerin değerlendirilmesinde BT görüntüleme yönteminin en iyi uygulama olduğunu ifade etse de MRI'in da bu amaçla kullanılabilir uygun bir yöntem olduğunu bildirmiştir. MRI, yumuşak dokuların karakterizasyonu ve fonksiyonel görüntülemede çeşitli avantajlar yaratmaktadır. Bunun yanı sıra, MRI, hastalığın izlemi için çoklu inceleme gerektiren renal maligniteli genç hastalarda iyonize radyasyon gibi bir faktörün yokluğu, histolojide MRI kullanımının önemli bir yönü olarak ortaya çıkmaktadır (Allen ve Sohaib, 2007: 78). MRI renal protokolü, BT ile benzer biçimde çalışmakta, anatomik tanımlama ve hastalığın ilerleme özelliği gibi çeşitli faktörler incelenebilmektedir. MRI, birtakım tümör tiplerinin gelişmiş yumuşak doku karakterizasyonuna ek olarak ürettiği fonksiyonel bilgiler ile hastalığın histolojisinde BT'ye göre daha avantajlı olabilmektedir. MRI, RCC'lerin saptanmasında bazen BT'ye göre dezavantajlı olabilmektedir. Örnek olarak, MRI yönteminin göğüs bölgesinde kullanımı, solunum sistemi ve kalp hareketleri nedeniyle BT'ye göre daha az etkili olmaktadır. Görüntüleme sürecinde bu tür bulguların sürece dâhil olması, küçük pulmoner nodüllerin saptanmasını sınırlandırmaktadır. Dolayısıyla MRI yöntemi ile tedavi seyri sürecinde hastalığın özellikle akciğere metastaz yapıp yapmadığının araştırılması ve belirlenmesinin oldukça zor olduğu anlaşılmaktadır (Cohan ve Adusumilli, 2008: 65-66). Abdominal görüntülemede MRI görüntülemenin görece daha az sık kullanılması, RCC

tümörlerinin tanılanması, karakterize edilmesi ve evrelemesinde BT'nin standart görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaya devam edeceğini açık bir biçimde göstermektedir. Buna karşın, anatomik bölgesel çözümlere odaklanan teknolojilerin gelişimiyle MRI yönteminin BT yöntemi ile benzer performans üretebileceği, ilerleyen süreçte ise daha iyi performans üretebileceği ileri sürülmektedir (Herts, 2009: 52).

1.5.3. Ultrason

US görüntüleme tekniği, BT ve MRI yöntemlerine göre kullanımı oldukça sınırlı düzeyde kalan bir teknik olarak sağlık sisteminde farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Literatürden anlaşıldığı üzere, batin bölgesine ilişkin incelemelerde yoğun bir biçimde kullanılan US yöntemi, RCC'lerin saptanmasına önemli ölçüde katkı koymaktadır. US yöntemi, iyonize radyasyon yokluğu ve nefrotoksik kontrast madde kullanımı olmaması nedeniyle avantajlı bir uygulama olarak görülmektedir. Bu durum, özellikle renal kitlesi bulunan hastaların sürekli izleminin sağlanmasında etkili bir araç olarak kabul edilmektedir (Allen ve Sohaib, 2007: 75). Diğer yandan, US, RCC için tanılama sürecinde kistik ve katı renal kitlelerin belirlenmesi ve karakterize edilmesinde ideal bir yöntem olarak görülmektedir (Herts, 2009: 53). Tedavi süreci boyunca US yöntemi kullanılarak yapılan görüntüleme ile renal kitlesi bulunan hastaların tedavisinde gereksiz tedavinin ve kaynak kullanımının önüne geçilebilmesi raporlanan kazanımlardır. Ancak BT ve MRI ile karşılaştırıldığında, US yönteminin hekimin tedavi kararına ışık tutacak düzeyde spesifik renal kitle histolojisi bilgisini sağlayamadığı anlaşılmaktadır. Görüntüleme teknikleri ile ilgili tıpta yaşanan gelişmeler US yöntemi ile ilgili gelişmeleri beraberinde getirmektedir. US yöntemi ile ilgili intravenöz kontrast ajanların geliştirilmesi, kanser histolojisinde yöntemin yaygın kullanılma potansiyelini arttıracak ifade edilmektedir. Bu hususta yürütülen çalışmalardan elde edilen bulgular, kontrast ajanların renal tümörlerin karakterize edilmesinde faydalı bilgiler sunduğunu ortaya koymaktadır (Tamai vd. 2005: 1636; Park ve Eisen, 2007: 1278).

1.5.4. Moleküler Görüntüleme

Geleneksel görüntüleme uygulamalarının (BT, MRI ve US) histolojik tanılamada yarattığı kısıtlar, renal kitlelerin araştırılmasında moleküler görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkışına neden olmuştur. Moleküler teknikler, geleneksel uygulamalarla elde

edilemeyen, hastalığı etkin bir biçimde karakterize etmede daha başarılı sonuçlar üreten kapsamlı bilgiler sunmaktadır. Moleküler tekniklerle yapılan görüntülemeler ile benign ve malign renal kitleler etkili bir biçimde birbirinden ayrıştırılabilmektedir (Buscombe, 2015: 135). The Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, moleküler görüntülemeyi, moleküler ve hücresel düzeyde vücudun içerisinde neler olduğuna ilişkin detaylı bir resim sağlayan medikal görüntüleme tekniklerinin geneli olarak tanımlamaktadır (Rowe vd. 2019: 63). Bu nedenle moleküler görüntüleme, diğer geleneksel olarak kullanılan anatomik kesitsel tekniklerden farklı olarak, tümörün altında yatan biyoloji ile ilgili fonksiyonel bilgi sağlayan bir görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmaktadır. Moleküler görüntülemede pozitron emission tomography (PET) ve single-photon emission computed tomography (SPECT) en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir. Bu yöntemlerde, radyonüklid (ör. F, C, Ga, I, Zr, Tc ve In) adı verilen maddeler kullanılarak hastadan renal kitle karakterizasyonuna olanak sağlayan bulgular elde edilmektedir. Bu görüntüleme yöntemleri kullanılarak elde edilen veriler, tomografik tarzda yeniden yapılandırıldıktan sonra BT ve MRI ile kombine olarak değerlendirilebilmektedir. Bu yönüyle çoğu moleküler görüntülemenin moleküler ve anatomik bilgilerin kombinasyonundan oluştuğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, renal kanser histolojisinde geleneksel anatomik yöntemler ve moleküler yöntemleri içine alan farklı görüntüleme yöntemleri bulunmaktadır. Geleneksel yöntemler, renal kitlenin anatomik kesitsel karakterizasyonunda etkili olurken, moleküler yöntemler ise moleküler ve hücresel düzeyde hastalığın etiyolojisine ilişkin kapsamlı kavrayış sağlamaktadır. Anatomik kesitsel yöntemler renal kitlelerin benign mi malignite mi olduğunu saptamada başarısız olabildiği için renal kitlelerin altında yatan biyolojinin daha iyi anlaşılması için görüntülemede moleküler yöntemlerin kullanılması giderek daha fazla önerilir hale gelmiştir (Buscombe, 2015: 148-150).

2. BÖLÜM

İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE TEDAVİ VE MALİYET-ETKİLİLİK

Çalışmanın bu kısmında İEBK hastalarının tedavisinde kullanılan yöntemler literatüre dayanılarak sırasıyla sunulmaktadır. Dünya genelinde klinik uygulamada en sık kullanılan tedaviler, cerrahi tedavi, kemoterapi tedavisi, immünoterapi tedavisi ve radyasyon tedavisi olup çalışmanın bu kısmında söz konusu tedavilere ilişkin bilgiler sunulmuştur. Tedavi yöntemlerinin sunumundan sonra ise PB ve SB tedavi yöntemlerine ilişkin maliyet-etkililik literatürü aktarılmıştır.

2.1. İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE TEDAVİ

İEBK, dünya genelinde yaygın kanser türlerinin başında gelmekte olup sağlık sistemleri üzerinde yarattığı finansal yük bakımından ilk 10 kanser içerisinde yer almaktadır (Simard vd. 2018: 373). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından güncellenen son verilere göre, her yıl RCC ile ilişkili 140 binden fazla ölüm gerçekleşmektedir (Ferlay vd. 2013: 1375). RCC insidansında yıldan yıla artış yaşansa da (Tippu vd. 2021: 148) 1990'lı yıllardan beri özellikle çoğu gelişmiş Avrupa ülkelerinde RCC ile ilişkili ölümlerde azalma yaşandığı raporlanmaktadır (Arabsalmani vd. 2017: 31). RCC insidansının kümülatif riski çok gelişmiş ülkelerde dünya ortalamasının oldukça üzerinde olup kadın ve erkeklerde sırasıyla %1,5 ve %0,7 olarak gerçekleşmektedir (Capitano vd. 2019: 5). Bu durum literatürde potansiyel risk faktörleri olarak yaşam tarzı faktörleri, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabet vb.), ilaçlar ve çevresel faktörler ile ilişkili olarak ortaya konmaktadır. İEBK, 50'li ve 60'lı yaşlarında bulunan kadın ve erkekleri önemli ölçüde etkilemekte olup RCC gelişme riski yaş artışı ile birlikte artış göstermektedir (Meyer vd. 2019: 2; Arabsalmani vd. 2017: 32). RCC epidemiyolojisini dünya çapında ele alan bir çalışmaya göre (Capitano vd. 2019), Türkiye'nin böbrek kanserinde Asya ülkeleri içerisinde en yüksek ölüm oranlarına sahip olduğu raporlanmıştır. Buna göre, Türkiye'de her yüz bin kişiden 4,7'si böbrek kanserinden dolayı yaşamını kaybetmektedir. Böbrek kanseri hastalarının tanı, tedavi ve bakım maliyetleri sağlık sistemleri üzerinde önemli etkiye sahip olup sağlık

hizmeti kullanımına ilişkin talep artışı ile birlikte sağlık hizmeti bütçesi üzerinde zorlayıcı baskılar oluşmaktadır (Stock vd. 2015: 5-6).

RCC, hastalığın ilk evresinde herhangi bir işaret veya semptom göstermemekle karakterize bir hastalık olup tümörün büyümesi ile idrarda kan, karın bölgesinde yumru oluşumu, yanlarda sürekli ağrı, iştah ve kilo kaybı ve kansızlık gibi bulgular sonrasında hastaların sağlık hizmeti başvuruları ile ortaya çıkmaktadır. Hastalığın tanısında genel olarak fiziksel muayene ve sağlık geçmişi, US, biyokimya, idrar analizi, BT, MRI görüntüleme ve biyopsi yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Hastalığın prognozu ve tedavisi, hastalığın hangi evrede bulunduğu, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu gibi faktörlerden etkilenmektedir. Tümörün yalnızca böbreklerde mi olduğu veya vücudun başka bölgelerine yayılım gösterip göstermediğini saptamak için harekete geçirilen evreleme süreciyle BK hastasının hastalığının hangi evresinde olduğu BT, MRI, göğüs röntgeni, kemik taraması gibi yöntemler ile araştırılmaktadır (Kasprenski ve Di Carlo, 2019: 174).

RCC tedavisi, hastanın sağlık durumuna göre değişiklik gösteren oldukça kişisel bir tedavi olarak karakterize edilmektedir (Capri vd. 2020: 1579). Tedaviye ilişkin olarak verilen karar, tümör evresi ve lokasyonu, hastalığın yayılımı, böbrek fonksiyonları, eşlik eden hastalıklar ve genel sağlık durumundan önemli ölçüde etkilenmektedir (Chien vd. 2019: 302). Dolayısıyla da RCC hastalığının tedavisi için genel kabul gören yaklaşım, hastaları, hastalıkta ikincil ve aşağı yönlü etkiler yaratan hipertansiyon, diyabet, ağrı, enfeksiyon ve son evredeki böbrek yetmezliğinin olumsuz etkilerinden korumak olarak öne çıkmaktadır (Ljungberg vd. 2019: 801). Hipertansiyon kontrolü, RCC hastalarında genel sağkalım ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde muhtemelen en önemli faktördür. Literatürde genel kabul gördüğü üzere, kontrol edilmeyen hipertansiyon, hızlı bir biçimde azalan böbrek fonksiyonları, durdurulamaz anevrizmalar ve önemli kardiyovasküler hastalıkların habercisi niteliğindedir. Bu nedenle, hipertansiyon kontrolünde antihipertansif ilaçlar, özellikle ACE inhibitörleri, kan basıncının kontrolünde etkili tedavi yöntemleri olarak kullanılmaktadır (Joshi, 2016: 25).

RCC hastalarının tedavisi, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) tarafından geliştirilen risk skoru kullanılarak kararlaştırılmaktadır

(Capri vd. 2020: 1579). Böbrek kanseri metastatik niteliktedir ve tanılamada hastaların %30'unun metastatik böbrek kanserine sahip olmasının yanı sıra (Escudier vd. 2007: 126) böbrek kanserinin herhangi bir işaret ve semptom göstermeden ortaya çıkması, hastalığın yönetiminde tedavilerin önemini gündeme getirmektedir. Hastalığın metastatik karakteristiğinin tedavi üzerinde önemli zorlayıcılık yaratması, hastalığın tedavisinde standart kemoterapinin başarısızlığı ve immünoterapinin mütevazı başarısı bir bütün olarak değerlendirildiğinde hastalığı yönetmek için farklı stratejilere gereksinim duyulduğu gayet açıktır (Wong ve Samlowski, 2010: 17).

2.1.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi, tümör yayılımı bulunmayan lokalize RCC hastaları için altın standart bir tedavi yöntemidir (Khoo, 2008: 5; Kim ve Leibovich, 2013: 49; Kasprenski ve Di Carlo, 2019: 176). Bu nedenle, cerrahi yöntem, RCC tedavisinde böbreğin bir kısmının veya tamamının alınması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu amaçla parsiyel (partial), basit (simple) ve radikal (radical) nefrektomi cerrahi prosedürlerinden yararlanılmaktadır (Ljungberg vd. 2019: 803). Parsiyel nefrektomi, böbrek içindeki kanser ve böbrek çevresindeki bazı dokuların kaldırıldığı bir cerrahi prosedürdür. Basit nefrektomi, yalnızca böbreğin alındığı bir cerrahi işlemdir. Radikal nefrektomi ise böbrek, adrenal bez, böbreği çevreleyen dokular ve lenf düğümlerinin alındığı bir cerrahi prosedürdür (Lázaro vd. 2020: 261). Staehler vd. (2020) tarafından yürütülen çalışmada, hastaların (43 hasta) yaklaşık %72'sinin (31 hasta) radikal nefrektomi, yaklaşık %7'sinin (3 kişi) parsiyel nefrektomi operasyonu geçirdikleri bildirilmiştir. Wang vd. (2020) tarafından yapılan bir diğer çalışmada, benzer biçimde hastaların (31 hasta) yaklaşık %80'inin (25 hasta) nefrektomi operasyonu sürecinden geçtikleri raporlanmıştır. Metastatik RCC hastaları üzerine yapılan bir çalışmada (Escudier vd. 2014), hastaların (168 hasta) %89'unun (149 kişi) nefrektomi operasyonu geçirdikleri ortaya konmuştur. Literatür bulguları, RCC tedavisinde cerrahi prosedürün sıklıkla kullanıldığını göstermektedir. Yapılan nefrektomi operasyonu ile kanser hücrelerinin yok edilmesi amaçlandığından bu operasyonlar sonucunda bazı hastalara cerrahiden sonra kanser hücrelerinin yok edilmesi için kemoterapi veya radyasyon tedavisi verilebilmektedir. Kanserli hücrelerin yeniden ortaya çıkabileceği riski göz önünde bulundurularak cerrahi tedavi sonrası verilen bu tür tedaviler adjuvan tedaviler olarak kabul edilmektedir (Escudier vd. 2019: 710). Nefrektomi operasyonu sonrasında hasta,

çalışan tek bir böbrek ile yaşamını sürdürülebilmektedir ancak kalan böbreğin çalışmaması veya kaldırılması bu hastaların, diyaliz hizmeti almasını veya böbrek transplantasyonu operasyonu geçirmesini gerektirecektir. Hastalık yalnızca böbrekte ise ve sağlıklı bir donör bulunursa böbrek transplantasyonu işlemi gerçekleştirilmektedir. Buna karşın, hastalığın yalnızca böbrekte olmadığı ve sağlıklı bir donörün bulunamadığı durumlarda ise hastaya gerekli diğer tedaviler sunulmaktadır (Wong ve Samlowski, 2010: 25-27).

2.1.2. Kemoterapi

Kemoterapi tedavisi, hastalığın tanısını takip eden süreçte kullanılan bir tedavi yöntemidir. İEBK tanısı konduğunda ilk olarak interferon veya interlökin tedavi yöntemleri uygulanmaktadır (Wong ve Samlowski, 2010: 20). Tedavi uygulandıktan sonra hastaların durumu belli periyotlarda incelenmektedir. Hastalarda progresyonsuz sağkalım devam ettiği sürece tedaviye devam edilmektedir. Hastalarda progresyon durumu geliştiğinde ise ilgili sağlık otoritesine başvuru yapılarak farklı bir kemoterapötik ilacın kullanılması sağlanmaktadır. Diğer yandan, interferon ve interlökin adlı tedavilerin uygulanabilmesi için söz konusu etken maddeleri ihtiva eden ilaçların piyasada bulunabilirliği son derece önemlidir. TKI'lerin piyasaya sunumunu müteakiben piyasa ortamında sistemik tedavilere erişim zorluğunun yaşandığı bildirilmiştir. İnterferon veya interlökin tedavisi sunulduktan sonra hastalığın tedavisinde kurum tarafından yapılacak endikasyon dışı başvuru ile hasta PB veya SB tedavilerinden birini alabilmektedir. İlaç piyasada bulunmaz ise direkt olarak PB veya SB tedavilerinden birine gerekli onaylar sağlandıktan sonra başlanabilmektedir (Walther vd. 2007: 156-158). TKI'lerin tedavide kullanımı ile elde edilen tedavi başarısı ve hastaların tolere edebilme durumu tedaviye devam kararında oldukça önemlidir. Buna göre, tedavi sonuç verir ve ilaç hasta tarafında iyi tolere ediliyorsa hâlihazırda uygulanan tedaviye devam edilmektedir. Buna karşın, tedavi sonuç vermez ve uygulanan tedavi hasta tarafından tolere edilmiyorsa ya da hastada progresyon durumu söz konusu ise immünoterapilerden nivolumab tedavisine başlanabilmektedir (Elson, 2007: 61). Dünya genelinde RCC hastalığının tedavisi için kullanılan güncel ilaç tedavileri aşağıda Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. RCC için Güncel Tedaviler

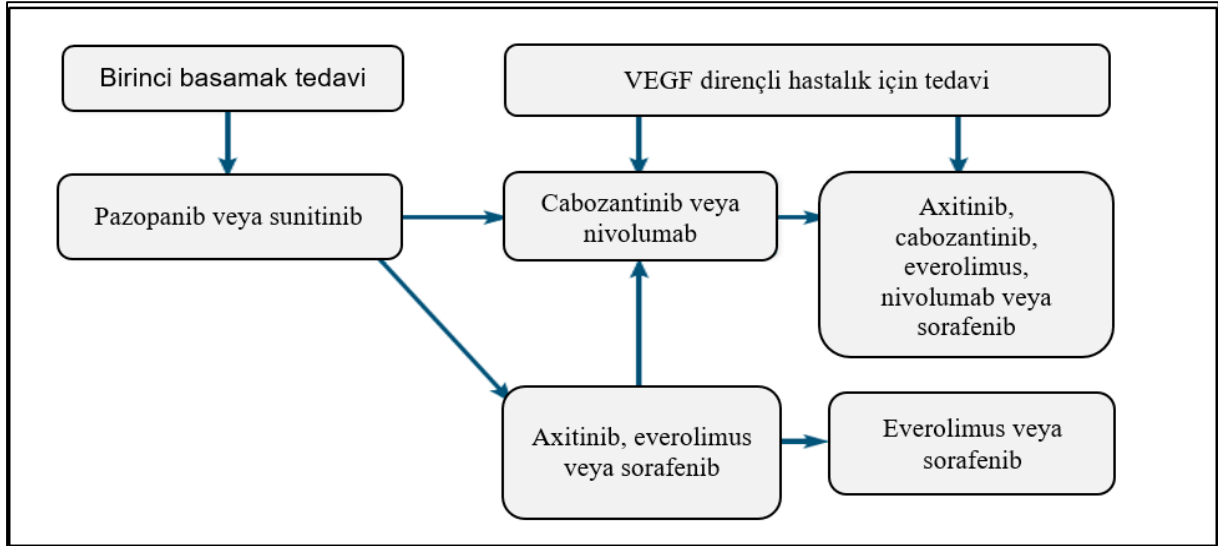
Jenerik ad	Sınıf
Pazopanib	TKI
Sunitinib	TKI
Axitinib	TKI
Bevacizumab	VEGF inhibitörü
Interferon-a-2a	Sitokin
Sorafenib	TKI
Temsirolimus	mTOR inhibitörü
Cabozantinib	TKI
Nivolumab + ipilimumab	PD-L1 inhibitörü + CTLA-4 inhibitörü
Pembrolizumab + axitinib	PD-1 inhibitörü + TKI
Avelumab + axitinib	PD-L1 inhibitörü + TKI

Kaynak: (Capri vd. 2020. s. 1580.)

Tablo 1’de yer alan hedefe yönelik tedaviler, ilaç veya diğer birtakım maddelerin kullanımı ile normal hücrelere zarar verilmeden spesifik kanser hücrelerinin tanımlanması ve yok edilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan tedavilerdir. Anti-anjiyojenik ajanlar ile yapılan hedefe yönelik tedaviler kullanılarak RCC tedavisi yürütülmektedir. Monoklonal antikolar ve TKI’ler RCC tedavisinde kullanılan anti-anjiyojenik ajanları içermektedir. Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitörleri ve mTOR inhibitörleri RCC tedavisinde sık kullanılan TKI’leri oluşturmaktadır (Capri vd. 2020: 1580). RCC, VEGF olarak tanımlanan, yeni kan damarlarının oluşumu (anjiyogenesis) ile kanserin gelişmesini hızlandıran bir madde üretmektedir. VEGF inhibitörleri, VEGF oluşmasını engelleyerek yeni kan damarlarının oluşmasını, böylece kanserin hız kazanmasını önlemektedir. PB, SB, cabozantinib, axitinib, sorafenib ve lenvatinib klinik uygulamada sıklıkla kullanılan VEGF inhibitörleridir. mTOR ise hücrelerin bölünmesi ve hayatta kalmasına yardım eden bir proteindir. mTOR inhibitörleri, mTOR adı verilen proteinin oluşmasını engelleyerek kanser hücrelerinin gelişmesini önlemekte ve tümörün hızlı gelişimine olanak sağlayan yeni kan damarlarının gelişimini önlemek gibi yönlerden RCC tedavisi amacıyla kullanılmaktadır (Khoo, 2008: 10-11; Hutson vd. 2010: 475).

Kanada özelinde yürütülen bir çalışmada (Simard vd. 2018), hastalığın birinci basamak tedavisinde hastaların yaklaşık %66’sının (60 kişi) kemoterapi tedavisi aldığı, bu hastaların ise %75’inin SB, %14’ünün ise PB standart tedavilerini aldıkları bildirilmiştir. Pérez-Valderrama vd. (2016) tarafından yürütülen SPAZO çalışmasında, IMDC

tarafından hastaların %61,4'ü (396 kişi) üzerine geliştirilen prognostik model ile yapılan karşılaştırma sonucunda, IMDC serisinde SB etkili bir tedavi olarak ortaya konduğu gibi, PB tedavi yöntemi de etkili bir tedavi yaklaşımı olarak raporlanmıştır. Diğer yandan, PB tedavisinin birinci basamak tedavide klinik uygulamada iyi performans gösterdiğini ortaya koyan FLIPPER çalışması (Staeher vd. 2020), PB ve SB'nin tedavide eşdeğer performans ürettiğini bildiren COMPARZ çalışması (Sheng vd. 2020), pre-nivolumab dönemde PB tedavi yönteminin SB tedavisinden daha iyi performans ürettiğini ortaya koyan çalışma (Uçar vd. 2020), SB'nin tedavide etkin ve güvenli olduğunu bildiren faz II klinik çalışması (Bjarnason vd. 2019) ve PB'nin etkin ve güvenli bir tedavi olduğunu gösteren PRINCIPAL (Schmidinger vd. 2019) gibi çalışmalar hastalığın birinci basamak tedavisinde kemoterapi tedavisinin dünya genelinde standart tedavi yaklaşımı olarak kullanıldığını göstermektedir. Kemoterapi tedavisi kapsamında sunulan hedefe yönelik tedavilerin sağlık sistemlerince kullanımı ile genel sağkalım oranlarında iyileşmeler elde edilmesinin yanı sıra sağlık hizmeti için daha az hastaneye başvuru, daha az yeniden yatış gibi nedenlerle kaynak kullanımında önemli ölçüde tasarruf sağlandığı raporlanmıştır (Tannir vd. 2018: 540-542; Simard vd. 2018: 375). Türkiye'de İEBK tedavisinde klinik uygulamada benimsenen yaklaşım aşağıda Şekil 1'de sunulmuştur.



Şekil 1. RCC'li Hastalar İçin Klinik Uygulama

Kaynak: (<https://www.uroturk.org.tr>. Erişim tarihi: 11.02.2021)

Şekil 1'e göre, İEBK hastalarının birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavisinden uygun olanı başlanabilmektedir. Bu tedaviden sonra VEGF faktörü mevcut ise cabozantinib veya nivolumab tedavilerinden hasta için uygun olanı değerlendirilebilmektedir. Ancak bu tedavilere başlanmadan önce axitinib, everolimus veya sorafenib gibi tedavilerden biri verildikten sonra söz konusu tedavilere geçilebilmektedir. Türkiye'de klinik uygulamadan açık bir biçimde anlaşılacağı üzere, RCC tedavisi, farklı tedavi yöntemleri çerçevesinde ele alınan ve bir sonraki tedaviye geçmek için alınması gerekli tedavilerin kullanılması gerektiğini ortaya koyan bir tedavi politikası olarak karşımızda durmaktadır. RCC tedavisi için gerek tek tedavi rejimleri gerekse de kombine tedavi rejimlerinin bulunmasına karşılık TKI grubunda yer alan PB ve SB tedavileri 3 ve daha fazla risk faktörünün bulunduğu gruptaki hastalar için halen dünya genelinde en sık kullanılan tedavi yöntemleridir (Escudier vd. 2019: 711; Ljungberg vd. 2019: 806-807). Laparoskopik ve robotik cerrahi tedavileri lokalize böbrek kanserinde varlığını korusa da hastalığın ilaç ile tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Hedefe yönelik tedavilerden önce RCC'si olan hastalarda genel sağkalım medyan türünden yaklaşık olarak 1 yıl olmuştur. Buna karşın, hedefe yönelik tedavilerin gelişimi ile birlikte genel sağkalım oranının önemli ölçüde iyileştiği söylenebilmektedir (Uçar vd. 2020: 1-2).

Genel olarak değerlendirildiğinde, dünya genelinde İEBK hastalığının tedavisi için farklı tedavi yaklaşımlarının söz konusu olduğu anlaşılmaktadır. Bu tedaviler genel olarak sitokin tedavileri, TKI tedavileri ve immünoterapi tedavileri olarak özetlenebilmekte olup bu tedaviler ile ilgili klinik uygulamada önemli ölçüde varyasyonlar bulunmaktadır. Örnek olarak, dünya genelinde bazı ülkelerde TKI'ler tedavi rejimleri olarak geri ödeme kapsamında değerlendirilirken bazı ülkeler ise tedavilerde ortaya çıkan sağlık sonuçlarına ilişkin balans problemleri nedeniyle bu ilaçları geri ödeme kapsamına henüz almamıştır (Vargas vd. 2019: 4).

2.1.3. İmmünoterapi

İmmünoterapi, kanser tedavisinde hastanın immün sisteminin kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. İmmünoterapi tedavi yaklaşımı, vücut tarafından veya laboratuvar ortamında üretilen maddeler ile kansere karşı vücudun doğal savunma mekanizmalarını arttırmak, yönlendirmek ve onarmak amacıyla yürütülmektedir

(Deleuze vd. 2020: 16). İmmün checkpoint inhibitör tedavisi, CTLA-4 inhibitör tedavisi ve PD-1 inhibitörü immünoterapi tedavilerine ilişkin tedavi yöntemlerinden birkaçını oluşturmaktadır. Örnek olarak, RCC tedavisinde PD-1 inhibitörleri çerçevesinde nivolumab, pembrolizumab ve avelumab tedavileri özellikle hastada progresyon durumu söz konusu olduğunda kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tek tedavi rejimlerinden (PB veya SB) sonra literatürde kombine tedaviler (PB + Nivolumab veya SB + Nivolumab) ele alınmaya başlanmıştır (Ljungberg vd. 2019: 806-807). RCC tedavisinde kombine tedavilerin önerilmeye başlanması ile hangi tedavi kombinasyonunun daha etkili bir seçenek olduğu ile ilgili araştırma ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda yürütülen bir çalışmada (Uçar vd. 2020), pre-Nivolumab dönemde hastaların PB veya SB tedavilerini almış olmasının tedaviye nasıl etki ettiği araştırılmıştır. Araştırmada PB alan hastaların gerek progresyonsuz sağkalım (PB için 10,3 ay; SB için 5,3 ay), gerekse de tedaviye daha iyi yanıt oranı gibi yönlerden daha iyi tedavi performansı sergilediği ortaya konmuştur. Bu tür çalışmalar, RCC hastaları için daha uzun sağkalım ve yaşam kalitesi için immünoterapilerden önce hangi tedavi rejiminin daha etkili sonuçlar ürettiğini ortaya koymaları yönüyle oldukça önemlidir.

2.1.4. Radyoterapi

Radyasyon tedavisi, yüksek enerjili x-ray ışınlarının veya diğer radyasyon türlerinin kanser hücrelerini yok etmek veya gelişimlerini durdurmak için kullanılan bir kanser tedavisidir. Bu tedavide, kanser tedavisi amacıyla kullanılan teknoloji yardımıyla vücudun kanserli alanına radyasyon gönderilmesi ile palyatif tedavi, yaşam kalitesinin iyileştirilmesi ve RCC tedavisi amaçları gözetilerek tedavi süreci yürütülmektedir. RCC tedavisinde kullanılan bu yöntem, hastaların semptomlarının iyileştirilmesi, ağrılarının dindirilmesi ve yaşam kalitesi düzeylerinin geliştirilmesine katkı koyması yönüyle klinik uygulamada sıklıkla yararlanan bir yöntemdir (De Meerleer vd. 2014: 170-174). Purmonen vd. (2008) tarafından SB tedavisinin ekonomik değerlendirmesinin yapıldığı çalışmada, hastaların yaklaşık %41'inin radyoterapi tedavisi aldığı ortaya konmuştur. Hall vd. (2021) tarafından ABD özelinde yapılan çalışmada, İEBK hastalarının yaklaşık %2'sinin radyasyon onkoloğuna başvurdukları bildirilmiştir. Vuorinen vd. (2019) tarafından SB özelinde yürütülen çalışmada ise 81 hasta için ortaya çıkan toplam maliyetlerin %2,3'ünün radyasyon tedavisinden kaynaklandığı raporlanmıştır. Genel olarak değerlendirildiğinde, radyasyon tedavisinin İEBK hastalığının tedavisinde

göreceli olarak daha az kullanıldığı, bu yönüyle sağlık sistemi ve ödeyici kurum açısından daha az maliyet oluşturduğu söylenebilmektedir.

2.2. İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE MALİYET-ETKİLİLİK LİTERATÜRÜ: PAZOPANİB VE SUNİTİNİB

BK'nın tedavisi ile ilgili literatürde çeşitli tedavi yöntemlerinden bahsedilmektedir. Tümörün yayılımı, hastanın hangi evrede bulunduğu, hastanın hangi risk grubunda yer aldığı, eşlik eden hastalık(lar) ve böbrek fonksiyonları gibi faktörler İEBK tedavisinde tedavi yaklaşımının belirlenmesinde etkili olmaktadır (Escudier vd. 2019: 711-714). Literatürde yer alan çalışmalar (Gore vd. 2009; Sheng vd. 2020), hastaların büyük çoğunluğunun ileri evrede bulunduğunu ve benzer biçimde hastaların büyük çoğunluğunun 3 ve daha fazla risk faktörünün bulunduğu grupta yer aldığını göstermektedir. Diğer yandan, yürütülen diğer çalışmalar (Schmidinger vd. 2019) ise hastaların yaklaşık olarak %58'inin en azından tek taraflı radikal nefrektomi operasyonu geçirdiklerini raporlamıştır. Hastalığın tedavisinde genel olarak benimsenen yaklaşım, sistemik tedaviler (interferon veya interlökin), TKI'ler (PB veya SB) ve immüno-onkoloji tedavileri (nivolumab, ipilimumab) olarak öne çıkmaktadır (Vuorinen vd. 2019: 5559; Procopio vd. 2019: 527). Paglino ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, BK tedavisinde kullanılan ilaçlar sorafenib, PB, SB, bevacizumab ve axitinib olarak kategorize edilmiştir (Paglino vd. 2015). BK tedavisinde kullanılan çeşitli ilaçlar söz konusu olmakla birlikte son dönemde yapılan çalışmalar göz önüne alındığında (Motzer vd. 2013; Escudier vd. 2014; Pérez-Valderrama vd. 2016), PB ve SB ilaçları ile ilgili klinik deneme ve diğer çalışmaların oldukça fazla olduğu anlaşılmaktadır. Bu duruma paralel olarak Escudier vd. (2012) tarafından yürütülen çalışmada, RCC'si bulunan hastalarda PB ve SB'nin en yaygın kullanılan etken maddeler olduğu bildirilmiştir. Adjuvan tedaviler kapsamında değerlendirilen çok sayıda etken maddenin yanı sıra PB ve SB tedavileri, Amerika Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından geri ödeme kapsamına alınmıştır. Buna karşın, iki tedavi yöntemine ilişkin klinik uygulama neticesinde ortaya çıkan riskler ve faydalar arasında bir denge bulunmadığı yönündeki bulgulardan ötürü Avrupa İlaç Ajansı (EMA), bu tür adjuvan tedavilere onay verme hususunda oldukça çekimser bir tutum göstermektedir. Adjuvan tedavilerin hastalar tarafından tolere edilmesi mümkün olmayan komplikasyonlara neden olduğu yönündeki bulgular, EMA'nın bu terapötiklere karşı tutumunda oldukça

etkili olmuştur. İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde kullanılan PB ve SB tedavilerini ekonomik değerlendirme yaklaşımı bağlamında değerlendiren çalışmalara ilişkin etkililik/maliyet-etkililik bulguları tedavilere ilişkin bilgilerin sunulmasını müteakiben aşağıda sunulmuştur.

2.2.1. Maliyet-Etkililik: Pazopanib

PB, TKI grubundan olup kansere karşı kullanılan bir etken maddedir. Piyasa içerisinde Votrient® olarak adlandırılmakta olup ilaç Votrient® 200 mg ve Votrient® 400 mg olmak üzere 2 ürün olarak sunulmaktadır. İlacın ruhsat sahibi Novartis'tir. Bu ilaç, kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılmasında ivme yaratan proteinlerin etkilerini engelleyerek etkisini gösterir. Daha önce herhangi bir VEGF-TKI (Vasküler endotelial büyüme faktörü-Tirozin kinaz inhibitörü) tedavisi almayan ve ameliyat ile alınamayan ilerlemiş lokal veya metastatik renal hücreli kanseri olan hastalarda progresyon durumuna kadar kullanımı endikedir. İlacın alınmasında normal doz günde bir defa oral yoldan alınan 800 mg VOTRIENT (4 tablet VOTRIENT 200 mg ya da 2 tablet VOTRIENT 400 mg) şeklindedir. Belirtilen dozlar günlük olarak maksimum düzeyde alınabilecek dozlardır. Dolayısıyla günlük doz 800 mg miktarını aşmamalıdır. Yan etki oluşması durumunda doktor tarafından doz rejimi üzerine değişiklikler yapılabilmektedir. Doktor tarafından yapılan doz modifikasyonunda bireysel tolerans düzeyi dikkate alınarak doz azaltımı gerekiyorsa 400 mg azaltılabilir veya doz arttırımı ve azaltımı fark etmeden 200 mg'lık modifikasyonlar yapılabilmektedir. İlacın kullanımı sonucunda gelişmesi muhtemel durumlar; beyin şişmesi, hipertansif krizler, kalp rahatsızlıkları, inme, kanama, perforasyon ve fistül, karaciğer problemleri, kan pıhtıları, enfeksiyonlar, akciğer enflamasyonu, tiroid sorunları, proteinüri, bulanık veya bozulmuş görüş olarak belirtilmektedir. Çok yaygın görülen yan etkiler ise yüksek tansiyon, ishal, bulantı veya kusma, mide ağrısı, iştah kaybı, kilo kaybı, tat bozukluğu veya tat kaybı, ağızda yara, baş ağrısı, tümör ağrısı, enerjisizlik, güçsüz veya yorgun hissetme, saç renginde değişimler, saç kaybı veya incilmesi, deride renk kaybı, deri döküntüsü, avuçlarda ve ayaklarda kızarıklık ve şişlik olarak bildirilmiştir (Sternberg vd. 2013: 1293; Staehler vd. 2020: 955; Wang vd. 2020: 3). PB tedavi yöntemini ele alan ilgili literatür ışığında hastalığın birinci basamak tedavisinde PB ile ortaya çıkan yan etkiler derlenerek aşağıda Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2. Pazopanib Tedavisine İlişkin Yan Etkiler (devamı)

PB Tedavisine İlişkin Yan Etkiler / Yazarlar	Motzer vd. (2009)	Sternberg vd. (2010)	Hainsworth vd. (2013)	Sternberg vd. (2013)	Motzer vd. (2013)	Escudier vd. (2014)	Pérez-Valderrama vd. (2015)	Frampton vd. (2017)	Masini vd. (2018)	Méndez-Vidal vd. (2018)	Köstek vd. (2019)	Procopio vd. (2019)	Cao vd. (2019)	Deng vd. (2019)	Staeher vd. (2020)	Sheng vd. (2020)	Chen vd. (2021)
Hipokalsemi	×	✓	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Hiponatremi	×	✓	×	✓	×	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Kreatin yüksekliği	✓	×	×	×	✓	×	×	✓	×	×	×	×	×	✓	×	✓	×
Hipoglisemi	×	×	×	✓	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Lökopeni	✓	✓	×	✓	✓	×	×	✓	✓	×	×	×	×	✓	×	✓	×
Nötropeni	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	×	×	✓	×	×	✓	×	✓	✓
Trombositopeni	✓	✓	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	×	×	✓	×	×	×
Lenfositopeni	×	✓	×	×	✓	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×
Anemi	✓	×	✓	✓	✓	×	✓	✓	✓	✓	✓	×	×	×	×	✓	×
Lenfopeni	✓	×	×	✓	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×

PB, RCC için bir TKI olup (Frampton, 2017: 550) plasebo grubu ile karşılaştırıldığında PB'nin önemli ölçüde progresyonsuz sağkalım ve tümör yanıtı sağladığı bir randomize faz 3 klinik çalışmada saptanmıştır (Sternberg vd. 2010). Hutson vd. (2010) tarafından yürütülen çalışmada, PB'nin RCC tedavisinde dayanıklı anti-tümör aktivitesi sağladığı ortaya konmuştur. Aynı çalışmada PB'nin İEBK hastaları tarafından daha güvenli ve tolere edilebilir olduğu saptanmıştır. İEBK hastalarında SB ve bevacizumab ilaçlarının kullanımından sonra PB'nin tedavi üzerindeki etkililiğinin araştırıldığı bir çalışmada (Hainsworth vd. 2013), bu ilaçların kullanımından sonra PB'nin aktif bir ajan olarak tedavi üzerinde olumlu etkiler yarattığı ve hastalığın ilk evresinde kullanılması gerektiği raporlanmıştır. Bunun yanı sıra Sternberg vd. (2010) tarafından yürütülen çalışmada, kontrol grubu içerisinde progresyona giren hastalara PB tedavi yönteminin etkin bir tedavi seçeneği olarak sağlanabileceği ortaya konmuştur. Metastatik RCC'si olan hastalarda PB ve SB'yi karşılaştıran PICSES çalışmasında (Escudier vd. 2014), çeşitli yaşam kalitesi göstergelerinde yarattığı olumlu sonuçlar ve güvenli olmasından dolayı hastaların %70'i ve doktorların %61'inin RCC tedavisinde PB tedavisini tercih

ettikleri raporlanmıştır. RCC tedavisinde PB kullanımını ile ilgili uzman görüşüne başvurulmuş bir çalışmada (Méndez-Vidal vd. 2018), uzmanların hemen hemen tamamı PB tedavi yönteminin BK tedavisinde etkili bir araç olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. PISCES çalışmasında (Escudier vd. 2014), RCC tedavisinde PB ile SB tedavi yöntemlerinin etkililikleri kontrol grubu kullanılarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Çalışmada, RCC tedavisinde PB kullanımının daha etkili olduğu bildirilmiştir. RCC'si olan hastalarda PB ve SB'yi başa baş ele alan bir çalışmada (Motzer vd. 2013), PB ve SB'nin aynı etkililik düzeyine sahip olduğu ancak güvenlik ve yaşam kalitesi gibi göstergelerde PB'nin daha avantajlı durumda olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de metastatik RCC'si olan hastaların tedavisinde PB ve SB'nin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada (Ekenel vd. 2017), PB ve SB tedavi yöntemlerinin benzer etkililik düzeyine sahip oldukları raporlanmıştır. Delea vd. (2015) tarafından Birleşik Devletlerde BK tedavisinde kullanılan PB ve SB'nin maliyet-etkililiğini karşılaştırmak amacıyla yürütülen çalışmada, PB'nin BK tedavisinde maliyet-etkili olduğu ortaya konmuştur. PB'nin daha fazla kaliteye ayarlı yaşam yılı (QALY) sağladığı ve daha az maliyet yaratmasının elde edilen sonuçlarda etkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu bulgulara paralel bulgular elde eden bir diğer çalışmada (Kim vd. 2018), PB ve SB'nin RCC'nin ilk evresinde uygulanan tedavide benzer sağlık sonuçları ürettiği anlaşılmıştır. PB'nin tedavi etkinliği ile ilgili yürütülen bir meta analizi çalışması (Deng vd. 2019), söz konusu tedavi yönteminin karaciğer üzerinde yaratabileceği olumsuz etkilere dikkat çekmiştir. Her iki tedavi yöntemini birebir karşılaştıran COMPARZ çalışmasında (Motzer vd. 2013), PB ve SB tedavilerinin hastalarda progresyonsuz sağkalımda benzer sonuçlar ürettiği ortaya konmuştur. Escudier vd. (2014) tarafından yürütülen PISCES çalışmasında, her iki ajanı kullanan hastaların %70'nin daha kabul edilebilir sağlık sonuçları üretmesi nedeniyle PB'yi tercih ettikleri raporlanmıştır. Yakın tarihte İtalya özelinde yürütülen maliyet-etkililik çalışmasında (Capri vd. 2020), PB tedavisinin SB tedavisine göre 0,060 daha fazla QALY sağladığı ve önemli ölçüde daha düşük maliyetli olduğu bildirilmiştir. PB kullanımı sonucunda ortaya çıkan en yaygın istenmeyen sonuçlar diyare, yorgunluk ve saç renginin değişimi olarak raporlanmıştır. Bunun yanı sıra PB ile ilişkili olarak çeşitli laboratuvar anormalliklerinin de gözlemlendiği belirtilmiştir (Sternberg vd. 2010). Ayrıca Motzer vd. (2013) tarafından yapılan çalışmada, diğer adjuvan tedavilerle kıyaslandığında PB'nin ürettiği yan etkilerin daha az olduğu bildirilmiştir. COMPARZ (Motzer vd. 2013) ve PISCES (Escudier vd. 2014) çalışmaları her ne kadar farklı yaklaşımlar benimsenerek yürütülmüş olsa da, her iki

çalışmanın bulguları, PB'nin BK tedavisinde SB yöntemine alternatif olduğunu açık bir biçimde ortaya koymuştur. RCC tedavisinde PB kullanımını ele alan oldukça kapsamlı bir çalışmada (Méndez-Vidal vd. 2018), PB'nin RCC tedavisinde etkili ve farklı hasta gruplarında kabul edilebilir güvenlik profili sergilediği ortaya konmuştur. Méndez-Vidal vd.'nin (2018) ele aldıkları çalışmada onkologların %85'i PB'nin daha fazla progresyonsuz sağkalım sağladığını bildirmişlerdir. Buna ek olarak, katılımcıların %95'i PB'nin ilk evrede RCC tedavisinde daha uzun progresyonsuz sağkalım için standart tedavi seçeneği olarak göz önünde bulundurulabileceğini değerlendirmişlerdir. Progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde, PB ve SB yöntemlerinin medyanı 11 ay olmak üzere benzer sağlık sonuçları ürettiği raporlanmıştır (Motzer vd. 2013). Bir başka çalışmada benzer biçimde PB'nin medyanı 11 ay olan progresyonsuz sağkalım ürettiği bildirilmiştir (Pérez-Valderrama vd. 2016). Genel olarak değerlendirildiğinde, literatürde yer alan çalışmalar RCC tedavisinde PB kullanımı ile medyanı 8 aydan 14 aya kadar olabilen progresyonsuz sağkalım üretilebildiğini ortaya koymaktadır. Literatürden anlaşıldığı üzere, RCC tedavisinde PB tedavi yönteminin kullanılması ile ilgili iyileştirmeye açık yönler bulunmaktadır ancak son yıllarda yürütülen çalışmalar, PB tedavi yönteminin RCC tedavisinde kullanılmasının hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve maliyet-etkili olduğu yönünde bulgular ortaya koymuş durumdadır (Procopio vd. 2019: 531). Schmidinger vd. (2019) tarafından yürütülen çalışmada, PB tedavi yönteminin hastaların yaşam kalitelerini daha fazla olumlu etkilediği bildirilmiştir. Hastaların yaşam kalitesi, tedavide benimsenen doz rejiminden önemli ölçüde etkilenmektedir. Örnek olarak, günlük 800 mg, 600 mg, 400 mg ve 200 mg olarak doz rejimi benimsendiğinde hastaların ilaca maruziyet süresi sırasıyla 6,9 ay, 11,1 ay, 9,6 ay ve 12,7 ay olarak belirtilmektedir. PB tedavisinde hastaların büyük çoğunluğu günlük 800 mg doz rejimi ile tedaviye başlamaktadır ve tedavi süresince hastanın tolere edebilirlik durumuna göre 200 mg düzeyinde doz modifikasyonları yapılabilmektedir. PB'nin birinci basamak tedavide kullanımı, tedavinin yarattığı görece daha fazla progresyonsuz sağkalım nedeniyle genel kabul gören yaklaşımdır. Hastaların 800 mg düzeyinden daha az günlük doz ile tedavi alması ise tedavi sürecinde daha fazla PB maruziyeti olarak ortaya çıkmaktadır (Schmidinger vd. 2019: 493).

Buna karşın, immüno-onkoloji çağında immünoterapiler olarak adlandırılan atezolizumab + bevacizumab, lenvatinib + pembrolizumab ve nivolumab + ipilimumab

gibi kombine tedaviler ön plana çıkmıştır. Uçar vd. (2020) tarafından yürütülen çalışmada, pre-Nivolumab dönemde PB ve SB tedavilerinin etkililiği ele alınmış olup PB tedavi yönteminin, tedavi yanıtı ve progresyonsuz sağkalım gibi yönlerden daha iyi performans ürettiği raporlanmıştır. Yakın tarihli bir çalışma (Cao vd. 2020), PB'nin immünoterapilerden hemen sonra kullanılmasının RCC'li hastalarda iyi tolere edildiğini ve etkili olduğunu ortaya koymuştur. Staehler vd. (2020) tarafından yürütülen çalışmada da günlük 800 mg ile yapılan tedavide, PB tedavisinin düşük riskli RCC hastaları için etkili bir tedavi yöntemi olduğu, tedavinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği, dolayısıyla da hastalığın birinci basamak tedavisinde PB'nin kullanılması gerektiği değerlendirilmiştir. Dolayısıyla PB'nin sadece birinci basamak tedavide değil, ikinci basamak tedavide de immünoterapilerden daha iyi sonuç üreten bir ajan olarak kullanılabilirliği değerlendirilmektedir.

2.2.2. Maliyet-Etkililik: Sunitinib

SB, TKI grubundan olup kansere karşı kullanılan bir etken maddedir. SB, piyasada SUTENT olarak bilinmekte olup SUTENT® 37.5 mg, SUTENT® 50 mg, SUTENT® 12.5 mg ve SUTENT® 25 mg olarak bulunmaktadır. İlacın ruhsatı Pfizer şirketine aittir. Bu ilaç, kanserli hücrelerin büyümesi ve yayılmasına katkı sağlayan bazı proteinleri disfonksiyonel hale getirerek etkisini göstermektedir. İlaç, böbrek tübül hücrelerinde gelişen böbrek hücresi kanserinin tedavisinde kullanılır. SB oral yoldan alınmakta olup ilacın doz modifikasyonu doktor tarafından tedavi edilmesi gereken kanser tipi vb. faktörler dikkate alınarak ayarlanır. İlacın ihtiva ettiği maddelere hassasiyeti bulunan kişilerde yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Tedavi süresi toplamda 6 hafta olacak şekilde ayarlanmalı, bunun kesintisiz 4 haftası (28 gün) günde bir kez 50 mg'lık normal doz uygulanması süreci iken 2 haftası ise (14 gün) ilaçsız veya istirahat dönemi olarak belirlenmektedir. Hastanın 4 haftalık kemoterapi süreci ile birlikte izleyen 2 haftalık ilaçsız dönem 1 tedavi kürü olarak kabul edilmektedir. Bir başka anlatımla, 6 haftalık süreç 1 tedavi kürünü oluşturmaktadır. Söz konusu 6 haftalık tedavinin kaç defa uygulanacağı ise hastalığın progresyon durumu dikkate alınarak doktor tarafından değerlendirilmektedir. İlacın yan etkileri; kalp problemleri, akciğer veya nefes alma problemleri, böbrek fonksiyon bozuklukları, kanama ve bağırsakta delinmeye neden olan tümör tahribatı olarak raporlanmıştır. İlacın kullanılması ile birlikte hastalarda çok

yaygın görülen yan etkiler ise kırmızı kan hücresi ve/veya nötrofil sayısında azalma, trombositopeni, nefes darlığı, hipertansiyon, kronik yorgunluk, alerjik döküntü, ishal, kusma, mide rahatsızlığı, ağızda ağrı/yara/iltihap, karın ağrısı, hipotiroidizm, baş ağrısı, burun kanaması, sırt ve eklem ağrıları, kol ve bacaklarda ağrı, öksürük, ateş vb. olarak bildirilmiştir (Motzer vd. 2009: 3586; Sheng vd. 2020: 6). SB ile ortaya çıkan yan etkiler ilgili literatür ışığında derlenerek aşağıda Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Sunitinib Tedavisine İlişkin Yan Etkiler

SB Tedavisine İlişkin Yan Etkiler / Yazarlar	Motzer vd. (2009)	Gore vd. (2009)	Motzer vd. (2012)	Motzer vd. (2013)	Escudier vd. (2014)	Köstek vd. (2019)	Deng vd. (2019)	Sheng vd. (2020)
Diyare	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Yorgunluk	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Mide bulantısı	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Tat alma bozukluğu – disgezi	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓
Hipertansiyon	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓
El-ayak sendromu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓
Mukozal inflamasyon	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
İştah kaybı	✓	✗	✓	✗	✓	✗	✗	✓
Kronik yorgunluk	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Dispepsi – hazımsızlık	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Stomatit	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Kusma	✓	✓	✓	✗	✓	✗	✓	✓
Kabızlık	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
Saç rengi değişimi	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✓
Karın ağrısı	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✓
Burun kanaması	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗
Baş ağrısı	✗	✓	✗	✗	✓	✗	✗	✗
Döküntü	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗
Anoreksi	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
Öksürük	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗
ALT artışı	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗
AST artışı	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✓	✗

Tablo 3. Sunitinib Tedavisine İlişkin Yan Etkiler (devamı)

SB Tedavisine İlişkin Yan Etkiler / Yazarlar	Motzer vd. (2009)	Gore vd. (2009)	Motzer vd. (2012)	Motzer vd. (2013)	Escudier vd. (2014)	Köstek vd. (2019)	Deng vd. (2019)	Sheng vd. (2020)
Hiperglisemi	×	×	×	×	×	×	×	×
Toplam bilirubin artışı	✓	×	✓	✓	×	×	×	✓
Hipofosfatemi	✓	×	×	✓	×	×	×	×
Hipokalsemi	×	×	×	×	×	×	×	×
Hiponatremi	×	×	×	×	×	×	×	×
Hipomagnezemi	×	×	×	✓	×	×	×	×
Hipoglisemi	×	×	×	✓	×	×	×	×
Lökopeni	✓	×	×	✓	×	×	✓	✓
Nötropeni	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓
Trombositopeni	✓	✓	×	✓	×	✓	✓	✓
Lenfositopeni	×	×	×	✓	×	×	×	×
Anemi	✓	✓	×	✓	×	✓	×	✓
Lenfopeni	×	×	×	×	×	×	×	×
Kreatin yüksekliği	✓	×	✓	✓	×	×	✓	✓

SB, oral yoldan uygulanan bir TKI olarak adlandırılmaktadır (Wong ve Samlowski, 2010: 21) ve metastatik RCC'si bulunan hastalarda etkili ve güvenli olduğu randomize kontrollü bir denemede ortaya konmuştur (Gore vd. 2009). Anti-tümör ve anti-anjiyogenik özellikleri ile hastalığın birinci basamak tedavisinde kullanılan SB tedavi yönteminin RCC'li hastaların yaklaşık olarak %40'ında parsiyel cevap gösterdiği ve yaklaşık olarak %30'unda da tümör progresyonunu 3 aydan daha uzun süreli olarak durdurduğu ortaya konmuştur (Motzer vd. 2009). Progresyonsuz sağkalım açısından değerlendirildiğinde, SB tedavisinin RCC'li hastalarda sistemik tedavilere (IFN- α) göre üstünlük sağladığı, tümörün progresif durumunun önüne geçilmesi için SB tedavi rejiminin 50 mg/gün (4 hafta kullanım-2 hafta ara) tedavi rejiminin diğer tedavi rejimlerine göre daha fazla avantaj sağladığı bildirilmiştir (Motzer vd. 2012). Purmonen vd. (2008), metastatik RCC'si olan hastalarda, anti-anjiyogenik inhibitörlerin geliştirilmesinden önce uygulanan sitokin tedavisi ile SB'yi karşılaştırdıkları çalışmada, Finlandiya'da SB tedavisinin RCC hastalarında tedavi için kullanılmasının maliyet-etkili

olduğu sonucuna ulaşmışlardır. SB tedavi yönteminin RCC tedavisinde güvenli ve etkin olduğu Gore vd. (2009) tarafından yapılan klinik çalışmada da ortaya konmuştur. Hutson vd. (2010) tarafından metastatik RCC hastaları üzerine yapılan bir çalışmada ise olumsuz olayların büyük çoğunluğunun sorafenib ve SB ile ilgili olduğu ortaya konmuştur. Metastatik RCC'si olan hastalarda PB ve SB'yi karşılaştıran PICSES çalışmasında (Escudier vd. 2014), çeşitli yaşam kalitesi göstergelerinde yarattığı olumlu sonuçlar ve güvenli olmasından dolayı hastaların %22'si ve benzer biçimde doktorların %22'sinin RCC tedavisinde SB tedavisini tercih ettikleri raporlanmıştır. RCC tedavisinde SB'nin daha az diyareye sebep olması doktor ve hastaların bu tedavi yöntemini benimsemelerinde etkili olmuştur. RCC tedavisinde PB ile SB tedavi yöntemlerinin etkililiklerinin kontrol grubu kullanılarak değerlendirildiği çalışmada (Escudier vd. 2014), SB kullanımı ile ilgili raporlanan olumsuz durumların çok daha fazla olduğu ortaya konmuştur. RCC'si olan hastalarda PB ve SB'yi kafa kafaya ele alan bir çalışmada (Motzer vd. 2013), PB ve SB'nin aynı etkililik düzeyine sahip olduğu bildirilmiştir. SB kullanan hasta grubunda el-ayak sendromu, mukozal inflamasyon, mide iltihabı vb. yan etkilere ek olarak daha yüksek düzeyde hematolojik laboratuvar anormalliği riskinin olduğu raporlanmıştır. Dolayısıyla da tıbbi kaynaklardan yararlanma hususu göz önüne alındığında, PB'ye karşı SB kullanan hastaların daha fazla hastane ziyareti ve hasta kalış günü gerçekleştirdiği için daha fazla tıbbi kaynak kullandıkları ifade edilmiştir. Açık hücreli karsinomlarda birinci basamak tedavide SB'nin maliyetlerinin 81 hasta üzerine araştırıldığı kesitsel bir çalışmada (Vuorinen vd. 2019), tedavi süreci boyunca ortaya çıkan sağlık hizmeti maliyetlerinin %73'ünün SB etken maddesini içeren ilaç maliyetinden kaynaklandığı, tedavi rejiminin kararlaştırılmasında ilaç maliyetlerinin kritik öneme sahip olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de yürütülen retrospektif bir çalışmada (Ekenel vd. 2017), PB ve SB tedavi yöntemlerinin benzer sağlık sonuçları ürettiği sonucuna ulaşılmıştır. Bu bulgulara paralel bulgular elde eden bir diğer çalışmada (Kim vd. 2018), PB ve SB'nin RCC'nin ilk evresinde uygulanan tedavide yaşanan doz azaltımının SB kullanan hastalarda daha sık yapıldığı bildirilmiştir. Yakın tarihli bir meta analizi çalışması (Deng vd. 2019), Kim vd.'nin (2018) bulgularını destekleyici nitelikte sonuçlar ortaya koymuştur. Bu bulgulara karşıt bulgular ortaya koyan bir çalışma (Nazha vd. 2018), Kanada'da RCC tedavisinde SB tedavi yönteminin PB'ye göre maliyet-etkili olduğu sonucuna ulaşmıştır. PB ve SB'yi kafa kafaya karşılaştıran COMPARZ çalışmasında (Motzer vd. 2013), progresyonsuz sağkalımda PB ve SB'nin benzer sonuçlar ürettiği

raporlanmıştır. PISCES çalışmasında (Escudier vd. 2014) her iki ilacı kullanan hastaların %22'sinin SB'yi tercih ettikleri saptanmıştır. COMPARZ çalışmasında (Motzer vd. 2013), SB'nin yan etkilerinin oldukça fazla olduğu sonucuna varılmıştır. Örnek olarak, söz konusu çalışmada SB kullananların %63'ünde yorgunluk ve halsizlik görülürken, PB kullananların sadece %50'sinde bu durum gözlenmiştir. Benzer şekilde, el-ayak sendromu SB kullanan hastaların %50'sinde gelişirken, PB kullananların yalnızca %29'unda gelişmiştir. COMPARZ (Motzer vd. 2013) ve PISCES (Escudier vd. 2014) çalışmaları BK tedavisinde SB tedavi yönteminin alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Buna karşın, COMPARZ çalışmasının devamı niteliğinde olan ve farklı gruplar (Asyalı ve Asyalı olmayan) üzerine yapılan bir çalışmada (Guo vd. 2018), RCC tedavisinde -farklı yan etkileri olsa da- SB yönteminin PB yöntemine eşdeğer olduğu, her ikisinin de hastalar tarafından iyi tolere edildiği saptanmıştır. Bu bulgulara paralel bulgular elde edilen bir başka çalışmada (Köstek vd. 2019), metastatik BK hastalarında PB ve SB yöntemlerinin tedavi etkinliklerinin benzer bulunduğu bildirilmiştir. Motzer vd. (2007) tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise RCC tedavisinde SB kullanımı ile medyanı 11 ay olan progresyonsuz sağkalım elde edildiği bildirilmiştir. COMPARZ çalışması (Motzer vd. 2013), progresyonsuz sağkalım açısından PB ve SB'nin benzer sonuçlar ürettiğini ortaya koymuştur. Bunun yanı sıra, literatürde konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ortaya konan bulgular, SB tedavi yönteminin PB tedavi yöntemine bir alternatif olduğunu, bu yönüyle de iki alternatif tedavi yönteminin karşılaştırılabilir nitelikte olduğunu göstermektedir. TKI'lerden sonra immünoterapiler olarak adlandırılan immün checkpoint inhibitörlerinin hastaya reçetelenmesi klinik uygulamada oldukça yaygın bir durumdur. Buna göre, birinci basamak tedavide SB alan hastada progresyon geliştiğinde nivolumab veya ipilimumab gibi tedaviler başlanabilmektedir. Buna karşın yakın tarihli çalışmada (Vuorinen vd. 2019), SB'nin immünoterapilerden sonra hastada olumlu kazanımları beraberinde getiren etkili bir tedavi yöntemi olduğu raporlanmıştır. Söz konusu çalışmada 81 RCC'li hastanın SB ile tedavisinde ortaya çıkan maliyetlerin (2.472,894 pound) %72,9'unun SB maliyeti, %27,1'inin ise hastaya sunulan hizmet maliyetleri olduğu anlaşılmakta olup yapılan hesaplamalarda yan etki ve buna ilişkin maliyetlerin göz önünde bulundurulmadığı bildirilmiştir. Bu bulgular, RCC tedavisinde kemoterapide kullanılan ilaçlara ilişkin maliyetlerin önemli ölçüde baskın olduğu bir durumu gözler önüne sermektedir. Aynı çalışmada, RCC tedavisinde SB tedavi yönteminin maliyetleri ve hastaların tedavi sürecinde kullandıkları diğer sağlık

hizmetlerinin neler olduğuna ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunduğu ileri sürülmüştür. şili özelinde yürütölen yakın tarihli bir çalışmada (Vargas vd. 2019), RCC tedavisinde PB ve SB ilaç maliyetlerinin maliyet-etkililik için belirleyici faktör olduğu, dolayısıyla da tedavilerin geri ödeme kapsamına alınıp alınmamasında maliyet-minimizasyon çalışmalarının ortaya koyduğu kanıtların esas alınması gerektiği bildirilmiştir. Diğer yandan, immünoterapiler birinci basamak tedavide kullanılan TKI'lere göre oldukça pahalı tedavi yöntemleridir. Bu nedenle, RCC tedavisinde yarattığı faydaların yanı sıra maliyet açısından avantajlı olması TKI'lerden SB tedavisinin benimsendiği yaklaşım önemli ölçüde cazip olarak karşılanmaktadır.

3.BÖLÜM

EKONOMİK DEĞERLENDİRME

Sağlık hizmetleri alanında ekonomik değerlendirme kavramının ortaya çıkışı, sağlık hizmeti sunumunda sınırlı kaynakların verimli ve etkin bir biçimde kullanılması, yönetici ve karar vericilere alternatifler içerisinde amaca en uygun seçeneği seçebilmelerine olanak sağlanması ve kıt kaynaklardan elde edilen faydanın maksimum kılınması ile açıklanmaktadır (Çelik, 2013: 271). Bu yönüyle ekonomik değerlendirme, insan sağlığını iyileştirmek amacıyla tasarlanan, sağlık hizmeti sunumu amacıyla geliştirilen uygulamaların maliyet ve sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması esasına dayanan bir yaklaşım olarak anlaşılabilir (Neumann vd. 2017: 1; Fox-Rushby and Cairns, 2005: 8). Buradan hareketle, bir ekonomik değerlendirmenin yapılabilmesi için her şeyden önce birbiriyle karşılaştırılmaya uygun alternatiflerin bulunması, bu alternatiflerin maliyet ve sonuçlarının uygun yöntemler çerçevesinde ele alınarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması gerekmektedir (Gold vd. 1996: 3). Ekonomik değerlendirme yöntem ve yaklaşımları, oldukça geniş bir spektrumda tedavi ve uygulamaların değerlendirilmesinde, yetişkinler için pnömokok aşısı gibi klinik uygulamalardan kolon kanseri görüntülemesine, diz artroplastisinden toplum tabanlı fiziksel aktive uygulamalarının değerlendirilmesine kadar sağlık hizmetleri alanında yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Ekonomik değerlendirme çalışmalarının bu yönüyle sağlık hizmetleri alanında kaynak tahsisi ile ilgili geliştirilmesi planlanan politika ve kararlara önemli ölçüde katkı sağladığı genel kabul görmektedir (Fox-Rushby and Cairns, 2005: 10-15).

3.1. EKONOMİK DEĞERLENDİRME ÇALIŞMALARININ ÖNEMİ

3.1.1. Hasta Açısından

Sağlık hizmeti ihtiyacı içerisinde bulunan hastanın durumu ekonomik değerlendirme çalışmalarının önemini açık bir biçimde ortaya koymaktadır. Hasta herhangi bir sağlık probleminde dolayı sağlık hizmetine ihtiyaç duyduğunda bu hizmeti nereden veya kimden alacağı konusunda belirsizlikler ile karşı karşıya kalabilmektedir. Diğer yandan, hasta çoğu zaman hangi tedaviyi ne düzeyde alması gerektiği ile ilgili yeterli bilgi sahibi

olamayabilmektedir (Dang vd. 2016: 78-79). Hekimin vekil olarak rol oynadığı bu süreçte, hasta ve hekim arasında ortaya çıkan bilgi asimetrisi, hastanın dezavantajlı olduğu hizmet sunum modelini gözler önüne sermektedir. Hasta-hekim arasında hizmet sunumu ile ilgili herhangi bir çatışma yaşandığında ise bu durum daha fazla zorlayıcı hale gelebilmektedir. Bu tür bir durumda hastanın hastalığının tedavisi için hangi tedavi yönteminin faydalı olduğu veya tedavi yönteminin ne düzeyde faydalı olacağı ile ilgili herhangi bir bilgisinin bulunması mümkün olmamaktadır. Bunun yanı sıra, hasta herhangi bir hastalıktan muzdarip olduğunda içerisinde bulunduğu sağlık hizmeti ihtiyacına karşılık bulamaması hasta açısından oldukça zorlayıcı bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır (Gold vd. 1996: 9). Örnek olarak, İEBK hastalığından muzdarip hastaların ihtiyaç duyduğu tedaviye ilişkin klinik uygulamaların yokluğu ve kemoterapi tedavilerinin geri ödeme kapsamında olmayışı hastalara yalnızca palyatif hizmet sunulabildiği gerçeğini beraberinde getirebilmektedir (Vargas vd. 2019: 4). Bu nedenle, sağlık hizmeti alanında hastalar adına karar verme kritik bir husus olup ekonomik değerlendirme çalışmaları bu amaçla etkin olarak kullanılan oldukça değerli araçlardır.

3.1.2. Toplum Açısından

Sağlık hizmeti alanında kaynak tahsisi oldukça önemli bir konu olmuş, bu alanda üretilen karar ve politikalar çoğu zaman diğer insanlar adına da alınmıştır. Örnek olarak, yeni bir onkoloji ilacı geri ödeme kapsamına alınacak mı veya yeni bir görüntüleme yöntemi sağlık hizmeti sunumunda kullanılacak mı gibi sorular sağlık hizmetinde kaynak tahsisinin önemini göstermektedir (Perego vd. 2020). Sağlık hizmeti alanında verilen kararlar, toplumun sağlık hizmetine ilişkin beklentileri, davranışları ve sağlık sonuçları üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır (Rättö vd. 2021: 1166-1167). Örnek olarak, üroonkoloji alanında tedavide kullanılan yeni bir ilacın geri ödeme kapsamına alınıp alınmayacağı, böbrek kanserinden muzdarip hastaların sağlık sonuçları üzerinde önemli etkiler yaratma potansiyeline sahiptir. Yeni tedavi yönteminin bütün topluma yaygınlaştırılabilir olup olmadığı ise ekonomik değerlendirme çalışmalarını yakından ilgilendirmektedir (Dang vd. 2021: 24-25).

Sağlık hizmeti maliyetleri sürekli olarak artış gösterdiği için yeni teknolojilerin sağlık alanında uygulanabilirlik ve kullanılabilirliği, maliyetlerin bütün topluma dağıtılması

nedeniyle önemli bariyer oluşturmaktadır (Zhang vd. 2017: 247-248). Bir başka anlatımla, yeni bir tedavi veya uygulamanın beraberinde getirdiği maliyetler bütün topluma dağıtılmış olmaktadır. Bu nedenle, söz konusu yeni tedavi ve uygulamalara ayrılan kaynaklar, farklı sağlık ihtiyacı içerisinde olan diğer hastalar üzerinde olumsuz etkiler yaratabilmektedir. Kaynakların fırsat maliyetini göz önünde bulunduran bu yaklaşım, ekonomik değerlendirme çalışmalarında yeni tedavi veya uygulamanın maliyetleri ile sağlık sonuçları arasında ideal denge aramanın önemini ortaya koymaktadır. Dolayısıyla tıp teknolojisi alanında yaşanan gelişmeler, daha önceden tedavi edilemeyen hastalıkların artık tedavi edilebileceğine işaret etmekte ancak bunun da büyük bir maliyetinin olacağını açık bir biçimde göstermektedir (Krugman, 2016: 222). Ekonomik değerlendirme çalışmaları bu noktada, maliyetleri büyük ölçüde vergi mükelleflerine dağıtılan sağlık sisteminin daha verimli olabilmesi için çok değerli bir kaynak niteliğindedir (Drummond vd. 2015: 20). Her bir bireyin gelecekte ilgilenilen alan ile ilgili potansiyel hasta olabilme ihtimali, ekonomik değerlendirme çalışmaları ile toplum adına karar vermenin önemini açık bir biçimde göstermektedir (Uzochukwu vd. 2020: 2-3).

3.1.3. Hizmet Sunucu ve Ödeyici Kurum Açısından

Sağlık hizmetlerinin finansmanı dünya genelinde karar vericiler (hizmet sunucular, ödeyici kurumlar vb.) için önemli zorlayıcı bir faktör olarak varlığını korumaktadır (Taylor ve Jan, 2017: 76). Sağlık hizmetleri alanında yeni tedaviler ortaya çıktıkça bu tedavilerin maliyetleri ile hastalar üzerine yaratacağı faydalar arasında bir denge bulma arayışı git gide güç kazanmıştır. Kaynakların oldukça kısıtlı ve bütçe baskılarının git gide yükseldiği sağlık hizmetleri alanında rekabet eden alternatifler arasında yapılması gerekli seçimler, ekonomi alanını yakından ilgilendiren fırsat maliyeti gibi kavramların önemini ortaya çıkarmaktadır (Meltzer vd. 2017: 39-40). Bu kavram, rekabet eden alternatiflerden birinin seçilmesi sonucunda kaybedilen alternatifin değeri olarak ifade edilmektedir. Örnek olarak, ödeyici kurum, yeni bir kanser tedavisini finanse etmek yerine Hepatit C ile ilgili bir ilacı finanse etme kararı verdiğinde, fırsat maliyeti, kanser tedavisini finanse etme sonucunda elde edilebilen potansiyel faydalar olacaktır. Dolayısıyla bu hususta önemli olan nokta, harcanan her bir birim paranın hasta sonuçları üzerine ne düzeyde etki ettiğinin hassas bir biçimde değerlendirilmesidir. Ekonomik değerlendirme çalışmaları bu bağlamda ilgilenilen sağlık teknolojisinin

değerlendirilmesinde maliyet ve sağlık sonuçlarını bütüncül bir yaklaşımla ele alarak hizmet sunucu ve ödeyici kurum perspektiflerinden yarar sağlayabilmektedir (Shiroiwa vd. 2017: 372).

3.2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME TÜRLERİ

Dünya genelinde tıp literatüründe kanıta dayalı tıp anlayışının yaygınlık göstermesi, sağlık hizmeti uygulamalarının etkilerinin ölçümünü geçmişe nazaran daha da önemli hale getirmiştir (Sun ve Faunce, 2007: 313). Sağlık hizmetleri alanında yeni ilaç ve tedavi yöntemlerinin ortaya çıkışı, daha güçlü ve hızlı görüntüleme yöntemlerinin sağlık alanı için yarattığı potansiyel fırsatlar, minimum düzeyde invazif girişim sağlayan cerrahi robot vb. gelişmeler hastalar için değer yaratmaktadır ancak bu gelişmeler sağlık hizmetleri harcamalarını çarpıcı bir biçimde arttırmaktadır (Kadom vd. 2019: 534; Malinowski vd. 2020: 1-3). Sağlık hizmetleri alanında sınırlı düzeyde bulunan kaynakların optimal tahsisinin yapılması ve hangi program veya yöntemin finanse edilmesi gerektiğine ilişkin karar verilebilmesi için güvenilir sistematik süreçlere ihtiyaç bulunmaktadır. Ekonomik değerlendirme yöntem ve yaklaşımları bu amaçla 1970'li yıllardan beri sağlık ve tıpta karar vericilerin yararlandığı yöntemlerin başında gelmektedir (Weinstein ve Stason, 1977: 716-717).

Bir ekonomik değerlendirme sürecinin, alternatif programların maliyetleri ve sonuçları olarak ifade edilen iki temel özelliği bulunmaktadır. Dolayısıyla da ekonomik değerlendirme, birbirine alternatif programların, maliyetleri ve sonuçları açısından karşılaştırmalı analizi olarak ifade edilebilmektedir (Fox-Rushby and Cairns, 2005: 9-11). Sağlık hizmetleri alanında yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarının hangi yaklaşımla yürütüldüğü, yapılan çalışmanın tanımlanmasında oldukça önemlidir. Bu nedenle, sağlık hizmeti alanında ekonomik değerlendirmelere ilişkin ayırt edici özellikleri ortaya koyan genel çerçeve aşağıda Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Sağlık Hizmeti Alanında Ekonomik Değerlendirme Çalışmalarının Ayırt Edici Özellikleri

Alternatiflerin maliyet ve sonuçları incelendi mi?				
		Hayır		Evet
iki veya daha fazla alternatifin karşılaştırması var mı?	Sonuçlar	Maliyetler		
	Hayır	Kısmi değerlendirme	Kısmi değerlendirme	Kısmi değerlendirme
		Sonuç tanımlama	Maliyet tanımlama	Maliyet-sonuç tanımlama
		Kısmi değerlendirme	Kısmi değerlendirme	Tam ekonomik değerlendirme
Evet	Etkinlik ve etkililik değerlendirmesi	Maliyet analizi	Ne hesaplanmalı? Bunlar nasıl ölçülmeli? Bunlar nasıl değerlendirilmelidir?	

Kaynak: (Drummond vd. 2015. s. 22.)

Tablo 4'e göre, ekonomik değerlendirme çalışmalarında karşılaştırılan alternatif sayısı ve söz konusu alternatiflerin maliyet ve sonuçlarının incelenip incelenmediği bir ekonomik değerlendirme çalışmasının nasıl tanımlandığını belirlemektedir. Örnek olarak, bir ekonomik değerlendirme çalışmasında, iki veya daha fazla alternatif karşılaştırılmamış ve incelenen alternatiflerin maliyet veya sonuçlarından biri incelenmemişse bu çalışma kısmi değerlendirme olarak kabul edilmektedir (Drummond vd. 2015: 22).

Literatürde ekonomik değerlendirme çalışmalarına ilişkin farklı taksonomiler bulunmakta olup ekonomik değerlendirme yöntemlerinin farklı kavramlar ile tanımlandığı görülmektedir. Bu çalışmada ekonomik değerlendirme türleri; maliyet-minimizasyon, maliyet-fayda, maliyet-yararlanım ve maliyet-etkililik analizi olarak kabul edilmiştir. Bu yöntemlere ilişkin özet bilgiler Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Ekonomik Değerlendirme Türlerine İlişkin Bilgiler

Metot	Kapsam	Maliyet Ölçümü	Fayda Ölçümü	Sonuç
Maliyet-Minimizasyon	Sağlık sonucu açısından bir alternatif diğerinden üstün değilse kullanılır	Parasal	Yok	Maliyet karşılaştırması

Tablo 5. Ekonomik Değerlendirme Türlerine İlişkin Bilgiler (*devamı*)

Metot	Kapsam	Maliyet Ölçümü	Fayda Ölçümü	Sonuç
Maliyet-Fayda	Maliyet ve sağlık sonuçları parasal birimlerle ifade edildiğinde kullanılır	Parasal	Parasal	İlave maliyet-etkililik oranı
Maliyet-Yararlanım	Sağlık sonucu açısından bir alternatif diğerinden üstün ise kullanılır	Parasal	Kaliteye ayarlı yaşam yılı	Maliyet-yararlanım oranı
Maliyet-Etkililik	Sağlık sonucu açısından bir alternatif diğerinden üstün ise kullanılır	Parasal	Kaliteye ayarlı yaşam yılı	İlave maliyet-etkililik oranı

Kaynak: (Taylor ve Jan 2017. s. 76.)

Tablo 5'te yer alan maliyet-minimizasyon, maliyet-fayda ve maliyet-yararlanım yöntemlerine ilişkin aşağıda kısaca bilgi verildikten sonra çalışmada yararlanılan maliyet-etkililik analizine ilişkin bilgiler ise kapsamlı olarak sunulmuştur.

3.2.1. Maliyet-Minimizasyon Analizi (Cost-Minimization Analysis)

Maliyet minimizasyon analizi, ekonomik değerlendirme yöntemlerinin en basit biçimi olup yalnızca alternatiflere ilişkin maliyet ölçümünü gerektirmektedir (Ravasio vd. 2011: 508). Dolayısıyla bu yöntem, her bir alternatife ilişkin sonuçların farklı olmadığı varsayıldığı durumlarda kullanılmaktadır. Bir başka anlatımla, iki veya daha fazla alternatif uygulama, tedavi veya programın ürettiği sağlık sonuçlarının benzer olduğu varsayılmaktadır. Bu nedenle, maliyet-minimizasyon analizi çerçevesinde değerlendirilen alternatiflerden en düşük maliyetlisinin seçilmesi yoluna gidilmektedir. Dolayısıyla bu tür yaklaşımlar esas alınarak yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarında amaç maliyetlerin minimizasyonudur. Her ne kadar ilgilenilen alternatif programlarda sonuçlar açısından bir farklılık olmasa da söz konusu alternatiflerin maliyetleri açısından farklılıklar söz konusu olabilmektedir. Bu nedenle maliyet-minimizasyon analizi, en düşük maliyetli alternatifin ortaya konmasını amaçlamaktadır (Gray vd. 2011: 8).

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

Maliyet-fayda analizi, alternatiflerin maliyet ve sonuçlarını parasal olarak değerlendiren bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımda, alternatif maliyetlerin maliyet ve sonuçlarının tanımlanması, söz konusu alternatiflerin sonuçlarının parasal olarak ifade edilerek en uygun alternatifin seçilmesi esasına dayanmaktadır (Ağırbaş, 2014: 427). Bütçe kısıtlamasının yoğun bir biçimde yaşandığı sağlık hizmetleri alanında kısıtlı kaynakların en çok refah iyileştirmesi sunan politikalara yönlendirilmesi gerektiği anlayışı bu yaklaşımın çıkış noktasını oluşturmaktadır (Gray vd. 2011: 11). Maliyet-fayda analizinin esas aldığı husus faydadır. Söz konusu fayda, ilgilenilen alternatifler sonucunda üretilen bütün faydalar olup diğer yaklaşımlarda ortaya konan salt sağlık sonuçları faydası ile sınırlı değildir. Bu tür yaklaşımlar ile yürütülen analizlerde, hastaların bir program ile elde ettiği sağlık sonuçları faydalarına ek olarak daha geniş perspektifte toplumsal birtakım faydaları kapsamaktadır. Bu nedenle maliyet-fayda analizleri literatürde refah ekonomisi ile direkt olarak ilgili bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Scaletti, 2014: 32-33). Alternatiflerin değerlendirilmesi sonucunda elde edilen fayda, ortaya çıkan maliyetlerden fazla ise söz konusu alternatifin gerçekleştirmeye değerli bir amaç olduğuna karar verilmektedir. Buna karşın, söz konusu yaklaşımda alternatiflere ilişkin faydaların parasal olarak ortaya konması karşılaşılan en temel zorluk olarak karşımızda durmaktadır. Zira sağlık hizmetleri alanı yakından incelendiğinde, üretilen sağlık hizmeti ile sosyal refahın ne ölçüde arttırıldığını ortaya koyan maliyet, fayda ve zararın parasal olarak ifade edilebilmesi oldukça zorlayıcı bir durumdur (Gray vd. 2011: 9-10). Maliyet-fayda analizi, her ne kadar literatürde ayrı bir kavram olarak kullanılsa da bu yaklaşım çerçevesinde yapılan çalışmalar maliyet-etkililik çalışmalarının bir varyantı olup maliyet-etkililik analizi olarak adlandırılmaktadır (Drummond vd. 2015: 8).

3.2.3. Maliyet-Yararlanım Analizi (Cost-Utility Analysis)

Maliyet-yararlanım analizi, alternatiflere ilişkin maliyetleri parasal olarak ele alırken sonuçların ölçümünde ise ilgili program ile elde edilen sağlıklı yılları (healthy years) esas almaktadır (Drummond vd. 2015: 11). Bu yöntemi diğer yöntemlerden ayıran özellik, yapılan tıbbi müdahale ile hastanın yaşam süresinin yanı sıra yaşam kalitesi üzerinde nasıl bir etkinin ortaya çıktığının göz önünde bulundurulmasıdır (Çelik, 2013: 285-287). Yöntemin uygulanmasında müdahaleye ilişkin sonuçların ölçümünde

EuroQol, Health Utilities Index, Quality of Well Being ve Nottingham Health Profile gibi farklı yarar ölçeklerinden yararlanılmaktadır. Bu ölçekler yoluyla söz konusu analizde en çok kullanılan araç ise QALY'dir. Dolayısıyla bu yöntemde sonuçların değerlendirilmesinde kullanılan değer ölçütü maliyet-fayda analizinin aksine para olmayıp yararlıdır. Sonuç olarak, yöntemin amacı, bir müdahale sonrasında yaşam süresinde yaşanan artışın yanı sıra yaşam kalitesindeki kazanımın tahmin edilmesi ve bu ikisinin birleştirilerek sağlıklı yıllar gibi kompozit bir ölçüm elde etmektir. Bu nedenle, maliyet-yararlanım analizinin yürütülebilmesi için yaşam kalitesi ve yaşam süresine ilişkin iki ayrı veri setine ihtiyaç duyulmaktadır (Ağırbaş, 2014: 427-428).

3.2.4. Maliyet-Etkililik Analizi (Cost-Effectiveness Analysis)

Sağlık teknolojisi, genel olarak ilaç ürünleri, tıbbi cihazlar, tanılama teknikleri, cerrahi prosedürler, tedavi edici teknolojiler, bakım sistemleri ve görüntüleme araçları olarak kabul edilmektedir (Connolly vd. 2020; Lakdawalla ve Phelps, 2020; Liu vd. 2020; Malinowski vd. 2020). Bu teknolojilerin sağlık hizmetleri alanında kullanımı önemli ölçüde maliyetleri beraberinde getirmekle birlikte bu teknolojilerin faydalarına ilişkin aynı zamanda araştırma yapılması ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda sağlık teknolojisi değerlendirmesi (STD), var olan ve yeni ilaç, ürün ve tedavilerin kullanımı ile ilgili öneri sunan bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (Meacock, 2019; Nicod vd. 2020; O'Rourke vd. 2020; Uzochukwu vd. 2020). STD süreçleri, sağlık hizmeti alanında ortaya konan teknolojilerin maliyet ve faydaları arasında bir denge aramaktadır. Bu minvalde yürütülen maliyet-etkililik analizi, en genel tanımı ile alternatif uygulamaların maliyet ve sonuçlarını bir arada değerlendiren bir yöntem olup dünya genelinde ilaç ve teknolojilerin benimsenmesi ve geri ödeme politikalarının geliştirilmesi için kritik rol oynayan bir ekonomik değerlendirme yöntemidir (Neumann vd. 2017: 26). MEA, yeni bir uygulamanın maliyet ve sonuçlarını alternatif bir tedavi, strateji veya uygulama ile karşılaştıran bir yöntemdir (Detsky ve Naglie, 1990: 147). MEA, arzulanan hedefe ulaşmak için alternatifler arasında en iyi, en etkili seçimin yapılması ile maliyetleri minimize ve sonuçları maksimize etmeye yönelik bir bütçe yapma yöntemi olarak ifade edilebilir. Bir başka anlatımla MEA, sağlık hizmetlerinde en az maliyetli olanı seçme ve harcamalardaki etkililiği maksimize etme hedefine

yöneliktir (Muennig ve Bounthavong, 2016: 43). MEA yönteminde genel olarak izlenen aşamalar aşağıda sunulmuştur (Sun ve Faunce, 2007: 313; Çelik, 2013: 283-284).

- ✓ Alternatiflerin ayrıntılı olarak tanımlanması
- ✓ Alternatiflerin net maliyetlerinin hesaplanması ve bugünün değerine indirgenmesi
- ✓ Sağlıklı yaşam yılı birimiyle sağlığa net etkinin bulunması
- ✓ Net maliyet ve net etkinin arzu edilen durumla karşılaştırılması ve arzu edilen duruma ulaştıracak yolların izlenmesi
- ✓ Duyarlılık analizinin yapılması
- ✓ Bütçe-etki analizinin yapılması

MEA, kapsam ve geri ödeme kararlarına esas oluşturmak üzere STD süreçleri içerisinde önemli yere sahiptir (Meacock, 2019: 120). MEA yöntemindeki temel düşünce, spesifik bir sağlık teknolojisinin ilave maliyet ve ilave etkililiğini bir veya daha fazla alternatife göre karşılaştırmaktır. Bu karşılaştırma tipik olarak İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO) – çalışılan sağlık teknolojisinin ilave maliyet ve ilave etkililiğinin alternatif yöntem(ler)e göre gösteren oran – kullanılarak gerçekleştirilir (Hill, 2012: 2; Edoka ve Stacey, 2020: 547; Moradi vd. 2020: 4). İMEO, örnek olarak bir ilacın (A) diğer bir ilaca (B) göre maliyet-etkili olup olmadığını özetleyen bir istatistiktir (O'Mahony, 2021: 341). Bir diğer anlatımla, İMEO, ilgilenilen uygulama ile ilgili ilave bir birim sağlık etkisi elde etmek için katlanması gerekli ilave maliyeti özetleyen bir orandır. İMEO'ya ilişkin formül aşağıda sunulmuştur (Gray vd. 2011: 9).

$$\text{IMEO} = \frac{\text{Maliyet A} - \text{Maliyet B}}{\text{Etkililik A} - \text{Etkililik B}}$$

Sağlık hizmetleri alanının farklı alanlarına ilişkin kaynak tahsis kararlarını yakından ilgilendiren İMEO istatistiği elde edildikten sonra bu değer, çalışmada ödemeye gönüllülük yaklaşımı bağlamında kabul edilen eşik değer kullanılarak oluşturulan maliyet-etkililik eşiği ile karşılaştırılır. İMEO, eşik değerden daha düşük ise çalışılan sağlık teknolojisinin alternatifine göre maliyet-etkili olduğu değerlendirilmektedir (Hill, 2012; Kadom vd. 2019; Edoka ve Stacey, 2020; Trenaman vd. 2020; Vreman vd. 2020;

Hasegawa vd. 2020; Ochalek vd. 2020; Perry-Duxbury vd. 2022; Treish vd. 2021). Bu yöntemde maliyetler parasal, sonuçlar ise kazanılan sağlıklı yıl başına maliyet veya kazanılan her bir QALY'nin maliyeti olarak ifade edilmektedir (Drummond vd. 2015: 8). MEA çalışmaları için gerekli adımlar aşağıda sırasıyla sunulmuştur.

3.2.4.1. Amaç

MEA çalışmaları, iyi tanımlanmış ve yanıtlanabilir bir araştırma sorusunun formülasyonu ile başlamaktadır. Araştırma sorusu, belli bir sağlık durumunda bulunan hedef popülasyon ile ilgili tanımlamayı, araştırmada ele alınan sağlık teknolojisini, varsa bir veya daha fazla alternatifi tanımlamayı içermektedir. Bir başka anlatımla, araştırma sorusu, üzerine araştırma yürütülecek hedef popülasyonu iyice tanımlamalıdır. Diğer yandan, araştırma sorusunda araştırma konusuna ilişkin alternatif programlar açık bir biçimde ortaya konmalıdır. Alternatif programların karşılaştırılabilirliğinin değerlendirilmesinde söz konusu programların eşdeğer performans üretilip üretmedikleri ayrıca göz önünde bulundurulmaktadır. Bu süreçlerden sonra araştırma sorusunun açık ve kolay anlaşılabilir olarak yapılandırılması yoluna gidilmektedir (Drummond vd. 2015: 41).

3.2.4.2. Perspektif

MEA yürüten araştırmacılar, araştırmada bir bakış açısı benimsemek durumundadırlar. Benimsenen perspektif, hangi taraf için karar verilmesini gerekli kılıyorsa araştırmacı o bakış açısından araştırmayı yürütmektedir (Gold vd. 1996: 5; Taylor ve Jan, 2017: 77). Örnek olarak, araştırmacı sağlık kurumu yöneticileri için karar üretmek istiyorsa hizmet sunucu perspektifi, ödeyici kurumlar için karar üretmek istiyorsa da ödeyici perspektifini benimsemek durumundadır. Benimsenen perspektif, araştırma sürecini önemli ölçüde etkilemektedir. Sağlık ekonomisi alanında yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarında benimsenen perspektif çalışmaya ne tür maliyet ve sağlık sonuçlarının dâhil edilmesi gerektiğini belirlemektedir (Kadom vd. 2019: 535). Ekonomik değerlendirme çalışmalarında genel olarak 2 temel perspektif benimsenmektedir. Bunlar aşağıda sunulmuştur (Fox-Rushby and Cairns, 2005: 21).

- Sosyal / toplumsal
- Karar vericiler, hükümet, sağlık sunucusu, ödeyici kurum, hasta ve aile

Sosyal perspektif, ekonomik değerlendirme çalışmalarında en geniş perspektif olup kimin hizmeti aldığı veya hizmet için ödeme yaptığı önemli olmaksızın alternatiflere ilişkin bütün maliyet ve faydaları göz önünde bulundurmaktadır (Neumann vd. 2017: 7). Bu bakış açısı benimsendiğinde ya belli bir lokasyon üzerine çalışılmakta veya çoğunlukla olduğu gibi ülke genelinde çalışılabilmektedir. Uygun kaynak tahsisi yapma hedefi dikkate alındığında, sosyal perspektifin benimsenmesinin oldukça makul olduğu görülmektedir. Özellikle ülke genelinde yapılan bir çalışmada, bütün maliyetler göz önünde bulundurulduğundan gerçek yaşam pratiklerine uygun rasyonel kaynak tahsisinin yapılabilmesi mümkün olabilmektedir (Muennig ve Bounthavong, 2016: 2-3). Diğer yandan, yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarında literatürde sıklıkla daha dar bir bakış açısı benimsenmesi yoluna gidilmektedir. Örnek olarak, mammografi programı ile ilgilenen bir yönetici, kimlerin geliştirilen tedavi yöntemine ödeme yaptığını saptamak isteyebilmektedir veya ödeyici kurumlar bir teknolojinin belli bir hastalığın tedavisinde ne düzeyde maliyet ve sonuçlar yarattığını bir arada görmek isteyebilmektedir. Bu nedenle daha dar bir bakış açısı benimsenerek alternatifler ile ortaya çıkan maliyetler ve hastanın sağlık sonuçları arasında bir denge arama yoluna gidilebilmektedir (Fox-Rushby and Cairns, 2005: 21-22). Çalışmalarda benimsenen perspektif karar vericiler için oldukça kritik bir husus olduğundan geri ödeme politikasının geliştirilebilmesi için yapılan çalışmaların karar vericilerin önem verdiği birtakım kriterleri göz önünde bulundurmaları gerekmektedir (Malinowski vd. 2020: 2).

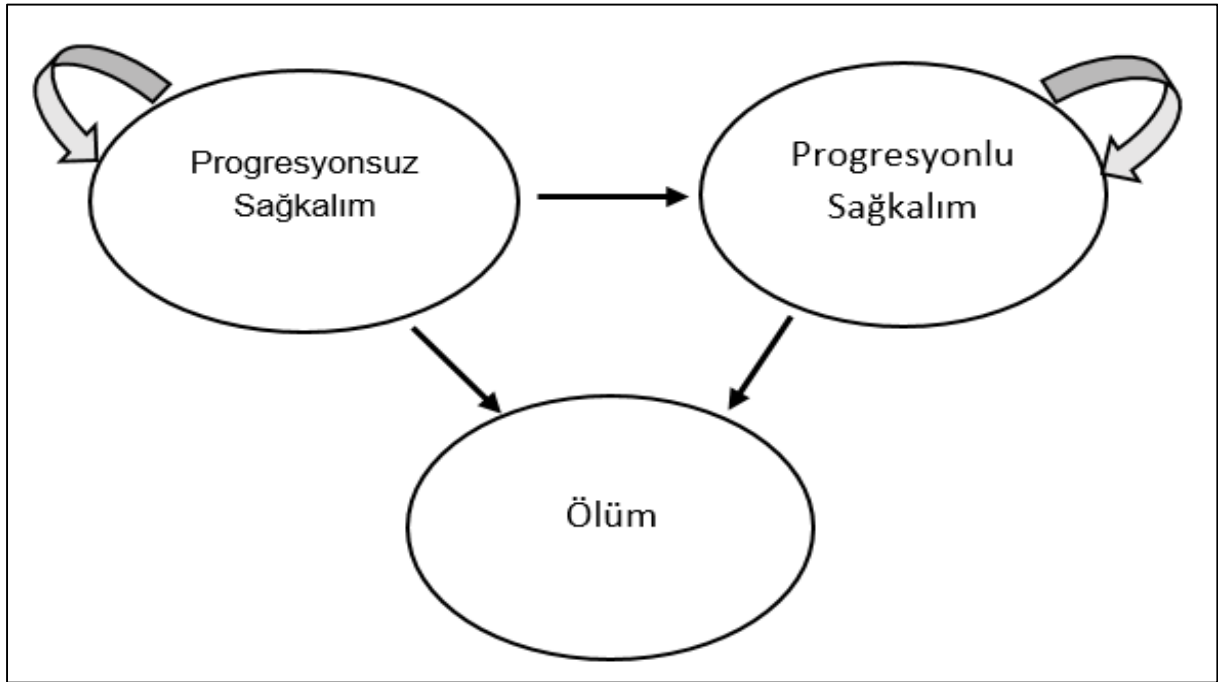
3.2.4.3. Zaman Dilimi

Bir uygulama ve/veya programın maliyet ve sağlık sonuçları genellikle zamanla ortaya çıkmaktadır. Bazı sağlık uygulamalarının sonuçları gün(ler) veya haftalar bağlamında değerlendirilirken bazı uygulamaların sonuçları ise ay veya yıllara yayılabilmektedir (Shiroiwa, 2017: 374). Örnek olarak, yoğun bakım ünitesi üzerine yürütülen bir MEA çalışmasında bütün sonuçlar günler veya haftalar içerisinde ortaya çıkabilirken, aşılama ve görüntüleme gibi geniş çaplı uygulamalar söz konusu olduğunda ise oldukça geniş bir spektrumda ortaya çıkan bir zamana yayılabilmektedir. Bu nedenle, çalışmada seçilecek zaman dilimi, çalışılan sağlık durumunun doğasını en iyi şekilde

yansıtabak biçimde belirlenmelidir. Böylece ilgilenilen sağlık durumu veya hastalık ile ilgili olarak tüm maliyet ve sağlık sonuçlarının analize dâhil edilmiş olması sağlanabilmektedir (Drummond vd. 2015: 50; Kim vd. 2017: 616).

3.2.4.4. Hastalık / Karar Modeli

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında modelleme sürecinin yürütülebilmesi için araştırma kapsamında hastalığın doğasına uygun sağlık durumlarından oluşan bir durum geçiş diyagramına ihtiyaç duyulmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016: 6-7). Aşağıda Şekil 2’de literatürde İEBK hastalığına ilişkin kullanılan ve üç durumdan oluşan örnek bir Markov durum geçiş diyagramı gösterilmiştir.



Şekil 2. Markov Durum Geçiş Diyagramı

Kaynak: (Purmonen vd. 2008; Nazha vd. 2018; Capri vd. 2020.)

Şekil 2’den anlaşılacağı üzere Markov durum geçiş diyagramı, belli periyotlarda döngüler kullanılarak İEBK hastalarının yaşam dönemi boyunca sağlık durumları arasında yaptığı geçişleri göstermektedir ve diyagramda üç farklı durum bulunmaktadır. Bunlar; iyi sağlık veya progresyonsuz sağkalım; kötü sağlık veya progresyonlu sağkalım ve son olarak da ölüm durumudur (Purmonen vd. 2008: 383; Nazha vd. 2018: 1157; Capri vd. 2020: 1581). İki farklı durumu birleştiren oklar, modelde yer alan sağlık durumları arasında geçişin mümkün olduğunu, bir durumdan

çıkıp kendisine dönen oklar ise başka bir sağlık durumuna geçmek yerine aynı sağlık durumunda kalınabileceğini göstermektedir. Markov durum geçiş diyagramında sadece oklar yönünde gösterilen geçişlere izin verilmektedir (Drummond vd. 2015: 332-333). Örnek olarak, bir hasta, aldığı tedavi sonucunda iyi sağlık durumunda kalabilir, progresyonlu duruma geçebilir veya progresyonlu duruma geçmeden ölüm durumuna geçebilmektedir. Bu noktada hipotetik hasta kohortu ile yapılan modellemede sağlık durumları arasında yapılacak geçişlerde sağkalım çalışmaları ile üretilen geçiş olasılıklarının kullanılması gerekmektedir (Beck ve Pauker, 1983: 420-421; Briggs ve Sculpher, 1998: 399). Geçiş olasılığı, tek bir döngü içerisinde bir durumdan başka bir duruma geçiş yapma olasılığı olarak tanımlanmaktadır (Purmonen vd. 2008: 384; Nazha vd. 2018: 1157). Modelleme çalışmalarında hipotetik hasta kohortundan gelen hastalar, modelleme aşamasında yapılandırılan ve önceden tanımlanmış hastalık/karar modeli içerisinde yer alan sağlık durumlarından bir diğerine geçiş yapabilmektedir (Kuntz vd. 2017: 121). Teorik olarak, bir model n adet durum içeriyorsa, $n \times n$ geçiş matrisini beraberinde getiren durumlar arasında $n \times n$ olası geçiş olasılığından söz edilebilmektedir. Modellemede, hastalığın prognozunu modellemek için genellikle çok sayıda döngü kullanılabilen, geçiş olasılıklarının kullanımında farklı yaklaşımların benimsenmesi yoluna gidilebilmektedir (Pande vd. 2010: 102). Bunun yanı sıra, geçiş olasılıklarının zamana bağlı olarak sabit olup olmamasına göre model yapılandırması bir başka yaklaşım olarak ortaya çıkmaktadır. Literatürde yer alan ekonomik değerlendirme çalışmaları incelendiğinde, söz konusu geçiş olasılıklarının sıklıkla sabit olarak kabul edildiği ve zamana göre değişim göstermediği kabul edilerek simülasyonların yapıldığı ve modelleme sürecinin yürütüldüğü anlaşılmaktadır (Sato ve Zouain, 2010: 377-378). Model yapılandırmanın bu yönüyle ekonomik değerlendirme çalışmalarından elde edilecek bulguların geçerlik ve güvenilirliği açısından oldukça önemli olduğu gayet açıktır. Örnek olarak, bir hastalığa ilişkin yapılacak ekonomik değerlendirme çalışmasında yaş önemli bir faktör ise modelleme sürecinde geçiş olasılıklarının zamana bağlı olarak değişmediği bir yaklaşım, sonuçların sağlamlığı üzerinde önemli tehdit oluşturabilmektedir. Diğer yandan, ekonomik değerlendirme çalışmalarında kullanılan geçiş olasılıkları genellikle literatürde yer alan sağkalım çalışmalarından temin edilmektedir. Farklı hasta popülasyonları üzerinde yapılan randomize klinik ve sağkalım çalışmaları ile üretilen bu olasılıkların yapılacak ekonomik değerlendirme çalışmalarında ele alınan hasta profili ile uyum gösterip göstermediği değerlendirilmelidir (Grutters vd. 2013: 112).

Buna ek olarak, ekonomik değerlendirme çalışmalarında modelleme sürecinde modelin sonsuz döngüye girmemesi ve çalışmanın tamamlanabilmesi için bir durma noktasının kararlaştırılması gerekmektedir. Bu hususta, sağlık alanında yapılan ekonomik değerlendirme çalışmalarında yaygın olarak benimsenen yaklaşım, bütün hastaların absorbe edici durum olarak da nitelenen ölüm durumuna geçtiği durumun modelin sonlanma noktası olarak kabul edilmesidir (Capri vd. 2020: 1581).

MEA çalışmalarında döngü uzunluğuna karar verilmesi, modelleme sürecinde önem arz etmektedir. Döngü uzunluğu, araştırma problemine göre değişim gösterebilmekle birlikte hafta, ay veya yıl olabilmektedir. Her bir döngü, bir hastanın başka bir duruma geçmeden önce içerisinde bulunduğu sağlık durumunda geçirmiş olduğu minimum zaman miktarını temsil etmektedir (O'Mahony vd. 2015: 1259). Döngü uzunluğuna karar verilirken literatür bulguları, araştırma sorusu ve araştırma kapsamında değerlendirilen verinin niteliği belirleyici faktörler olarak öne çıkmaktadır. Çalışmada 1 yıllık döngüler kullanıldığında, modelleme ve simülasyonların yapılabilmesi için 1 yıllık olarak üretilen geçiş olasılıklarına ihtiyaç bulunmaktadır. Örnek olarak, İEBK hastalığında PB ve SB tedavilerinin ekonomik değerlendirmesi için literatürde yer alan olasılıklar hastaların bir sağlık durumundan diğerlerine geçişini gösteren 1 aylık olasılıklardır. Bu nedenle İEBK hastalığı için yapılacak modelleme ve simülasyonlarda her bir döngü uzunluğunun 1 ay olarak kabul edilerek sürecin değerlendirilmesi gerekmektedir (Gray vd. 2011: 217-224).

3.2.4.5. Kaynak Kullanımı ve Birim Maliyetler

Sağlık alanında yürütülen MEA çalışmalarında ilgilenilen alternatiflere ilişkin kaynak kullanım düzeyinin saptanması ve birim maliyetlerin elde edilmesi gerekmektedir (Shiroiwa, 2017: 375). Örnek olarak, yapılacak MEA çalışması onkoloji alanını ilgilendiriyorsa söz konusu çalışmaya kemoterapi maliyetleri, diğer ilaç maliyetleri, radyoterapi maliyetleri, palyatif bakım maliyetleri, yan etkilerin tedavi maliyetleri, hekim ziyaretleri ve hastane yatış maliyetleri vb. doğrudan maliyetler dahil edilmektedir (Nazha vd. 2018: 1158). Diğer yandan, MEA çalışmaları modelleme yaklaşımı bağlamında yürütüldüğünden bu çalışmalarda ortaya konan kaynak kullanım maliyetlerinin modelleme sürecinde benimsenen sağlık durumlarına uygun olarak ortaya konması gerekmektedir (Drummond vd. 2015: 334). Örnek olarak, İEBK

tedavisinde hastalığın birinci basamak tedavisi ile ikinci basamak tedavisi arasında kaynak kullanım maliyetine ilişkin fark gerçekleşebilmektedir. Benzer biçimde, birinci basamak tedavide progresyonsuz sağkalım durumu içerisinde bulunan hastalar ile progresyon durumuna geçen hastaların kaynak kullanım maliyetleri de farklı olarak gerçekleşebilmektedir. Yapılacak çalışmalarda bu hususların dikkate alınması çalışmalardan üretilecek sonuçların gerçek yaşam pratikleri ile uyum sağlaması açısından önemsenmektedir (Hall vd. 2021: 2169-2170).

3.2.4.6. Kavramsal Model

Modelleme, sağlık hizmeti programlarının ekonomik değerlendirme çalışmalarına ilişkin çok değerli bir süreçtir. Bu nedenle, modelleme yaklaşımları, literatürde sağlık hizmeti alanında karar vermede sıklıkla başvurulan yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır (Briggs ve Sculpher, 1998: 397). MEA çalışmalarında kullanılan modeller, yapılan simülasyonlar ile alternatiflere ilişkin karar üretmek amacıyla oluşturulmaktadır. Bu yönüyle karar analitiği, MEA çalışmaları için oldukça önemsenen bir husustur. Karar analitiği modelleri, sağlık hizmeti programlarının değerlendirilmesinde, tedavi ve uygulamaların geri ödenmesi hususunda karar vericilere ışık tutan kıymetli araçlardır (Briggs vd. 1994: 95-96). Sağlık hizmeti programlarına ilişkin kararların modellenmesinde literatürde söz konusu modellerin gerçek yaşam pratiklerini yansıtmaktan uzak olduğuna ilişkin farklı görüşler söz konusu olsa da bu modellerin MEA çalışmalarında ve geri ödeme politikası ile ilgili yapılan görüşmelerde önemli ve gerekli araçlar olarak yerini koruduğu anlaşılmaktadır (Sun ve Faunce, 2007: 318). Karar modellerinin ekonomik değerlendirme çalışmalarında böylesine önemli olması, hastalık progresyonunun simülasyonu sürecinde geliştirilecek modelin iyi bir biçimde yapılandırılmasının önemini ortaya koymaktadır. Modelleme aşamasından önce araştırma amacının net bir biçimde ortaya konması, araştırma sorusunun geliştirilmesi, çalışmada benimsenen perspektif(ler), hastaların izleminin ne uzunlukta yapılacağına ilişkin çeşitli kriterlerin oluşturulması gerekmektedir (Beck ve Pauker, 1983: 422-423). Modelleme yaklaşımı bağlamında, araştırma amacı ve sorusunu müteakiben geçiş olasılıkları, maliyet ve faydaların modele iliştilmesi, sağlık sonuçları, maliyetler ve ilave maliyetlerin hesaplanması, duyarlılık analizinin yapılması ve görselleştirme ve sonuçların yorumlanması modellemenin temel aşamalarını oluşturmaktadır (Sun ve Faunce, 2007: 314). Bir ekonomik değerlendirme çalışması yapılırken iki farklı

yaklaşım benimsenebilmektedir. İki veya daha fazla sağlık teknolojisinin ekonomik değerlendirmesi ya randomize kontrollü deneme (RKD) ya da bir model çalışması ile yapılabilmektedir. Bu iki yaklaşım arasında araştırma metodolojisi bağlamında temel farklılıklar bulunmaktadır. RKD yaklaşımı ile sınırları net bir şekilde ortaya konmuş ve kontrol grubu kullanılan hasta popülasyonu söz konusudur. Bu çalışmalarda sağlık uygulaması ile ilgili nedensel ilişkiler üzerinde durularak yüksek içsel geçerliğe sahip bulgular ortaya konmaya çalışılmaktadır. Buna karşın RKD çalışmaları ile elde edilen bulguların dışsal geçerlik düzeyi düşüktür. Modelleme yaklaşımında ise RKD, meta analizi, sistematik değerlendirmeler, gözlemsel çalışmalar vb. kaynaklardan elde edilen verilerin sentezi yoluna gidilmektedir (Briggs ve Sculpher, 1998: 397). Maliyet ve sonuçların ortaya çıkması için zaman konusunda esneklik sağladığından modelleme yaklaşımı, RKD yaklaşımının eksikliğini önemli ölçüde iyileştirmektedir. Dolayısıyla modelleme yaklaşımının kullanıldığı MEA çalışmalarında daha yüksek dışsal geçerlik düzeyine sahip bulgular elde edilmektedir. Sonuç olarak, MEA yaklaşımı ile yürütülen çalışmalar sonucunda elde edilen bulguların topluma genellenebilmesi açısından daha avantajlı olduğu söylenebilir. Ancak ampirik sınanabilirliğin bilimsel olanın temel karakteristiği olduğu gerçeği göz önüne alındığında (Gordon, 2013: 46), MEA çalışmalarının dezavantajlı konumda buldukları ifade edilebilir. Buna karşın, ekonomik değerlendirme çalışmaları ile ilgili literatürün büyük çoğunluğu model tabanlıdır çünkü RKD çalışmalarını yürütmek oldukça güç ve maliyetli bir iştir.

3.2.4.6.1. Maliyet-Etkililik Analizinde Kullanılan Modeller

MEA'da kavramsal model seçimi önemli olup literatürde sıklıkla kullanılan iki model, karar ağacı ve Markov model olarak kategorize edilmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993: 322-325). Karar ağacı yaklaşımı, tek bir periyoda dayalı olarak yapılarak uygulamaların kısa dönemli etkilerini araştırmaktadır. Markov model ise çok periyotlu bir yaklaşımdır ve uygulamaların uzun dönemli etkilerini araştırmaktadır. Bunun yanı sıra, Monte Carlo simülasyonu ve Sistem Dinamikleri Modeli yöntemleri de sağlık alanında modelleme çalışmalarında kullanılmaktadır. Monte Carlo simülasyonu, bir süreçte rastgele bileşenler bulunduğu kullanılarak olasılığa dayalı bir simülasyon yöntemi (Özcan, 2013: 429) iken Sistem Dinamikleri Modeli ise bir sistemin bütün bileşenleri arasındaki ilişkileri ve bu ilişkilerin sistemin davranışını zaman içinde nasıl

etkilediğini modellemeye dayanan bir yöntemdir (Sterman, 2001: 10). Bu çalışmada modelleme sürecinde Markov model ve Monte Carlo simülasyon yöntemleri kullanıldığından aşağıda bu yöntemlere ilişkin bilgiler sunulmaktadır.

3.2.4.6.1.1. Markov Model ve Markov Kohort Simülasyonu

Modelleme sürecinde bir sağlık durumundan başka bir sağlık durumuna geçiş ile ilgili yapılan tahminler oldukça önemlidir. Örnek olarak, progresyonsuz sağkalm, progresyonlu sağkalm ve ölüm durumunun olduğu bir hastalık modelinde hastaların ne kadarının aynı durumda kaldığı ve/veya bir başka duruma geçtiğinin karşılaştırılan döngü çerçevesinde ortaya konması ekonomik değerlendirme çalışmaları açısından kritik öneme sahiptir (Beck ve Pauker, 1983: 420). Hastalıkta döngü uzunluğunun 1 yıl olduğu bir simülasyon sürecinde her 1 yılın sonunda hastaların ne kadarının kendi sağlık durumlarında kaldığı veya diğer durumlara geçiş yaptığı detaylı bir biçimde ortaya konmaktadır. İzlem bitinceye kadar yürütülen yinelemeli bu süreç izlem zamanının uzunluğu ve hastalık modelinde yer alan farklı sağlık durumlarının artışı ile birlikte oldukça zorlayıcı hale gelebilmektedir. Bu zorlayıcı süreç çok fazla karar ağacı modeli üretimini gerektirdiği için literatürde bu zorluğun üstesinden gelen Markov model, oldukça güçlü bir modelleme aracı olarak genel kabul görmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993: 323-324). Markov modelleme, zamana bağlı olarak rastgele süreçlerin analizi ve sunumuna olanak sağlayan bir yöntem olarak tanımlanmaktadır (Husic ve Pande, 2018: 2386-2387). Bu yönüyle Markov model, tanımlanmış bir zaman periyodu içerisinde hastalık progresyonunun simülasyonunda kullanılan ve özellikle doğası itibarıyla kronik ve yinelemeli hastalıklar için etkili bir biçimde kullanılabilen bir yöntem olarak kabul edilmektedir (Briggs ve Sculpher, 1998: 399-401; Sun ve Faunce, 2007: 316-317). Markov modelleme, stokastik bağlamda bir hastalığın farklı progresyon durumlarına bölündüğü ve Markov döngüsü olarak adlandırılan tanımlanmış belirli bir zaman aralığı çerçevesinde ele alınan bir yöntemdir. Markov modelleme sürecinde kullanılan zaman aralığı döngü uzunluğu olarak ifade edilmektedir. Belirlenen zaman dilimi çerçevesinde sağlık faydaları ve maliyetler farklı sağlık durumları ile iliştilererek kümülatif maliyetler ve kümülatif sağlık sonuçları olarak elde edilmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993: 326-328). Markov model içerisinde yer alan her bir sağlık durumu Markov durumu olarak adlandırılmaktadır ve modelleme süreci boyunca hastalar aynı sağlık durumunda kalabilmekte veya bir döngünün sonunda bir diğer sağlık durumuna

geçiş yapabilmektedir. Bir döngü içerisinde ortaya çıkan bu tür geçişler, hastalığın klinik prognozuna bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Markov modelleme sürecinde sürecin tamamlanabilmesi için hastaların içerisinde çıkamayacağı bir durumun bulunması gerekmektedir (Sato ve Zouain, 2010: 377). Modelde yer alan bu tür bir durum absorbe edici durum olarak nitelendirilmekte olup belli sayıda döngüden sonra hastalar nihayetinde absorbe edici ölüm durumuna geçiş yapmaktadırlar (Sonnenberg ve Beck, 1993: 326). Modelleme yapılırken modelde yer alan hastalığa özgü sağlık durumlarının zamana bağlı olarak hastada ortaya çıkan klinik ve ekonomik olayları yansıtması beklenmektedir. Bu süreçte benimsenen döngü uzunluğunun döngüler içerisinde hastalarda klinik etkiler ve kaynak kullanımı ile ilgili değişimleri yansıtabilmesi için ortaya konan döngü uzunluklarının hastalığın doğasını temsil edebilecek ölçüde tutulması gerekmektedir (Sun ve Faunce, 2007: 316). Markov model içerisinde yer alan her bir döngü bir önceki döngüden bağımsız olarak gerçekleştirilmektedir. Dolayısıyla Markov model, diğer döngülerdeki geçişleri belirlemek için herhangi bir tarihsel hafızaya sahip değildir. Bu durum literatürde Markov varsayımı olarak ifade edilmektedir (Husic ve Pande, 2018: 2386) ve Markov model için önemli bir kısıt oluşturmaktadır. Çünkü her bir hastanın hastalık prognozu hastalığın geçmişine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla Markov modelleme sürecinde araştırmacıların böylesine önemli bir kısıtın farkında olmaları ve yapılan değerlendirme çalışmasında bu tür bir kısıtlamanın modelin geçerliğini önemli ölçüde etkileyip etkilemediğini değerlendirmeleri gerekmektedir (Sun ve Faunce, 2007: 317). Bu durumun üstesinden gelmede hastalık tarihini daha iyi ortaya koyan daha fazla kompleks durumların kombinasyonu ve zamana bağlı geçiş olasılıklarının kullanılabilmesi literatürde ortaya konan başlıca önerileri oluşturmaktadır (Gray vd. 2011: 211-212). Markov modelleme sürecine ilişkin uygulanması gerekli temel adımlar aşağıda sunulmuştur (Sonnenberg ve Beck, 1993: 327).

- ✓ Sağlık durumlarının tanımlanması ve atanabilir geçiş olasılıkları ile modelin yapılandırılması
- ✓ Başlangıç için geçiş olasılıklarının üretilmesi
- ✓ Geçiş olasılıklarının tanımlanması
- ✓ Döngü uzunluğunun kararlaştırılması
- ✓ Durma noktasının ayarlanması
- ✓ Karşılık veya ödüllerin belirlenmesi

- ✓ Gerekli ise indirgeme yapılması
- ✓ Modelin analiz edilmesi ve değerlendirilmesi
- ✓ Belirsizliğin keşfesilmesi

Markov modelleme sürecinde yukarıda sunulan adımlar modelden geçerli ve güvenilir sonuçlar üretilmesinde önemsenmektedir. Örnek olarak, sağlık durumlarının tanımlanması, bir ekonomik değerlendirme araştırmasında ortaya konan araştırma sorusunun cevaplanabilmesi için kritik öneme sahiptir. Sağlık durumları, ilgilenilen araştırma sorusu ile ilgili iyi sağlık, ölüm, hastalık evresi veya tedavi durumu gibi klinik ve ekonomik açıdan önemli durumları ifade etmelidir (Briggs ve Sculpher, 1998: 399-400). Bunun yanı sıra, araştırmada ortaya konan sağlık durumları karşılıklı-dışlayıcılık ilkesi çerçevesinde değerlendirilmelidir. Buna göre, bir kişi her bir döngü sonunda yalnızca bir sağlık durumunda olabilmektedir ve her bir döngü için hastaların her bir durumda olduklarını gösteren geçiş olasılıklarının toplamının 1'e eşit olması gerekmektedir (Gray vd. 2011: 212). Markov model sonuçlarının değerlendirilmesinde literatürde sıklıkla Markov kohort simülasyonu kullanılmaktadır. Modelleme yapan araştırmacı(lar) için kolaylık, değerlendirenler ve politika yapıcılar için sağladığı faydalar gibi nedenlerle ekonomik değerlendirme çalışmalarında yaygın bir biçimde Markov kohort simülasyonunun kullanımı yoluna gidilmektedir (Beck ve Pauker, 1983: 419). İEBK hastalığına ilişkin olarak Nazha vd.'nin (2018) çalışmalarında kullandıkları geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen Markov kohort simülasyonuna ilişkin bir örnek aşağıda sunulmuştur.

Tablo 6. Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	892	70	38	1000
2	795,7	129,5	74,8	1000
3	709,7	179,8	110,5	1000
4	633,1	221,9	145,0	1000
5	564,7	256,9	178,4	1000
.
.
.
176	0,0	0,6	999,4	1000
177	0,0	0,5	999,47	1000
178	0,0	0,5	999,49	1000
179	0,0	0,5	999,51	1000

Markov kohort simülasyonu hipotetik 1.000 hastadan oluşan bir kohort ile başlamakta olup her bir döngü sonunda söz konusu hastalar farklı sağlık durumları arasında hareketlilik göstermektedir. Tablo 6'da simüle edilen bulgulara göre, ikinci döngü sonunda progresyonsuz sağlık durumunda kalmaya devam eden hasta sayısı yaklaşık olarak 796, progresyon durumuna geçen hasta sayısı 130 ve son olarak ölüm durumuna geçen hasta sayısının ise 75 olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, aynı tedaviyi alan hipotetik hasta kohortunun tamamı 179 aylık bir süreçte ölüm durumuna geçmekte ve döngü tamamlanmaktadır. Markov kohort simülasyonunda her bir döngü boyunca kaç tane hastanın hangi sağlık durumunda olduğuna ilişkin veri kaydedilmektedir. Bu süreç, birden fazla döngü için tekrarlanmakta ve bütün hastaların ne kadar zaman içerisinde ölüm durumuna geçtiğine ilişkin özetleyici sonuçlar elde edilince sonlanmaktadır (Drummond vd. 2015: 335). Markov kohort simülasyonunda hastaların farklı durumlar arasındaki geçişinin her bir döngü sonunda gerçekleştiği varsayılmaktadır. Döngü uzunluğu bağlamında bu durum gerçek yaşam bulgularını yansıtmayan çeşitli türden sonuçları beraberinde getiren kısıtlar yaratabilmektedir. Döngü uzunluğuna bağlı olarak bir hastanın farklı bir duruma geçişi döngünün herhangi bir noktasında gerçekleşebildiğinden ötürü bu durum modelin bir kısıtı olarak değerlendirilmektedir (Kuntz vd. 2017: 119).

3.2.4.6.1.2. Monte Carlo Simülasyonu

Karar modelleme, özellikle spesifik kaynak tahsis kararlarının alınması gerekli durumlarda ekonomik değerlendirme çalışmaları için oldukça önemli bir araçtır (Sun ve Faunce, 2007: 313-314). Formal bir karar verme çerçevesinin değeri, tek bir çalışmaya dayanmak yerine bir dizi kaynaktan elde edilen kanıtlara dayanarak bir sentezleme yöntemi olarak öne çıkmasından gelmektedir. Mevcut kanıtları, ortaya konan bir problem ile ilişkilendirmek, ekonomik bir araç olarak tek bir klinik çalışmanın sınırlamalarını değerlendirme, karar vericilerin belirsizlik koşulları altında optimal uygulamaları tanımlayabilmelerine olanak sağlaması ile birlikte araştırma önceliklerinin belirlenmesi sürecine katkıda bulunulabilmektedir (Drummond ve diğerleri, 2015: 339). Monte Carlo yöntemi bu hususta sağlık ekonomisi alanında diğer kohort modellerine alternatif bir karar modelleme yöntemi olarak STD için potansiyel bir yöntem olarak öne çıkmıştır (Sun ve Faunce, 2007: 318). Monte Carlo yöntemi, deneysel ve istatistiksel

alandaki 0-1 aralığında rastgele sayıların üretilmesi ile farklı alanlardan problemlerin çözümüne katkı koyan yaklaşımın genel adı olarak değerlendirilmektedir (Hançerlioğulları, 2006: 546). Kimyadan termodinamiğe ve atom fiziğine kadar pek çok farklı alanda uygulanan ve uygulandığı alana katkı koyduğu değerlendirilen bu yöntem araştırmacılar tarafından sıklıkla kullanılmaktadır. Oldukça geniş bir yelpazede kullanım alanı bulan Monte Carlo yöntemi ile ilgili oldukça geniş bir literatürün varlığından söz etmek mümkündür. Monte Carlo yöntemi, olasılığı esas alan bir simülasyon metodudur ve simülasyon sürecinde rastsal bir ögenin varlığı durumunda bu yöntemin kullanımı yoluna gidilebilmektedir (Marr, 2019: 161). Bu yönüyle Monte Carlo yöntemi, ele alınan sistemin rastsal ögesini temsil eden kuramsal dağılımın geliştirilmesini gerektirmektedir. Monte Carlo yönteminin uygulanması için izlenmesi gerekli temel adımlar aşağıda sunulmuştur (Özcan, 2013: 429).

- ✓ Uygun kuramsal dağılıma karar vermek
- ✓ Karar verilen kuramsal dağılım ile rastsal sayılar arasında ilişkinin kurulması
- ✓ Rastsal sayıların üretilmesi ve simülasyonların yapılması
- ✓ Sonuçların ortaya konması ve önerilerin geliştirilmesi

İstatistik alanında yapılan araştırmalar genel olarak iki yaklaşım çerçevesinde ele alınmaktadır. Bunlar; ampirik ve olasılıksal yaklaşımlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Modelleme sürecinde yapılması planlanan simülasyonlarda gerçek hayat ile ilgili dışsal geçerliği yüksek bulgular açısından ampirik yaklaşımlar şüphesiz oldukça kıymetli olmaktadır ve bu yaklaşımlar ile üretilen modellerin temsil kabiliyeti yüksek bulgular açısından oldukça kritik olduğu genel kabul görmektedir. Buna karşın, özellikle ampirik olarak çalışmanın mümkün olmadığı veya çok riskli olduğu bazı alanlarda ise olasılıksal olarak çalışmak avantajlı hale gelebilmektedir (Özcan, 2013: 429-431). Bir başka anlatımla, yapılması planlanan çalışmada gerekli veri ampirik olarak üretilmiyorsa bu noktada istatistik bilim alanında kuramsal dağılımlardan biri veya birkaçının kullanımı ile simülasyon süreci tamamlanabilmektedir. Bu nedenle yapılan simülasyonların amacı, matematiksel yaklaşımlar çerçevesinde bir sistemi girdi ve çıktılarıyla tanımlamak, bu sistemi geliştirilen model ile ele alıp araştırmak, farklı karar seçeneklerini gerçek sisteme ilişkin hiçbir müdahale olmadan deneyebilmektir (Hançerlioğulları, 2006: 546). Diğer yandan, geleneksel yaklaşımda kohort modellerdeki hafıza ve zaman bağımlılığını modele dâhil etmekte yaşanan zorlukların

yarattığı temel kısıtlar farklı yaklaşımlara ilişkin arayışları beraberinde getirmektedir. Karar modellemeye alternatif bir yaklaşım olarak, hastaların bir bütün olarak değil de bireysel olarak kohort içerisinde durumlar arasında geçişlerine olanak sağlanmasıdır. Bu durum literatürde bireysel örnekleme modelleri (individual sampling models) olarak adlandırılmakta olup modelleme süreci sonunda beklenen maliyet ve faydaların hesaplanmasında etkili bir araç olarak kullanılabilceği ileri sürülmektedir (Drummond vd., 2015: 337). Monte Carlo simülasyonu için üretilen modellerde hipotetik ve farklı dağılımlardan geldiği varsayılan hastaların birbirinden bağımsız olduğu varsayılmaktadır. Bir başka anlatımla, modele giren her bir hastanın bir başka hastanın sağlık durumu üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı kabul edilmektedir. Kanser tedavisi ile ilgili yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarında bu durum herhangi bir kısıt yaratmasa da bulaşıcı hastalıkların söz konusu olduğu ekonomik değerlendirme çalışmalarında çeşitli türden zorluklar ile karşılaşılması mümkündür. Bu nedenle, epidemik durumların ele alındığı araştırmalarda kesikli kohort modeller yerine dinamik geçiş modellerine dayanan kohort model ve simülasyonların kullanılmasının daha isabetli olacağı ileri sürülmektedir (Drummond vd. 2015: 337-338). Monte Carlo simülasyonu, STD için hâlihazırda kullanılan Markov kohort simülasyonu için alternatif bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu yöntemde hipotetik ve farklı dağılımlardan geldiği varsayılan belli sayıdaki hasta kohortunun modele bireysel olarak girdiği ve durumlar arasında rastgele bir şekilde hareket ettiği varsayılmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016: 211). Bu davranışın çok defa tekrar edilmesinden sonra modele giren ve durumlar arasında rastgele hareket eden bütün hastalara ilişkin sonuçlar toplanarak bütün hastaları temsil eden genel bir sonuç elde edilmektedir (Sun ve Faunce, 2007: 318-319). Monte Carlo simülasyon sürecini özetleyen bir simülasyon örneği aşağıda Tablo 8’de sunulmaktadır. Bu örnekte PB etken maddesine ilişkin geçiş olasılıkları (Nazha vd. 2018) kuramsal dağılımlardan normal dağılım kullanılarak progresyonsuz, progresyonlu ve ölüm durumlarına ilişkin geçiş olasılıkları yeniden üretilmiştir. Bu olasılıklar aşağıda Tablo 7’de yer almaktadır.

Tablo 7. Geçiş Olasılıkları

Durum	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm
Progresyonsuz	0,89	0,07	0,03
Progresyonlu	0	0,95	0,04
Ölüm	0	0	1

Tablo 7, simülasyonda kullanılmak üzere literatürdeki geçiş olasılıkları çerçevesinde her bir durum için üretilen 10.000 rastgele sayı ile elde edilen normal dağılıma ait ortalamaları göstermektedir. Buna göre, hipotetik 1.000 hasta kohortu için birer aylık simülasyonda birinci döngüde bir hasta progresyonsuz iken yine progresyonsuz kalma olasılığı %89, bu hastanın progresyon durumuna geçme olasılığı %7 ve ölüm durumuna geçme olasılığının ise %3 olduğu varsayılmaktadır. İkinci döngüde, birinci döngüye ek olarak progresyon durumunda iken hastanın progresyonlu kalma olasılığı ve progresyonlu durumda iken ölüm durumuna geçme olasılıkları ortaya çıkmaktadır. Birinci döngü sonunda progresyonlu iken ikinci döngü sonunda progresyonlu durumda kalma olasılığı %95 ve ölüm olasılığının ise %4 olduğu varsayılmaktadır. Bu yaklaşımla üretilen modelde bir hastanın progresyonlu durumdan progresyonsuz duruma geçişine izin verilmemektedir. Monte Carlo simülasyonu için Tablo 7’de üretilen geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan simülasyon bulguları aşağıda Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 8. Monte Carlo Örnek Simülasyon Bulguları

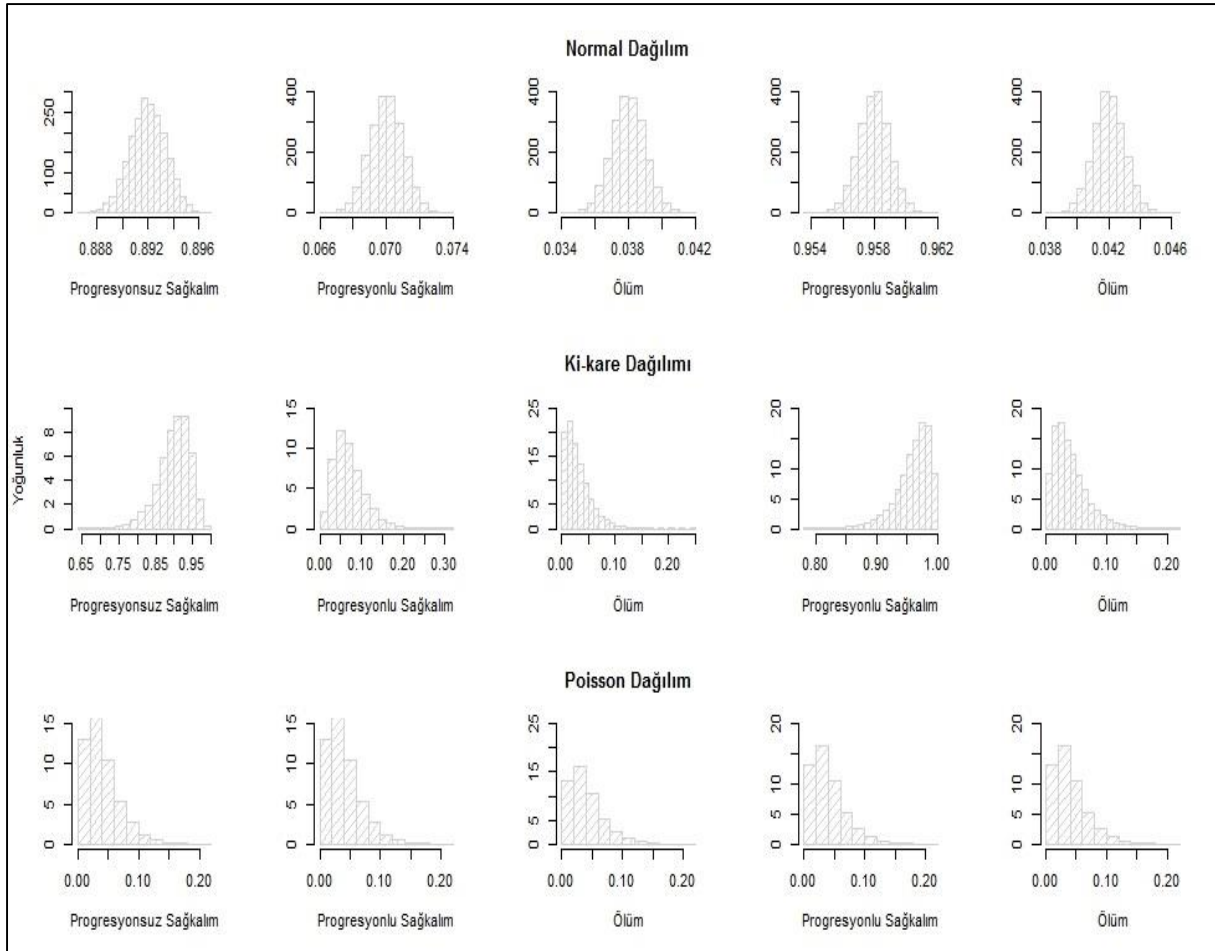
Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	892,0	70,0	38,0	1000
2	795,7	129,5	74,8	1000
3	709,7	179,8	110,5	1000
4	633,1	221,9	145,0	1000
5	564,7	256,9	178,4	1000
.
.
.
178	0,0	0,5	999,49	1000
179	0,0	0,5	999,51	1000

Tablo 8, hipotetik 1.000 hasta kohortu için yapılan ve 179 ay sonunda bütün hastaların ölüm durumuna geçtiği simülasyona ilişkin bulguları göstermektedir. Buna göre, Monte Carlo simülasyonu 1.000 hastadan oluşan hipotetik bir hasta kohortu ile başlamaktadır. Birinci döngü sonunda progresyonsuz, progresyonlu ve ölüm durumunda bulunan hasta sayısının hesaplanması için toplam hasta sayısı olan 1.000 ile sırasıyla 0.89, 0.07 ve 0.03 olasılıklarının çarpılması gerekmektedir. Bunun sonucunda birinci döngü sonunda progresyonsuz, progresyonlu ve ölüm durumunda olan hasta sayısı sırasıyla 892, 70 ve 38 olacaktır. İkinci döngüye gelindiğinde, progresyonsuz hasta sayısının bulunması için birinci döngüde progresyonsuz durumda bulunan hasta sayısı ile progresyonsuz durumda kalma olasılığının çarpılması gerekmektedir ($892 \cdot 0.89$).

Progresyonlu hasta sayısının bulunması için birinci döngüde progresyona geçen hasta sayısına ek olarak progresyonlu iken progresyon durumunda kalan hasta sayısının toplanması gerekmektedir. Bunun için yapılacak hesaplama $892 \cdot 0.07 + 70 \cdot 0.95$ biçiminde olacaktır. Buna göre, ikinci döngü sonunda progresyonlu durumda bulunan hasta sayısı yaklaşık olarak 130'dur. İkinci döngü sonunda ölüm durumuna geçen hasta sayısının hesaplanması için benzer yaklaşımla birinci döngüde progresyonsuz durumda olup direkt olarak ölüm durumuna geçen hasta sayısına ek olarak progresyonlu durumda iken ölüm durumuna geçen hasta sayısının da belirlenmesi gerekmektedir. Buna göre, yapılacak hesaplama $892 \cdot 0.03 + 70 \cdot 0.04$ biçiminde olacaktır. Sonuç olarak, ikinci döngü sonunda ölüm durumunda bulunan hasta sayısının yaklaşık olarak 75 olduğu anlaşılmaktadır. Benzer yaklaşım benimsenerek diğer döngülere ilişkin hesaplamalar yapılarak 179 aylık sürede bütün hastaların ölüm durumuna geçtiği simülasyon tamamlanmıştır. Monte Carlo ve Markov Kohort simülasyonları bir bütün olarak değerlendirildiğinde, simülasyonlardan elde edilen kümülatif bulguların benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır. Bu hususta, Drummond vd. (2015), Markov kohort ve Monte Carlo simülasyonları ile elde edilen kümülatif bulguların benzerlik gösterebileceğini açık bir biçimde değerlendirmişlerdir.

3.2.4.6.1.3. Kuramsal Dağılımlar

İstatistik bilim dalının temel amacı, karar vermedir. İstatistiksel çalışmalarda karar verilebilmesi için verinin nasıl dağılım gösterdiği oldukça önemli olmaktadır. Zira söz konusu araştırmalarda öngörülen birtakım testlerin uygulanabilmesi için dağılımların birtakım kriterleri sağlaması gerekmektedir. Kuramsal veya olasılık dağılımları, olayların ortaya çıkma olasılıklarını gözlem yerine kuramsal veya teorik olarak ortaya koyan dağılımlardır. Bir başka anlatımla, elde edilen olasılıklar, gözleme dayanılarak elde edilen olasılıklar olmayıp kuramsal olarak elde edilen eşdeğerler olarak değerlendirilmektedir (Alpar, 2016: 157-158). İstatistik alanında kullanılan çok sayıda kuramsal dağılım mevcuttur. Bu çalışmada, normal, ki-kare ve poisson dağılımları ele alındığından aşağıda Şekil 3'te söz konusu dağılımlara ilişkin çalışmada kullanılan geçiş olasılıkları kullanılarak hazırlanan örnek histogramlar sunulmaktadır. Sonrasında dağılımlara ilişkin açıklayıcı bilgiler sunulmuştur.



Şekil 3. Kuramsal Dağılımlara İlişkin Histogramlar

3.2.4.6.1.3.1. Normal Dağılım

İstatistik alanında sıklıkla kullanılan normal dağılım, Gaussian dağılımı olarak da bilinmektedir. Carl Friedrich Gauss'un 19. yüzyılın başlarında dağılıma önemli katkılar koyması, isminin dağılıma verilmesinde oldukça etkili olmuştur. Birçok bilim dalında sıklıkla kullanılıyor olması, dağılımın ünlü olmasının nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Normal dağılım sürekli bir dağılım olup ortalamaya göre simetrik bir dağılımdır. Ortalaması μ (mu) ve standart sapması σ (sigma) ile gösterilmektedir. Farklı μ ve σ değerleri ile birbirinden farklı normal dağılımlar elde edilebilmektedir (Crawley, 2009: 210-212). Normal dağılım, olasılık dağılımlarından biri olduğundan eğri altında kalan alan 1'e eşit olmaktadır. Normal dağılım simetrik bir dağılım olduğundan alanın yarısı ortalamanın sağ tarafında diğer yarısı ise ortalamanın sol tarafında kalmaktadır. Ortalama ve standart sapma için kabul edilen değerler çerçevesinde normal dağılım eğrileri farklı konumlar almaktadır. Bir başka anlatımla, normal dağılım, ortalama ve

varyans değerlerine göre birbirinden farklı şekiller alabilmektedir. Normal dağılıma ilişkin genel kabul gören özellikler aşağıda sıralanmıştır (Lewin, 2005: 222-223; Gürbüz ve Şahin, 2014: 205; Alpar, 2016: 158-159).

- ✓ Normal dağılım, sürekli değişkenlerle karakterize edilen bir dağılımdır.
- ✓ Ortalaması μ , standart sapması σ ve gözlem sayısı N ile gösterilmektedir.
- ✓ Ortalama ve standart sapma birbirine bağlı olmayıp örnek hacmi ile ilgilidir.
- ✓ Normal dağılım eğrisi, ortalamaya göre simetrik. Dağılımın sol yarısı ve sağ yarısı 0,50 olup birbirine eşittir. Bu nedenle eğrinin altında kalan alanın toplamı 1'e eşittir.
- ✓ $-\infty$ ile $+\infty$ arasında dağılım gösteren normal dağılımda gözlemlerin %68,26'sı $1\pm S$ sınırları içinde, %95,44'ü $\pm 2S$ sınırları içinde, %99,74'ü ise $\pm 3S$ sınırları içinde yer almaktadır.

3.2.4.6.1.3.2. Ki-Kare Dağılımı

Ki-kare dağılımı, k adet bağımsız standart normal rastgele değişkenlerin karelerinin toplamından oluşan k serbestlik derecesi ile gamma dağılımından elde edilen bir dağılımdır. Bu yönüyle ki-kare dağılımı, gamma dağılımının özel bir türü olarak değerlendirilmekte olup olasılık teorisi ve istatistik alanında özellikle çıkarımsal istatistikte, hipotez testleri ve güven aralıklarının yapılandırılmasında çok geniş kullanım alanı bulan kuramsal dağılımlardan biridir (Alpar, 2016: 257). Bu dağılım bazen merkezi ki-kare dağılımı olarak da adlandırılmaktadır. Ki-kare dağılımı, istatistik alanında doğal fenomenlere daha çok uygulanan normal ve üstel dağılımlar gibi kuramsal dağılımlara göre daha dar kullanım alanına sahiptir. Buna karşın ki-kare dağılımının istatistik alanında kullanımı, normal dağılım ile ilişkisinden ileri gelmektedir. Ki-kare dağılımı, standart normal dağılımın karesinin elde edilmesi ile üretildiğinden normal dağılımın kullanıldığı istatistiklerde ki-kare dağılımı da kolaylıkla kullanım alanı bulmaktadır. Ki-kare dağılımı, hipotez testlerinin yapılmasında önemli yere sahiptir. Örneklem dağılışının önemini ortaya koyan bu durum merkezi limit teoremi ile yakından ilişkilidir. Test istatistiğinin asimptotik olarak normal dağılıma uygunluk göstermesi temel bir gereklilik olup hipotez testlerinde üretilen istatistiklerin evren parametreleri ile ilgili daha isabetli kestirimler elde etmede kullanılan dağılımın normal dağılıma uyması oldukça önemlidir. Bu hususta ki-kare dağılımı, normal dağılım

kullanılarak yapılan istatistiksel çalışmalarda etkili sonuçlar üreten bir dağılım olarak kullanılabilir (Crawley, 2009: 222-223).

3.2.4.6.1.3.3. Poisson Dağılımı

Olasılık dağılımlarından biri olarak poisson dağılımı, kesikli bir olasılık dağılımıdır ve nadir görülen olasılıkların hesaplanması için kullanılmaktadır. Hastaların bir hastanenin acil servisine gelişi ve/veya arabaların trafikteki seyirlerinin dağılımının poisson dağılımına uyduğu kabul edilmektedir. Hastane acil servisi üzerinden değerlendirildiğinde, Poisson dağılımı, hastanenin acil servisi için gerekli hasta yatak sayısının saptanması, ihtiyaç duyulan ambulans sayısının tespit edilmesi ve örnek olarak bir yıllık süreçte nadir görülen bir hastalık nedeniyle ölenlerin sayısının hesaplanmasında kullanılabilen bir dağılımdır (Crawley, 2009: 250-251). Söz konusu dağılımın hasta gelişlerini en iyi tanımlayan dağılım olduğu kabul edilmektedir. Simülasyon yapılırken bu dağılım kullanılmak istendiğinde dağılımın birtakım nitelikleri, özellikle ortalama değeri ile ilgili bilgi sahibi olunmalıdır. Dağılımın ortalama değeri ile ilgili bilginin olmaması durumunda poisson dağılımına ilişkin beklenen ortalama değer hesaplanması yoluna gidilebilmektedir. Poisson dağılıma ilişkin ortalama değeri λ ile ifade edilmekte olup λ simgesi ile gösterilmektedir (Özcan, 2013: 431). Araştırmanın amacına göre farklı λ değerleri esas alınarak birbirinden farklı poisson dağılımlar elde edilebilmektedir.

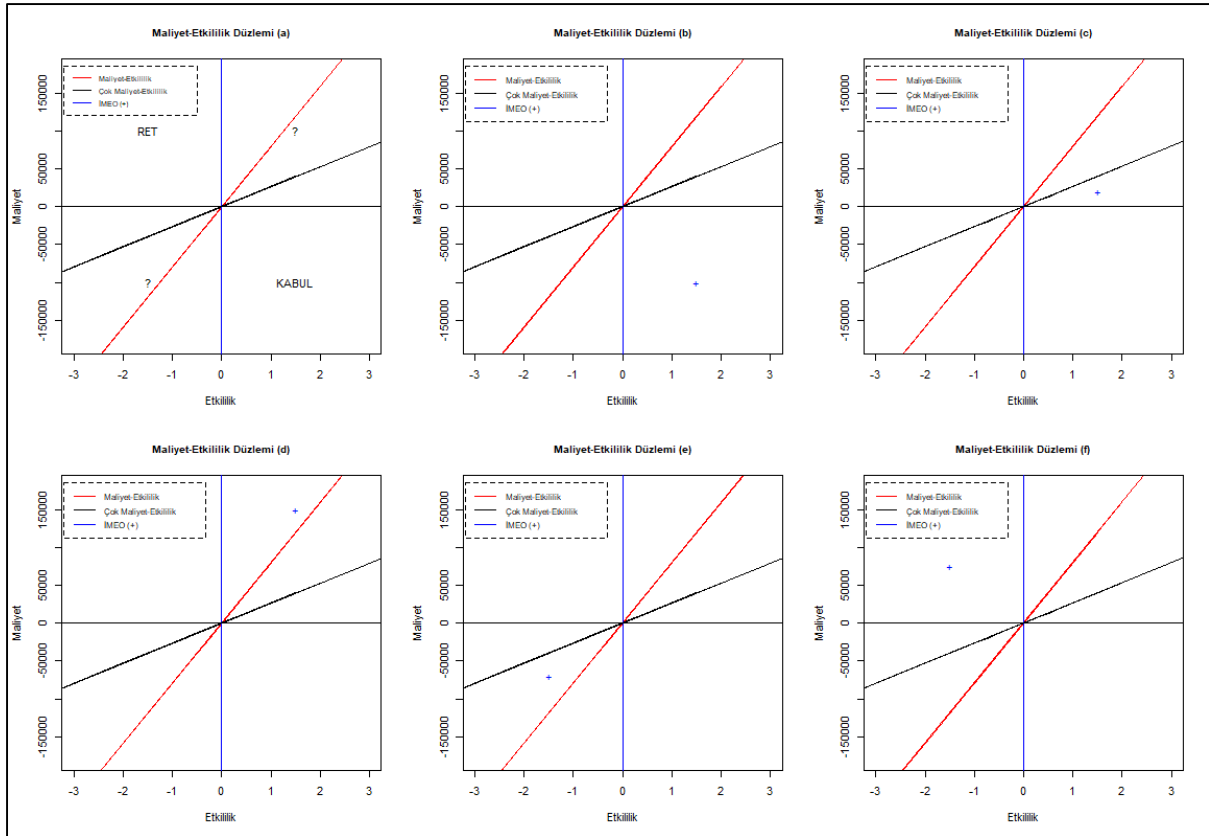
3.2.4.7. Etkililik Ölçümü

MEA çalışmalarında maliyetlerin ölçümü oldukça açık olmasına rağmen sağlık sonuçlarının ölçümü için literatürde farklı ölçüm araçları ve bu araçların kullanılabilirliğine ilişkin çeşitli değerlendirmeler yer almaktadır (Wichmann vd. 2020: 2). Literatürde her ne kadar etkililik ölçümüne ilişkin farklı değerlendirmeler bulunsa da Sağlık ve Tıpta Maliyet-Etkililik Paneli (Sanders vd. 2016), maliyet-etkililik çalışmalarında QALY'nin (Quality-Adjusted Life Years) sağlık faydalarını ortaya koymak üzere standart bir ölçüm aracı olarak kullanılması gerektiğini önermektedir. En genel ifade ile QALY, sağlığa ayarlı yaşam kalitesi ve yaşam beklentisi boyutlarını birleştiren iki boyutlu kompozit bir ölçüm aracıdır (Lorgelly, 2010: 2278). Sağlık alanında yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarında yaşam kalitesinin

belirlenmesinde sıklıkla EuroQol olarak da adlandırılan EQ-5D jenerik yaşam kalitesi ölçüm aracından yararlanılmaktadır. Bu ölçüm aracı; hareketlilik, kişisel bakım, olağan aktiviteler, ağrı/rahatsızlık ve endişe/depresyon olmak üzere toplamda 5 boyuttan oluşmakta olup her bir boyut kapsamında 5 ifade bulunmaktadır ve en iyi durum 1, en kötü durum ise 5 ile gösterilmektedir (Devlin ve Brooks, 2017: 130-131). Hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için The EuroQol Group Association tarafından geliştirilmiş olan bu ölçüm aracının Türkiye için hazırlanmış Türkçe versiyonu bulunmakta olup bu araç uluslararası kullanıma açıktır. Bu ölçüm aracı kullanılarak hastalardan yaşam kalitesine ilişkin bulgular elde edilebilmektedir. Her bir hastanın EQ-5D skorlarına dayalı olarak yaşam kalitesi katsayısı belirlendikten sonra araştırmada ortaya konan hastalık modeli çerçevesinde yaşam kalitesi ortalamaları hesaplanmaktadır. Yaşam kalitesi ortalamalarının hesaplanabilmesi için çalışmanın yapıldığı ülkedeki hasta popülasyonunu temsil eden katsayıların bulunurluğu oldukça önemli olmaktadır. Araştırmanın yapıldığı ülke için katsayılar bulunmadığında ise farklı ülkelerin katsayılarının kullanımı yoluna gidilebilmektedir. Yaşam kalitesi katsayılarının üretildiği ülke için her bir boyutun altında bulunan beş ifadenin her birine ait birer katsayı bulunmaktadır (Devlin vd. 2018; Ludwig vd. 2018). Örnek olarak, bir hastanın yaşam kalitesi ölçüm aracına verdiği ifadelerle ilişkin sıralamanın 33245 olduğu düşünülür. İngiltereye ait katsayılar (Devlin vd. 2018) kullanılarak yapılan değerlendirmeye göre söz konusu hastaya ilişkin değerler sırasıyla hareketlilik için 0,076, kişisel bakım için 0,076, olağan aktiviteler için 0,050, ağrı/rahatsızlık için 0,276 ve son olarak endişe/depresyon için 0,289 olacaktır. Buna göre, söz konusu hastaya ilişkin yaşam kalitesi değeri $1 - (0,076 + 0,076 + 0,050 + 0,276 + 0,289)$ hesaplanması ile 0,259 olarak belirlenmiş olacaktır (Devlin vd. 2018). Araştırmaya dâhil edilen bütün hastalara ilişkin yaşam kalitesi değerleri bu yaklaşımla belirlendikten sonra hasta başına ortalama QALY değerinin elde edilmesi için yaşam kalitesi ortalaması ile yaşam yıllarının çarpılması yoluna gidilmektedir. Elde edilen QALY değerleri araştırmada benimsenen hastalık/karar modeli çerçevesinde uygun sağlık durumlarına atanarak modele iliştilmekte ve simülasyon bulguları elde edilmektedir. Bu süreç ile nihayetinde elde edilen bulgular indirgeme olmadan ve indirgeme yapılarak her bir alternatif veya programa ilişkin kümülatif indirgenmemiş QALY ve kümülatif indirgenmiş QALY değerleri belirlenerek maliyet-etkililik analizi süreci başlatılmaktadır (Whitehead ve Ali, 2010: 6-8).

3.2.4.8. Maliyet-Etkililik Düzlemi

Maliyet-etkililik analizinin yapılabilmesi için modelleme sürecinde yapılan simülasyonlarda yer alan her bir döngü için toplam maliyet ve etkililiklerin elde edilmesi gerekmektedir. MEA çalışmalarında elde edilen maliyetler ve etkililikler için literatürde sıklıkla birinci yıl dışındaki yıllar için indirgeme yapılmaktadır. İndirgeme oranı çalışmaya göre farklılık gösterse de literatürde sıklıkla %3-%3,5 indirgeme oranı kullanılmaktadır (Claxton vd. 2015: 88). Araştırma kapsamında değerlendirilen alternatiflere ilişkin toplam yaşam boyu maliyet hesaplaması yapılarak her bir alternatife ilişkin olarak ilave QALY başına ilave maliyeti gösteren İMEO elde edilmektedir (Barbieri vd. 2018: 86). İMEO, mevzubahis tedavinin önceden belirlenen eşik değer ile yapılacak karşılaştırma sonucunda kabul edilebilir sınırlar içerisinde yer alıp almadığının değerlendirilebilmesine olanak sağlayan önemli bir kompozit göstergedir (Woods vd. 2016: 929). Sözü edilen bu karşılaştırma Şekil 4'te gösterilen maliyet-etkililik (a) düzleminde yararlanılarak yapılmaktadır. Şekil 4'te yer alan maliyet-etkililik düzlemi, yeni uygulamanın alternatif karşılaştırıcıya karşı ilave maliyet ve ilave etkililiğini ortaya koymak amacıyla oluşturulmaktadır (Neuman, 2005: 157). İlave etkililik, düzlemin x ekseninde yer almakta iken y eksenini ise ilave maliyet eksenini göstermektedir. Düzlemin orijini ise karşılaştırma veya kontrol noktası olarak kabul edilmektedir (Gray vd. 2011: 12). Bu nedenle ilgilenilen alternatifin daha fazla etkili veya daha az etkili; daha fazla maliyetli veya daha az maliyetli mi olduğu düzlemde yer alan dört kadran incelenerek değerlendirilmektedir. Maliyet-etkililik düzleminde genellikle maliyet-etkililik ve çok maliyet-etkililik eşikleri kullanılmaktadır (Walker vd. 2007: 56). Bu eşiklerin oluşturulmasında kişi başına düşen Gayri Safi Yurt İçi Hâsıla (GSYİH) değerinden yararlanılmaktadır. Çok maliyet-etkililik eşiği, GSYİH değeri esas alınarak belirlenirken, maliyet-etkililik eşiği ise GSYİH'nin 1-3 katı olarak belirlenmektedir (WHO, 2012). Maliyet-etkililik analizi sonucunda elde edilen İMEO değeri, çok maliyet-etkililik eşiğinin altında ise ilgili tedavinin çok maliyet-etkili olduğu kabul edilmektedir. Diğer yandan, elde edilen İMEO değeri, maliyet-etkililik eşiğinin üstünde ise ilgili tedavinin maliyet-etkili olmadığına karar verilmektedir (Shiroiwa vd. 2010: 422-423; Edoaka ve Stacey, 2020: 546-547). Söz konusu değerlendirmenin yapılabilmesi için kullanılan maliyet-etkililik düzlemi ve farklı karar senaryoları aşağıda Şekil 4'te sunulmuştur.



Şekil 4. Maliyet-Etkililik Düzlemi ve Farklı Karar Senaryoları

Kaynak: (Drummond vd. (2015). s. 55'ten uyarlanarak R programı ile üretilmiştir.)

Maliyet-etkililik (a) düzleminde yer alan yatay eksen, ilgilenilen uygulama ile alternatif yöntem arasındaki etki farkını göstermekte iken, dikey eksen ise ilgilenilen uygulama ile alternatif yöntem arasındaki maliyet farkını göstermektedir. Düzlemde (a) yer alan [İMEO (+)], ilgilenilen uygulama iken düzlemin orjin noktası ise alternatif uygulama olarak kabul edilmektedir (Fenwick vd. 2006: 2-3). Yapılan analizler sonucunda İMEO, düzlem b'de görünen noktada yer alıyorsa ilgilenilen alternatifin etkililiğinin yüksek, maliyetinin düşük olduğu, dolayısıyla da söz konusu alternatifin maliyet-etkili olduğu değerlendirilmektedir. İMEO, düzlem c'de olduğu gibi çok-maliyet-etkililik eşliğinin altında ise ilgilenilen alternatifin çok maliyet-etkili olduğu yorumu yapılmaktadır (Gray vd. 2011: 12). İMEO, düzlem d'de görüldüğü üzere maliyet-etkililik eşliğinin üzerinde yer aldığı ilgililenen alternatifin maliyet-etkili olmadığına karar verilmektedir. Buna karşın, İMEO'nun düzlem e'de yer aldığı gibi bir karar senaryosu söz konusu olduğunda, ilgilenilen alternatifin maliyet-etkili olup olmadığı kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekli bir husus iken İMEO'nun düzlem f'de yer aldığı bir senaryoda ise verilecek karar oldukça açıktır. Buna göre, ilgilenilen alternatifin etkililiği düşük olup

maliyeti ise daha yüksektir. Bu nedenle, İMEO'nun denk geldiği nokta düzlem a'da yer aldığı üzere ret bölgesi olduğundan ilgilenilen alternatifin maliyet-etkili olmadığı kararı verilmektedir (Drummond vd. 2015: 55; Carta ve Conversano 2020: 2-3).

3.2.4.9. İndirgeme

Ünlü sağlık ekonomisti Victor R. Fuchs, sağlık alanında gelecekte elde edilecek bir fayda için bugün bir maliyete katlanmanın yatırım niteliğinde bir karar olduğunu ifade etmiştir (Fuchs, 1982: 95). Sağlık alanında yapılan yatırımlar ise tabii olarak yatırımların geri dönüşünün ne ölçüde olduğuna ilişkin hesaplama ihtiyacını ortaya koymaktadır. Sağlık alanında yapılan yatırımlar ile birtakım maliyetler ve sağlık faydaları ortaya çıkmaktadır ancak birçok durumda bir program veya uygulamanın maliyet ve sağlık sonuçları sadece bugün değil gelecekte de ortaya çıkabilmektedir (Muennig ve Bounthavong, 2016: 91-92). Dolayısıyla sağlık alanında gelecekte ortaya çıkacak maliyet ve sağlık sonuçlarının bugünün değeri ile temsil edilmesi, program veya uygulamaya ilişkin daha isabetli maliyet ve sağlık etkilerinin elde edilmesi için kritik öneme sahiptir. İndirgeme, bu bağlamda, maliyet ve sağlık sonuçlarının zaman değerini ortaya koyan, bu yönüyle ekonomik değerlendirme çalışmalarında sıklıkla başvurulan bir yaklaşımdır (Fuchs, 1982: 95; Drummond vd. 2015: 108). En genel ifade ile indirgeme, gelecekte ortaya çıkması muhtemel sonuçların belli bir oran üzerinden bugünün değerini yansıtacak biçimde yeniden ayarlanması olarak tanımlanmaktadır (Shiroiwa, 2017: 376). Sağlık alanında yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarında sağlık hizmeti maliyetlerinin bugünün değerine indirgenmesi ile ilgili herhangi bir tartışma olmamasına karşılık, gelecekte ortaya çıkması muhtemel sağlık sonuçlarının bugünün değerine indirgenmesi ile ilgili literatürde tartışmanın varlığından söz edilebilmektedir (West, 1996; Severens, 2004). Gelecekte elde edilecek sağlık faydasının, bugün elde edilecek sağlık faydasından neden daha az değerli olduğu sorusu söz konusu tartışmanın ana eksenini oluşturmaktadır. Buna göre, sağlık faydası, yakın zamanda elde edilecek faydanın, ölüm riski nedeniyle uzun dönemde elde edilecek faydadan daha değerli olduğunu ifade eden "pozitif zaman tercihi" kavramına dayanmaktadır (Severens vd. 2004: 397). Bu hususta bazı ekonomistler, sağlık sonuçlarının, sağlık hizmeti maliyetlerinde olduğu gibi aynı oran ile bugünün değerine indirgenebileceğini ortaya koyarken, diğer ekonomistler ise kaliteli 1 yaşam

yılının gelecekte de bugün de aynı değere sahip olduğunu savunarak sağlık sonuçlarının bugünün değerine indirgenmesinin isabetli bir yaklaşım olmadığını ileri sürmektedir (Gold vd. 1996: 49). Maliyetlerin bugünün değerine indirgenmesi ile ilgili bir örnek aşağıda Tablo 9'da sunulmaktadır.

Tablo 9. Maliyetlerin İndirgenmesine İlişkin Bir Örnek

Yıl (t)	Para (\$)	İndirgeme (r = % 3,5)
0	1.000,00	1.000,00
1	1.000 (1+r)	1.035,00
2	1.000 (1+r) ²	1.071,00
3	1.000 (1+r) ³	1.108,72
4	1.000 (1+r) ⁴	1.147,52
5	1.000 (1+r) ⁵	1.187,69
6	1.000 (1+r) ⁶	1.229,26
7	1.000 (1+r) ⁷	1.272,28
8	1.000 (1+r) ⁸	1.316,81
9	1.000 (1+r) ⁹	1.362,90
10	1.000 (1+r) ¹⁰	1.410,60

Kaynak: (Drummond vd. 2015. s. 109.)

Tablo 9, yıllık % 3,5 indirgeme oranı kullanılarak 1.000\$ tutarında paranın 10 yıllık zaman için indirgenmiş tutarlarını göstermektedir. Yaklaşımına göre, bugün için t=0 kabul edilerek 1.000\$ için herhangi bir indirgeme yapılmamaktadır. İzleyen yıllarda t=1 olarak alındığında, 1.000\$ tutarındaki paranın $1.000\$(1+0,035)$ ile 1.035,00\$ olarak gerçekleştiği görülmektedir. İkinci yıl için t=2 olarak kabul edildiğinde 1.000\$ tutarındaki para $1.000\$(1+0,035)*(1+0,035)$ ile 1.071,23\$ olarak elde edilmektedir. Bu hesaplama benzer yaklaşımla izleyen yıllar için tekrar edilerek t için seçilecek zaman çerçevesinde gelecekte ortaya çıkacak tutar kabul edilen yıllık indirgeme oranı (r) üzerinden bugünün değerine indirgenmektedir (Basu ve Ganiats, 2017: 278-279).

3.2.4.10. Duyarlılık Analizi

Ekonomik değerlendirme çalışmaları sonucunda ortaya çıkan bulgular, olasılıklar, faydalar ve maliyetler gibi çeşitli girdiler ile yapılan hesaplamaların ortalama tahminleri ile üretilmektedir (Kadom vd. 2019: 536). Ortaya konan bulgular, ortalama değerlerden üretildiği için bu değerlerin geçerlik ve güvenilirlik düzeyi yüksek bulguları yansıtmaması oldukça önemli hale gelmektedir. Duyarlılık analizi bu bağlamda yararlanılan oldukça

etkili bir yöntemdir. İMEO, çok sayıda parametrenin bir fonksiyonu olarak elde edildiği için girdi parametrelerindeki olası değişimler İMEO üzerinde etkili olabilmektedir (Jain vd. 2011: 298-299). MEA çalışmalarında parametreler ile ilgili söz konusu belirsizliği gidermek amacıyla MEA çalışmalarında duyarlılık analizi yapılmaktadır. Çalışma kapsamında kullanılan girdi parametrelerinde yapılacak değişimin sonuçlar üzerinde ne ölçüde etkili olduğu, bir başka anlatımla yapılan analiz ile elde edilen sonuçların sağlamlığının değerlendirilmesi için duyarlılık analizi yapılmaktadır (Baio ve Dawid, 2015: 615-616). Yapılan duyarlılık analizi sonuçları, elde edilen bulguların araştırmada kullanılan değişkenlere çok fazla duyarlı olduğunu gösterdiğinde bu durum model yapısının uygunluğunun tahmin edilmesi ile ilgili çeşitli revizyonları beraberinde getirebilmektedir (Briggs vd. 2006; Brennan ve Akehurst, 2000).

3.2.4.11. Bütçe Etki Analizi

Bütçe Etki Analizi (BEA), sağlık hizmetleri alanında ekonomik değerlendirme çalışmaları için görece yeni bir yöntemdir. BEA, ilgilenilen zaman dilimi için bir sağlık teknolojisinin sunumuyla ortaya çıkan finansal sonuçların değerlendirildiği bir yaklaşım olarak anlaşılabilir (Silva vd. 2017: 421). Bir diğer anlatımla, BEA, yeni bir müdahalenin benimsenmesiyle ortaya çıkabilecek finansal sonuçları tahmin etmek amacıyla kullanılan bir ekonomik değerlendirme yöntemidir. Bu yönüyle BEA'nın, yeni bir teknolojinin geri ödenip ödenmemesine ilişkin karar verme sürecine ışık tutabilme potansiyeline sahip olduğu ileri sürülmektedir (Petrou, 2021: 487). Avustralya, Kanada, Belçika, Polonya vb. çok sayıda ülke MEA analizlerinin yanı sıra ulusal ve bölgesel geri ödeme kararlarına ışık tutulması amacıyla ayrıca BEA yapılmasını talep etmektedir (Garattini ve van de Vooren, 2011: 499-500).

4. BÖLÜM

İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE PAZOPANİB VE SUNİTİNİB TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ARAŞTIRMASI

4.1. Kuramsal Arka Plan

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında alternatif yöntemlerden birinin sağlık sonuçları açısından diğer alternatife üstün olması argümanı aranmaktadır. Literatür bulguları, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin SB tedavisine göre daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle hastalar tarafından daha fazla tercih edildiğini göstermektedir (Motzer vd. 2013; Tannir vd. 2018; Méndez-Vidal vd. 2018; Schmidinger vd. 2019; Chen vd. 2021). Geri ödeme fiyatları farklı olan ve ödeyici kurum için maliyetleri farklılık gösteren söz konusu iki tedavi yönteminin ürettiği sonuçlar açısından farklılık göstermesi, bu iki tedavinin ekonomik değerlendirme yaklaşımı ile değerlendirilebilmesi için gerekli argümanın sağlandığını ortaya koymaktadır.

4.2. Amaç ve Önem

Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de İEBK tedavisinde PB ve SB etken maddelerinin maliyet etkililik çalışmasını SGK bakış açısı ile yapmaktır. Çalışmanın bu yönüyle Türkiye’de böbrek onkolojisi alanında literatüre katkı koyacağı değerlendirilmektedir. Bu çalışma SGK bakış açısı benimsenerek yürütüldüğünden yapılan maliyet hesaplamalarında SGK açısından maliyet yükü oluşturan kaynak kullanım bulguları göz önünde bulundurulmuş, sunucu açısından gerçek maliyetleri ortaya koyan yönetsel maliyetler gibi diğer maliyetler göz ardı edilmiştir.

Ekonomik değerlendirme çalışmalarına ilişkin literatür incelendiğinde, maliyet kalemleri olarak ilaç ve hizmet maliyetlerinin kabul edildiği anlaşılmıştır. İncelenen hemen hemen bütün çalışmalarda, sağlık hizmeti sunumunda kullanılan malzeme maliyetleri göz önünde bulundurulmamıştır. Bu çalışmada ise hastane bilgi sistemi ile elde edilen veriler, SGK’nın İEBK hastalığının tanı ve tedavisi sürecinde bazı malzemeler için ödeme yaptığını, bazı malzemeler için ise ödeme yapmadığını

göstermiştir. Ödeyici kurum tarafından ödenen malzemelere ilişkin maliyetlerin bu çalışmada ayrıca hesaplanmış olması çalışmayı literatürde konuya ilişkin diğer çalışmalardan farklı kıldığı düşünülmektedir. Böylece PB ve SB tedavilerinin ekonomik değerlendirmesinde daha bütüncül bir yaklaşımın geliştirilmesi için katkı sağlandığı söylenebilir.

Sağlık alanında ekonomik değerlendirme çalışmalarında ağırlıklı olarak Markov Model yöntemi kullanılmaktadır. Bu çalışma Markov Model yönteminin yanı sıra Monte Carlo simülasyon yöntemi çerçevesinde de ele alınmıştır. Markov modelleme sürecinde Markov kohort simülasyonu ile modelleme süreci tamamlanmıştır. Buna karşın, Monte Carlo simülasyon sürecinde ise kuramsal dağılımlar ile elde edilen değerler çerçevesinde modelleme süreci yürütülmüştür. Monte Carlo simülasyonu için elde edilen bulguların yöntem ve dağılımlara ne ölçüde duyarlı olduğu elde edilen kuramsal dağılımlar ışığında değerlendirilmiştir. Monte Carlo simülasyonunda normal, ki-kare ve poisson dağılımları kullanılmıştır. Dağılımlardan elde edilen ortalama değerler kullanılarak kohort simülasyonları yapılmıştır. Çalışmada benimsenen bu yaklaşımın bulguların güvenilirlik ve geçerlik düzeyine katkı koyduğu düşünülmektedir.

4.3. Araştırma Sorusu

Ekonomik değerlendirme çalışmalarının yapılabilmesi için araştırmacı(lar) tarafından iyi tanımlanmış ve cevaplanabilir bir araştırma sorusunun ortaya konması gerekmektedir. “İleri evre böbrek kanserinin birinci basamak tedavisinde pazopanib ve sunitinib tedavilerinden hangisi maliyet etkilidir?” ifadesi ilgili literatüre dayanılarak yapılandırılmış olup bu çalışmanın araştırma sorusunu oluşturmaktadır.

4.4. Çalışma Grubu

Çalışmanın araştırma birimini, İzmir ilinde Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, İEBK teşhisi konmuş olup, tedavide PB veya SB tedavi yöntemlerinden birini kullanmış ve dosyası kapanmış yetişkin hastalar oluşturmaktadır. Böbrek kanserinin tedavisine yönelik hastalığın ileri evresinde tedavinin ilk küründe iki alternatif tedavi yönteminden (PB veya SB) birini kullanmış olmaları hastaların araştırmaya dâhil

edilmesinde belirleyici olmuştur. Araştırmanın yürütülebilmesi için gerekli etik kurul izni İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sosyal Araştırmalar Etik Kurulu'na yapılan başvuru ile sağlanmıştır (Tarih: 14.07.2021; No: 2021/14-03). Diğer yandan, araştırmanın ilgili hastanede yapılabilmesi için ilk olarak ilgili hastane yönetimine başvuru yapılmıştır. İlgili prosedür çerçevesinde hastane ön izni sağlandıktan sonra İzmir İl Sağlık Müdürlüğü'ne idari izin için başvuru yapılarak gerekli izinler sağlanmıştır. Etik kurul ve idari izinlere ilişkin yazılar EKLER'de sunulmuştur. Bu çalışmanın yürütülmesi için herhangi bir kaynaktan destek alınmamıştır.

4.5. Kısıtlılıklar ve Varsayımlar

Çalışmada PB ve SB tedavileri nedeniyle ortaya çıkan yan etkilere ilişkin maliyet bulgularının elde edilememiş olmasının yanı sıra çalışma kapsamındaki hasta sayısının az olması çalışmanın temel kısıtları olarak değerlendirilmektedir. Diğer yandan, hastaların QALY değerlerinin belirlenmesi için EQ-5D aracının kullanılmış olması ve Türkiye'nin sağlıkla ilgili QALY katsayıları üretilmemiş olduğundan Almanya ve İngiltere'nin katsayılarından yararlanılmış olması çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Bu çalışma modelleme yaklaşımı ile yürütüldüğü için varsayım(lar) araştırma için oldukça önemli olmaktadır. Araştırmanın varsayımları aşağıda sunulmuştur.

Bu çalışma modelleme yaklaşımı ile yürütüldüğü için varsayım(lar) araştırma için oldukça önemli olmaktadır. Araştırmanın varsayımları aşağıda sunulmuştur.

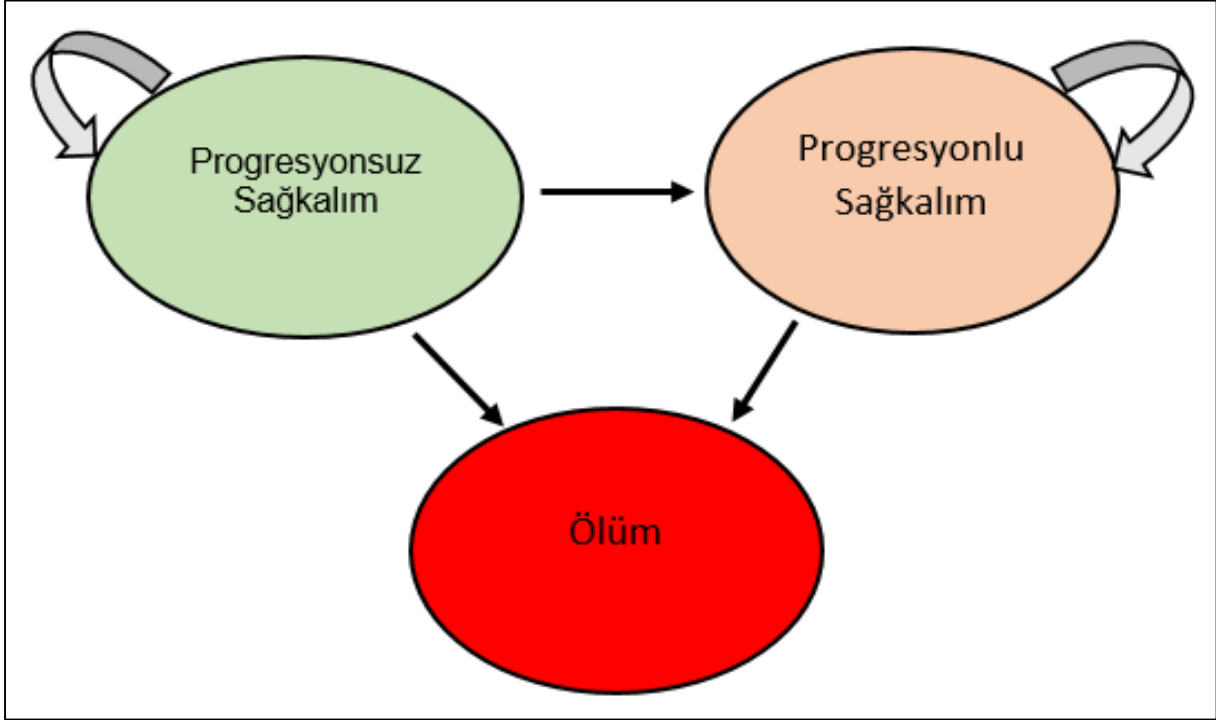
- Hastaların demografik bulguları (yaşı, cinsiyeti, sigara içme öyküsü, polifarmasi, multimorbid olup olmadığı vb.) önemli değildir.
- Geçiş olasılıkları ortalama değerleri göstermektedir.
- Monte Carlo simülasyonunda hastalar farklı kuramsal dağılımlardan gelmektedir.
- Literatürde yer alan geçiş olasılıkları hastaların dağılımını gösteren değerler olarak kabul edilmektedir.
- Hastalar birbirinden bağımsız olup birbirlerinin sağlık durumlarına etki etmemektedir.

- Markov modelleme sürecinde geçiş olasılıkları zamana bağlı olarak değişmemektedir.
- Monte Carlo simülasyonunda geçiş olasılıkları zamana bağlı olarak değişmemektedir.
- Her bir sağlık durumunda olan hastalar homojen karakteristiğe sahiptir.
- Hastalık seyrinde progresyonsuz sağkalım, progresyonlu sağkalım ve ölüm durumları bulunmaktadır.
- Hastalar her bir döngüde üç sağlık durumundan sadece birinde olabilmektedir.
- Hastaların progresyonlu durumdan progresyonsuz duruma geçişlerine izin verilmemektedir.
- Simülasyonlarda kullanılan geçiş olasılıkları Türkiye’de ileri evre böbrek kanseri hastalarının hastalık seyri ve tedavisini yansıtmaktadır.
- Her bir döngü uzunluğu 1 ay olarak kabul edilmiştir.
- Simülasyonlarda kullanılan geçiş olasılıklarının yaşam süresi boyunca her bir ay için sabit kaldığı kabul edilmiştir.
- Tedavilere ilişkin belirlenen aylık maliyetlerin yaşam süresi boyunca her bir ay için değişmediği kabul edilmiştir.
- Tedavilere ilişkin belirlenen QALY değerlerinin yaşam süresi boyunca her bir ay için sabit kaldığı kabul edilmiştir.
- Modelleme sürecine ilişkin ortaya çıkan belirsizlik göz ardı edilmiştir.

4.6. Modelleme Süreci

Sağlık hizmetleri alanında verimlilik arayışlarının artışı ile birlikte ekonomik değerlendirme ile ilgili literatürde daha fazla çalışmanın yapıldığı gözlenmektedir. Sağlık alanında çok çeşitli amaçlar ile yapılan maliyet-etkililik analizleri bulunduğu gibi literatürde İEBK tedavisinde PB ve SB tedavi yöntemlerinin MEA çalışmasını ele alan çalışmalar da bulunmaktadır. Finlandiya’da metastatik RCC’si olan hastalarda SB tedavi yönteminin ekonomik değerlendirmesinin ele alındığı Purmonen vd.’nin (2008) çalışması, Birleşik Devletlerde böbrek kanseri hastalarında PB ve SB’yi kafa kafaya karşılaştıran Delea vd.’nin (2015) yürüttükleri çalışma, Kanada’da metastatik RCC’si bulunan hastalarda PB ve SB tedavi yöntemlerinin maliyet-etkililiğini değerlendiren Nazha vd. (2018) tarafından yapılan çalışma, İEBK tedavisinde alternatif yöntemlerin

değerlendirilmesinde maliyet-etkililik yöntem ve yaklaşımlarından etkin bir biçimde yararlanıldığını göstermektedir. Bu çalışma benzer biçimde MEA yaklaşımı bağlamında yürütülmüş olup gerekli Markov model ve Monte Carlo simülasyonları çerçevesinde modelleme süreci tamamlanmıştır. MEA için ortaya konan hastalık modeli literatüre paralel olarak 3 sağlık durumundan oluşmaktadır. Söz konusu model aşağıda Şekil 5'te sunulmuştur.



Şekil 5. İEBK için Hastalık Modeli

Kaynak: (Purmonen vd. 2008; Nazha vd. 2018; Capri vd. 2020.)

Şekil 5, İEBK hastalığı için iyi sağlık (progresyonsuz sağlık), kötü sağlık (progresyonlu sağlık) ve ölüm durumundan oluşan 3 durumlu hastalık modelini göstermektedir. Yakın tarihte PB ve SB tedavilerinin maliyet-etkililiğini İtalya özelinde ele alan çalışmada (Capri vd. 2020), İEBK hastalığı için benzer yaklaşımla progresyonsuz sağlık, progresyonlu sağlık ve ölüm durumundan oluşan 3 durumlu hastalık modeli benimsenerek analizler yapılmıştır. Bu çalışmada, literatüre paralel olarak gerek Markov modelleme sürecinde gerekse de Monte Carlo simülasyonu sürecinde 3 sağlık durumundan oluşan hastalık modeli esas alınarak analiz ve simülasyonlar yapılmıştır. Markov model sürecinde her bir döngü sonunda hastalar yalnızca bir sağlık durumunda olabilmektedir. Markov sağlık durumları

arasında hastaların yaş, cinsiyet, multimorbid vb. olup olmadıkları göz önünde bulundurulmadan hareket edilmektedir. Örnek olarak hipotetik olarak iyi sağlık (progresyonsuz sağkalım) durumunda bulunan 1.000 kişilik bir hasta kohortundan bazı hastalar direkt olarak ölüm durumuna geçebilmektedir. Hastaların bir durumdan diğer duruma geçişi oklar ile gösterilen yönler doğru olabilmektedir. Bu nedenle hastalık modelinde kötü sağlık (progresyonlu sağkalım) durumundan iyi sağlık (progresyonsuz sağkalım) durumuna geçişlere izin verilmemektedir. Dolayısıyla bu çalışmada Markov sağlık durumu, hastaların tedavi sonrası iyileşme ihtimallerini göz önünde bulundurmamaktadır. Hastalar her bir döngü sonunda iyi sağlık durumunda kalabilmekte, kötü sağlık durumuna geçebilmekte veya ölebilmektedir. Hastalık/karar modelinde modelleme sürecinin tamamlanabilmesi için hastaların içerisinde bulunmayacağı bir durumun bulunması gerekmektedir. Emici bir sağlık durumu olarak hastaların içerisinde bulunmayacağı sağlık durumu ölüm durumudur. Her bir döngü sonunda progresyonsuz sağkalım ve progresyonlu sağkalım durumlarında bulunan hastalar azalırken ölüm durumundaki hasta sayısı sürekli olarak artış göstermektedir. Bu durum Markov kohort simülasyonu ile daha iyi anlaşılabilir. Markov kohort simülasyonu, bütün hastalar ölüm durumuna geçince sonlanmaktadır. Simülasyonda hipotetik olarak alınan 1.000 kişinin homojen olduğu varsayılmaktadır. Bu durum yapılan modelleme sonucu üretilen bulguların gerçekleri yansıtmaya yeteneği ile ilgili temel bir kısıt oluşturmaktadır. Hastaların Markov durumları arasında geçişi, kullanılan geçiş olasılıklarına bağlı olarak gerçekleştiğinden bir hasta iyi sağlık durumunda iken bir yıl sonra direkt ölüm durumuna geçebilmektedir. Diğer yandan, hastaların Markov modelde yer alan durumlar arasındaki geçiş olasılıkları zamana bağlı olarak değişebilmektedir. Alınan tedaviye bağlı olarak zamana göre ortaya çıkan sonuçlar hastaların sağlık durumları arasındaki geçişleri üzerinde önemli etkiye sahiptir. Bu nedenle Markov kohort simülasyonunda zamana bağlı olarak değişen olasılıkların gerçek yaşam pratiklerini daha iyi yansıtacağı ileri sürülmektedir. Ancak Markov modelleme sürecinde sıklıkla zamana bağlı olarak değişim göstermeyen sabit geçiş olasılıklarının kullanımı yoluna gidilmektedir. Markov varsayımı çerçevesinde değerlendirilen bu durum ekonomik değerlendirme çalışmaları için uygun olmayan bir varsayım olarak değerlendirilmektedir. Bunun yerine, modelleme sürecinde her bir döngüde değişim gösteren zamana bağlı geçiş olasılıklarının kullanımının daha isabetli bulgular açısından önemli olabileceği ileri sürülmektedir (Gray vd. 2011: 217). Bu çalışmada, gerek Markov kohort gerekse Monte Carlo simülasyon sürecinde kullanılan

geçiş olasılıklarının her bir döngü için zamana göre değişim göstermediği varsayımı altında simülasyon süreci tamamlanmıştır.

Şekil 7’de her bir tedavi için yer alan ve simülasyon için gerekli ortalamaların elde edilmesinde kullanılan dağılımlar yalnızca birinci ve ikinci döngüler için oluşturulmuştur. Bu dağılımlar ile elde edilen ortalama değerler kullanılarak simülasyon başlatılmış olup her bir döngü başında aynı ortalama değerler kullanılmıştır. Bir başka anlatımla, Markov kohort simülasyonunda durumlar arasındaki geçişte tek bir geçiş olasılığı kullanılmakta olup bu olasılık zamana bağlı olarak değişim göstermemektedir. Benzer yaklaşımla Monte Carlo simülasyon sürecinde de her bir döngü için aynı ortalama değerler kullanılarak simülasyonlar yapılmıştır. Markov ve Monte Carlo simülasyon süreçlerinde Nazha vd. (2018) ve Purmonen vd. (2008) çalışmalarında kullanılan geçiş olasılıkları kullanılmıştır. İlk aşamada, PB ve SB tedavi yöntemine ilişkin geçiş olasılıkları Nazha vd.’nin (2018) çalışmasından edinilerek, Markov kohort oluşturulmuştur. Ardından farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde Monte Carlo simülasyonları yapılmıştır. İlk aşama tamamlandıktan sonra SB tedavi yöntemi için Purmonen vd.’nin (2008) çalışmasında kullanılan geçiş olasılıkları elde edilerek, Markov ve Monte Carlo simülasyon süreci tekrarlanmıştır. Bu amaçla, R programı kullanılarak, her bir kuramsal dağılım için geçiş olasılıkları seti yeniden üretilerek simülasyonlar yapılmıştır. Simülasyon süreci tamamlandıktan sonra MEA aşamasına geçilmiştir. MEA aşamasında her iki tedavi yöntemine ilişkin kümülatif sağkalım, kümülatif indirgenmiş sağkalım, kümülatif QALY, kümülatif indirgenmiş QALY, kümülatif maliyetler ve kümülatif indirgenmiş maliyetler elde edilmiştir. Monte Carlo simülasyon sürecinde her bir kuramsal dağılım için bu süreçler tekrarlanarak MEA için gerekli bulgular elde edilmiştir. İlave sağkalım, ilave QALY, ilave maliyet-etkililik oranı (İMEO) ve toplam maliyetler söz konusu bulgulardır. Bu bulgular kullanılarak R ortamında maliyet-etkililik düzlemi oluşturulmuştur. Maliyet-etkililik düzleminde maliyet-etkililik eşiği ve çok maliyet-etkililik eşikleri gösterilmiştir. Etkililik ve maliyet eksenlerinden oluşan maliyet-etkililik düzleminde etkililik değerleri x ekseninde, maliyet değerleri ise y ekseninde gösterilmiştir. Simülasyonlar sonucunda her bir simülasyon için ortaya çıkan ilave QALY ve ilave maliyet değerleri sırasıyla x ve y değerleri olarak alınarak maliyet-etkililik düzleminde kadranın hangi bölgesine denk geldiği İMEO ile gösterilmiştir. Türkiye İstatistik Kurumu’nun (TÜİK) 2020 yılı için açıkladığı kişi başı GSYİH 60.537 TL’dir. Buna göre çok maliyet-etkililik eşiğinin belirlenmesinde TÜİK’in

açıkladığı değer dikkate alınmış olup maliyet-etkililik eşiği ise literatürde genel kabul gördüğü üzere GSYİH'nin 1-3 katı esas alınarak 181.611 TL olarak belirlenmiştir. Söz konusu değerler esas alınarak R programında maliyet-etkililik ve çok maliyet-etkililik eşikleri ile maliyet-etkililik düzlemi oluşturulmuş, tedavilerin ilave etkililik ve ilave maliyetleri oluşturulan eşikler çerçevesinde değerlendirilmiştir.

4.7. Veri Toplama ve Değerlendirme

Çalışmada ilk olarak İEBK ile ilgili kapsamlı bir literatür araştırması yapılmıştır. Literatür araştırmasını takiben, araştırma öncesinde, PB ve SB tedavilerine ilişkin yan etkiler ve söz konusu yan etki maliyetlerine ilişkin uzman görüşüne dayalı veri toplanabilirliğini değerlendirmek amacıyla onkologlar ile yapılan görüşmelerde, onkologlar, PB veya SB kullanımı ile ortaya çıkan yan etki maliyetlerine ilişkin hipotetik olarak üretilecek ortalama maliyet verisinin isabetli olmayacağı ve gerçeği yansıtmaktan uzak olacağını değerlendirmişlerdir. Buna ek olarak, onkologlar, yan etkiler ortaya çıktığında daha çok doz modifikasyonuna başvurduklarını, bu nedenle yan etki maliyetlerinin oldukça düşük olduğunu ve ekonomik değerlendirme çalışmasının sonucuna etki etmeyeceğini ifade etmişlerdir. Literatürde bu hususta yakın zamanda Vargas vd. (2019) tarafından yürütülen çalışma, onkologlar tarafından ortaya konan görüşleri destekler nitelikte olup İEBK tedavisinde PB ve SB tedavilerinin maliyet-etkililiğinin kemoterapi ilaçlarının fiyatlarına önemli ölçüde duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. Gelinek noktada, çalışmada yan etki maliyetleri maliyet-etkililik analizine dâhil edilmemiştir. Böylece çalışmanın bir sonraki aşaması olan tıbbi kaynak kullanım miktarı, yüzdeleri, fiyat tayini ve birim maliyetlere ulaşma hususu söz konusu olmuştur.

Çalışmada ilgili sağlık kurumunda PB ve SB tedavilerini almış hastalara ilişkin veriler esas alınarak gerekli araştırma retrospektif bir yaklaşımla yürütülmüştür. Bu veriler ile ilgili hastaların hastalık durumlarına ilişkin temel bulguların yanı sıra PB ve SB tedavilerini ne uzunlukta aldıkları detaylı olarak araştırılmıştır. Hastane bilgi sistemi ve hasta dosyalarına ilişkin araştırma süreci tamamlandıktan sonra toplanan veriler maliyet-etkililik analizi için hazırlanmıştır. Bu amaçla hastane bilgi sisteminden temin edilen veri üzerinde yapılan inceleme sonucunda, ilgili sağlık kurumundan kemoterapi tedavisi alan 200 İEBK hastasının olduğu anlaşılmıştır. Bu hastalara ilişkin tanımlayıcı bulguları içeren liste oluşturularak medikal onkoloji arşivinde hasta dosyalarına ilişkin

araştırma süreci yürütülmüştür. Böylece hangi hastaların PB, hangi hastaların ise SB tedavisini aldıkları belirlenmiştir.

Hastaların QALY değerlerinin belirlenmesinde Almanya ve İngiltere'nin ağırlıkları literatürde yer alan çalışmalardan temin edilerek kullanılmıştır. Araştırma sonucunda QALY bulgularına ilişkin veri toplanabilmiştir ancak araştırmaya başlarken toplanması planlanan hasta başına ortalama cepten yapılan sağlık harcamalarını ortaya koyan veri toplanamamıştır. Bu durumda, toplanan veri, hasta başına ortalama cepten harcama tutarlarını temsil etme yeteneğine sahip olmadığından maliyet hesaplama sürecine dâhil edilmemiştir.

QALY değerlerine ilişkin bulguların değerlendirilmesi ve hasta başına ortalama QALY değerlerinin elde edilmesi için Almanya ve İngiltere'nin ağırlıkları kullanılarak süreç tamamlanmıştır. PB ve SB tedavilerine ilişkin progresyonsuz ve progresyonlu sağlık durumları için ortalama QALY değerleri Markov model ve Monte Carlo simülasyonları için hazırlanan modellerde kullanılarak simülasyonlara dayalı etkililik belirleme aşaması tamamlanmıştır.

Etkililik belirleme aşamasını takiben, hasta başına düşen ortalama maliyet belirleme aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada, hasta başına ortalama PB veya SB maliyeti, hasta başına hizmet, ilaç ve malzeme maliyetleri elde edilerek hasta başına toplam maliyetler belirlenmiştir. Bu aşamada, R programı kullanılarak etkililik süreci tamamlanan hasta bilgileri ile veri içerisinde her bir hasta için hizmet, ilaç ve malzeme kullanım bilgilerini içeren kaynak kullanım verisi elde edilerek Microsoft Excel ortamına aktarılmıştır. Bu süreç her bir hasta için tekrarlanarak bütün hastalara ilişkin veriler elde edilmiştir. Hasta dosyalarından elde edilen bulgular ışığında, hangi hastanın hangi tedaviyi aldığı ve hangi sağlık durumunda bulunduğu belirlenerek hastalar ilgili uygun tedavi ve sağlık durumlarına atanmıştır. Buna göre, hastalar, PB tedavisini almış ve progresyonlu veya progresyonsuz sağlık durumunda olabilmektedir ya da SB tedavisini almış ve progresyonlu veya progresyonsuz sağlık durumunda olabilmektedir. Bu durum hizmet, malzeme ve ilaç kullanım bulguları için benzer biçimde tekrarlanmıştır. Her bir hasta uygun tedavi ve sağlık durumuna atandıktan sonra aynı grup içerisinde yer alan hasta bulguları birleştirilerek bir grup için toplam maliyetlerin elde edilmesi yoluna gidilmiştir. Örnek olarak, malzeme kaynağını kullanan PB progresyonlu hastalara ilişkin kaynak

kullanım bulguları birleştirilerek PB progresyonlu hastaların hangi malzemeyi ne sıklıkta kullandığı ve bunlara ilişkin toplam maliyetler belirlenmiştir. Bu süreç, her bir kaynak kapsamında bulunan her bir tedavi-sağlık durumu için tekrarlanarak her bir kaynak için sıklık ve toplam maliyet bulguları elde edilmiştir.

Kaynak kullanım bulguları kullanılarak maliyetler belirlendikten sonra söz konusu hastaların kemoterapi ilaç maliyetlerinin ne düzeyde olduğunun belirlenmesi aşamasına geçilmiştir. Bu aşamada, ilk olarak, PB ve SB tedavilerinin 2021 (27 Temmuz 2021) yılı için güncel fiyat bilgilerine ulaşılmıştır. Buna göre, PB (400 mg 60 tablet) tedavisinin fiyatı 7.689,09 TL iken SB (50 mg 14 kapsül) tedavisinin fiyatı ise 5.109,86 TL olarak elde edilmiştir. Tedavilere ilişkin maliyet bilgileri kullanılarak her bir tedavinin 1 mg maliyetinin belirlenmesi yoluna gidilmiştir. Buna göre, PB tedavisinin 1 mg maliyeti 0,32 TL iken SB tedavisinin 1 mg maliyeti ise 7,29 olarak belirlenmiştir. PB alan İEBK hastaları günlük 800 mg ilaç alırken SB alan hastalar ise günlük 50 mg ilaç almaktadır. SB alan hastalar 28 gün boyunca düzenli olarak her gün 50 mg almakta, ilaç alma dönemini izleyen 14 günü ise ilaç almadan geçirmektedir. Buna göre, PB tedavisinin 1 günlük maliyeti 256,30 TL iken SB tedavisinin 1 günlük maliyeti ise 364,99 TL olarak belirlenmiştir. Her bir tedavinin 1 günlük ilaç maliyeti belirlendikten sonra her bir tedaviye ilişkin tedavi rejimi ve hastanın tedaviyi alma durumu göz önünde bulundurularak hasta başına ne düzeyde PB ve SB maliyetinin olduğu ortaya konmuş, hasta başına ortalama PB ve SB maliyeti elde edilmiştir. Elde edilen QALY, kaynak kullanım maliyeti ve kemoterapi maliyet bulguları biraraya getirilmiş olup Tablo 11’de söz konusu bulgular özetlenmiştir. Bu çalışmada İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavilerinin maliyet etkililik araştırması yapıldığından, hastaların kullandıkları diğer ilaçlara (örn. nivolumab) ilişkin bulgular araştırmaya dâhil edilmemiştir. Diğer yandan, lokalize böbrek kanseri hastalarında sıklıkla kullanılan ve hizmet kategorisi altında değerlendirilen nefrektomi operasyonuna ilişkin bulgular da maliyet hesaplama sürecine dahil edilmemiştir. Çalışma SGK bakış açısıyla yürütüldüğünden ödeyici kurum üzerinde yük oluşturan kaynaklara ilişkin ödeme tutarları esas alınmıştır. Bir başka anlatımla, ödeyici kurumun fatura bedelini ödemediği kaynaklar maliyet hesaplamalarına dâhil edilirken, kurumun fatura bedelini ödemediği tutarlar maliyet hesaplamalarının dışında tutulmuştur. Dolayısıyla çalışma SGK’ya fatura edilen bütün kaynaklara ilişkin tutarları temsil etmemekte olup yalnızca kurumun ilgili hastaneye yaptığı ödemeleri yansıtmaktadır. Bu nedenle, hasta başına düşen

ortalama kaynak tüketim maliyetlerinin belirlenmesi sürecinde kurum tarafından ödenmeyen hizmet, ilaç ve malzeme kalemleri çalışmaya dâhil edilmemiştir. Çalışma kapsamında yapılan bütün işlemler bilgisayar ortamında R programlama dili ve Microsoft Excel programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

5. BÖLÜM

BULGULAR

Araştırmada yürütülen MEA'ya ilişkin tanımlayıcı bulgular aşağıda Tablo 10'da özetlenmiştir.

Tablo 10. Maliyet-Etkililik Analizine İlişkin Tanımlayıcı Bulgular

	Açıklama
Perspektif	Ödeyici Kurum (SGK)
Hedef popülasyon	İleri evre böbrek kanseri tanısı alıp Pazopanib veya Sunitinib tedavilerinden birini alan yetişkin hastalar
Alternatifler	Pazopanib / Sunitinib
İlave fayda	İlave Maliyet-Etkililik Oranı (IMEO)
Analiz yöntemi	Maliyet-Etkililik
Zaman aralığı	Yaşam süresi
Sonuç ölçümü	Evet
Sonuç ölçümü elde edilme yöntemi	Kaliteye-Ayarlı Yaşam Yılı (QALY)
Klinik veri kaynağı	Hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları
Direkt karşılaştırma	Evet
Maliyetler	İlaç, hizmet, malzeme
Maliyet kaynakları	Hastane bilgi sistemi ve hasta dosyaları
İndirgeme oranı	%3
Modelleme	Markov Kohort Simülasyonu / Monte Carlo Simülasyonu
Duyarlılık analizi	Evet
Raporlama	Evet

5.1. HASTA BAŞINA KEMOTERAPİ, HİZMET, İLAÇ VE MALZEME MALİYETLERİ VE QALY DEĞERLERİ

Araştırma kapsamında değerlendirilen hasta sayısı 53 olup yapılan maliyet-etkililik araştırmasında söz konusu hastalara ilişkin maliyet ve etkililik bulguları kullanılmıştır. Hastaların 26'sı PB, 27'si ise SB tedavisini almıştır. Hastaların 32'si erkek, 21'i ise kadınlardan oluşmaktadır. PB tedavisini alan hastaların 9'u (5 erkek, 4 kadın) progresyonlu sağkalım durumunda iken bu hastaların 17'si (10 erkek, 7 kadın) ise progresyonsuz sağkalım durumunda bulunmaktadır. SB tedavisini alan hastaların 10'u (6 erkek, 4 kadın) progresyonlu sağkalım durumunda iken bu tedavi grubunda yer alan hastaların 17'si (11 erkek, 6 kadın) ise progresyonsuz sağkalım durumunda bulunmaktadır. PB ve SB tedavilerinden birini alan hastalarda yaş ortalaması ise 58 olarak gerçekleşmiştir. Ulaşılan hasta başına düşen maliyetler ve QALY değerlerine ilişkin bulgular aşağıda Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11. Hasta Başına Düşen Maliyetler ve QALY Değerleri

Hst.	Tdv.	Prog.	Kaynak Kullanım Maliyeti (TL)				QALY	
			TKI	İlaç	Hizmet	Malzeme	İng.	Alm.
1	SB	Yok	51.090,00	0,00	386,62	0,00	0,84	0,85
2	SB	Yok	36.492,86	0,00	2.701,18	0,38	0,77	0,83
3	PB	Yok	38.445,00	0,00	0,00	0,00	1	1
4	SB	Yok	51.090,00	0,00	1.530,79	0,00	1	1
5	PB	Yok	61.512,00	0,00	1.605,96	0,27	1	1
6	SB	Yok	29.194,29	0,00	2.457,99	22,40	0,94	0,93
7	PB	Yok	38.445,00	0,00	1.810,23	0,00	1	1
8	PB	Yok	15.378,00	237,79	1.121,73	58,15	0,60	0,61
9	PB	Yok	23.067,00	10,26	89,60	125,52	0,71	0,72
10	SB	Var	65.687,14	252,77	7.414,01	177,52	0,32	0,33
11	PB	Var	92.268,00	0,00	5.859,71	0,58	0,20	0,23
12	PB	Var	30.756,00	147,78	6.192,48	117,39	0,50	0,51
13	PB	Var	138.402,00	11.746,34	26.561,53	3.386,77	0,50	0,66
14	PB	Var	69.201,00	6.572,62	30.885,71	10.221,37	0,01	0,10
15	PB	Yok	69.201,00	10.776,00	53.212,44	10.092,42	0,77	0,83
16	PB	Yok	23.067,00	7.256,89	20.142,59	6.466,88	0,76	0,77
17	PB	Yok	61.512,00	113,14	15.223,74	76,20	0,65	0,66
18	SB	Yok	51.090,00	4.462,49	140.237,68	509,52	0,44	0,45
19	SB	Var	36.492,86	9.627,17	336.049,15	7.100,16	0,33	0,34
20	SB	Var	58.388,57	0,00	87,00	0,00	0,43	0,52
21	SB	Yok	29.194,29	3,40	4.471,13	0,00	0,53	0,54
22	SB	Var	29.194,29	3.367,61	7.439,60	525,40	0,26	0,27
23	SB	Yok	43.791,43	2.251,56	25.289,62	1.650,64	0,95	0,96
24	SB	Yok	58.388,57	879,05	22.272,05	40,17	0,57	0,58
25	PB	Yok	76.890,00	2.296,95	4.147,61	86,24	1	1
26	PB	Yok	61.512,00	0,00	2.701,80	3,92	0,73	0,73
27	PB	Yok	61.512,00	12,85	184,70	0,30	1	1
28	SB	Var	43.791,43	1.315,96	49.804,18	33,68	0,36	0,38
29	SB	Var	43.791,43	3.147,69	16.520,45	281,46	0,42	0,43

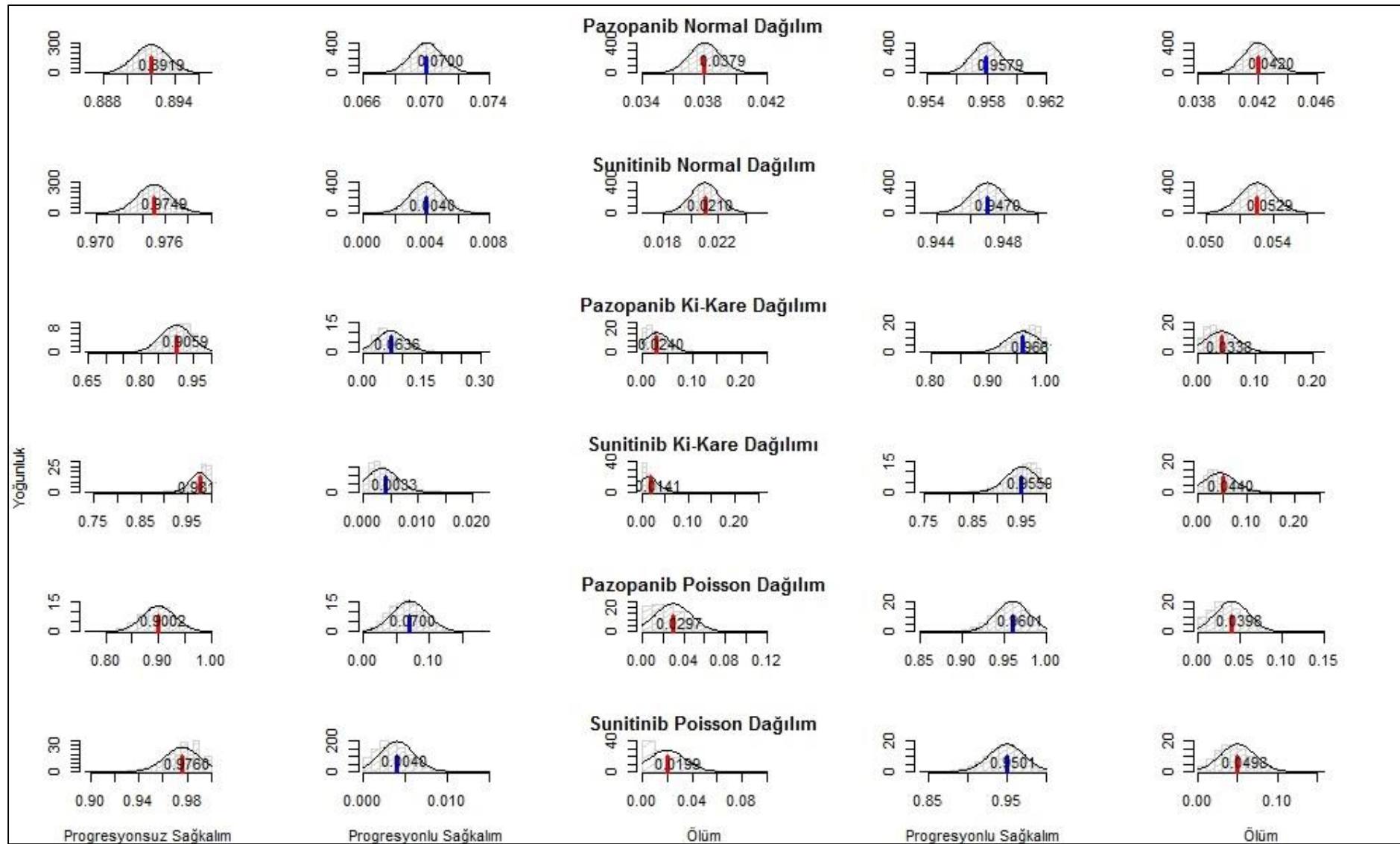
30	SB	Var	61.440,00	0,00	1.290,27	0,00	0,32	0,47
31	PB	Yok	38.445,00	5.478,26	13.812,38	342,91	0,84	0,88
32	SB	Yok	21.895,71	3.403,12	92.060,79	2.093,59	0,58	0,59
33	PB	Var	115.335,00	302,35	38.288,22	10,08	0,44	0,48
34	PB	Yok	92.268,00	1.682,94	7.187,10	1.186,44	1	1
35	SB	Yok	43.791,43	602,80	15.370,94	144,00	0,62	0,72
36	SB	Yok	14.597,14	0,00	21,50	0,00	0,07	0,03
37	PB	Yok	38.445,00	556,79	8.375,80	251,10	0,95	0,96
38	SB	Var	58.398,40	24.384,69	82.495,24	10.436,70	0,79	0,80
39	PB	Var	76.890,00	3.939,93	103.950,87	588,04	0,54	0,28
40	PB	Yok	26.911,50	363,72	1.810,24	1,92	0,75	0,85
41	PB	Yok	99.957,00	57,44	5.440,52	0,00	0,68	0,68
42	SB	Yok	61.440,00	2.553,14	16.818,83	754,82	0,68	0,72
43	SB	Yok	51.090,00	323,18	94.957,14	52,00	0,41	0,42
44	PB	Yok	38.445,00	0,00	71.995,12	0,00	0,74	0,74
45	SB	Var	21.895,71	468,72	9.164,04	21,12	0,38	0,45
46	SB	Yok	21.895,71	606,88	14.374,63	41,48	0,62	0,62
47	SB	Yok	29.194,29	286,55	3.214,63	26,36	0,77	0,83
48	PB	Yok	42.289,50	1.292,44	0,00	1.128,79	0,93	0,94
49	SB	Yok	36.492,86	250,55	3.296,58	6,24	0,87	0,92
50	PB	Yok	23.067,00	488,10	1.771,51	1.417,75	0,83	0,84
51	SB	Yok	43.791,43	1.352,35	27.710,60	45,96	0,84	0,84
52	SB	Yok	21.895,71	428,33	57.660,84	0,00	0,69	0,74
53	PB	Var	115.335,00	1.101,22	8.806,45	2.517,42	0,58	0,67

5.2. KAYNAKLARA YAPILAN ÖDEMELER VE DİĞER BULGULAR

Aşağıda İEBK tanı ve tedavisinde kullanılan kaynaklara ilişkin bulgular sunulmuştur. Bu amaçla Şekil 6'da ise söz konusu kaynakların SGK üzerinde yarattığı yük özetlenmiştir. Şekil 6'dan anlaşıldığı üzere, İEBK hastalığının tedavisi ödeyici kurum üzerinde hizmet, malzeme ve ilaç kullanımı bağlamında önemli maliyetler yaratmaktadır. Hizmet ve ilaç maliyetleri, malzeme maliyetlerine göre ödeyici kurum üzerinde çok daha fazla maliyet yükü yaratmaktadır. Malzeme kullanımına ilişkin sunucu tarafından katlanılan maliyetlerin ödeyici kuruma fatura edildiği ancak kurumun söz konusu fatura bedellerini ödemediği saptanmıştır. Kaynak kategorilerine ilişkin grafikler yakından incelendiğinde, hizmet, ilaç ve malzeme kullanımının oldukça fazla olduğu anlaşılmaktadır. Diğer yandan, grafiklerde yalnızca ödeyici kurumun ödediği kaynaklar değil, kurum tarafından ödenmeyen kaynaklar da yer almaktadır. Ortaya çıkan bu durum ödeyici kurum üzerindeki hastalık yükünün aslında çok daha fazla olabileceğini ortaya koymaktadır. Ödenmeyen kaynakların ödeyici kurum tarafından ödenmeye başlanması ile kurum üzerindeki yükün daha da fazla olacağı öngörülebilir

5.3. SİMÜLASYONLARA İLİŞKİN BULGULAR

Simülasyonların yapılabilmesi için farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde rastgele üretilen sayılarla oluşturulan histogramlar aşağıda Şekil 7'de sunulmuştur. Araştırmada iki farklı tedavi ele alındığından her bir kuramsal dağılımın iki defa üretilmesi yoluna gidilmiştir. PB ve SB tedavilerine ilişkin dağılım histogramları incelendiğinde, simülasyonun başlatılması için beş farklı değere ilişkin dağılımları ortaya koyan histogramlara yer verildiği görülebilecektir. İlk satırda yer alan birinci histogram, birinci döngüde hastaların ölüm durumuna ilişkin ortalama değeri gösteren normal bir dağılıma aittir. İkincisi, progresyonlu; üçüncüsü ise progresyonsuz dağılımlara aittir. Dördüncü sırada yer alan histogram, ikinci döngüde ölüm durumuna geçen hasta sayısının hesaplanması için elde edilmesi gerekli dağılımı göstermektedir. Benzer biçimde beşinci histogram ise ikinci döngüde progresyonlu hasta sayısının hesaplanabilmesi için gerekli dağılımı göstermektedir. Bunun yanı sıra, ilk iki dağılım normal; ikinci dağılım normal; üçüncü dağılım ki-kare ve son dağılım ise poisson dağılımından oluşmaktadır. Elde edilen bu dağılımlara ilişkin ortalama değerler kullanılarak Markov kohort ve Monte Carlo simülasyon süreci tamamlanmıştır. Araştırmada kullanılan her iki yöntem için ortalama değerler kullanılarak ilk olarak her bir dağılıma ilişkin Markov kohort simülasyonu yapılmış, ikinci aşamada benzer yaklaşımla her bir dağılıma ilişkin Monte Carlo simülasyonu yapılarak süreç tamamlanmıştır.



Şekil 7. Dağılımlara İlişkin Histogramlar

5.4. TANI VE TEDAVİDE KULLANILAN KAYNAKLAR

İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavilerine ilişkin kaynak kullanım bulguları, kaynakların kullanım sıklığı ve ortaya çıkardığı toplam maliyetler göz önünde bulundurularak aşağıda sırasıyla sunulmuştur.

5.4.1. Pazopanib Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Kaynaklar

PB tedavisi için ödenen hizmetlere ilişkin bulgular aşağıda Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Radyoterapi Planlama, Imrt Uygulamaları	12	39.330,72	Standart Yatak Ücreti	237	93.570,00
Tümör Fdg Pet	25	27.959,35	Tümör Fdg Pet	10	11.684,04
Standart Yatak Ücreti	118	11.030,00	Robotik İnfüzyon Kemoterapisi	64	11.236,50
Normal Poliklinik Muayene Ücretleri	449	6.994,97	Radyoterapi Planlama, Imrt Uygulamaları	6	10.835,04
İntravenöz İlaç İnfüzyonu	349	6.583,64	Normal Poliklinik Muayene Ücretleri	423	6.704,76
Robotik İnfüzyon Kemoterapisi	34	5.709,00	Doz Hesapları, Imrt Uygulamaları	6	6.478,68
Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Hastası	6	5.283,66	Üçüncü Basamak Yoğun Bakım Hastası	5	4.403,05
Eritrosit Süspansiyonu	40	5.032,80	Eritrosit Süspansiyonu	25	3.401,80
İmmünohistokimyasal İnceleme	28	4.522,98	Streotaktik Radyoterapi	3	3.227,40
E) Radyoterapi Tasarımı, Imrt Uygulamaları	4	3.359,28	Bt, Toraks	63	3.174,74
Oksijen İnhalasyon Tedavi Seansı	191	3.108,30	Çoklu İnfüzyon Kemoterapi (Günlük)	58	3.016,00
Kardiyopulmoner Ressüsitasyon	25	2.967,50	P-Üreterorenoskopi, Tanısal	5	2.936,45
İkinci Basamak Yoğun Bakım Hastası	6	2.805,00	Üreterolizis	4	2.847,60
Lineer Akseleratör, Imrt Uygulamaları	12	2.636,16	İntravenöz İlaç İnfüzyonu	305	2.796,90
Bt, Toraks	50	2.502,39	Eritrosit Süspansiyonu, Kızılay'dan Temin Edilen	12	2.721,01
IV Enjeksiyon	475	2.091,60	İkinci Basamak Yoğun Bakım Hastası	5	2.337,50
11-20 Gün Süreli Tedaviler	4	2.082,64	Bt, Abdomen, Alt	45	2.198,30
Bt, Üst Abdomen	38	1.746,48	Radyoterapi Tasarımı, Imrt Uygulamaları	3	2.082,21

Tablo 12. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri (devamı)

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Bt, Abdomen, Alt	38	1.712,00	Bt, Üst Abdomen	45	2.015,29
Doz Hesapları, İmrt Uygulamaları	12	23.517,36	İmmünohistokimyasal İnceleme	60	11.454,30

Tablo 12’de PB tedavisi için kullanılan hizmetlerin progresyonsuz ve progresyonlu hastalara göre sıklık ve maliyet bulguları yer almaktadır. Progresyonsuz hastaların kullandığı kaynaklar incelendiğinde, radyoterapi planlama - imrt uygulaması, tümör fdg pet ve doz hesapları - imrt uygulamalarının ödeyici kurum açısından en çok maliyet yükü oluşturarak sırasıyla 39.330,72 TL, 27.959,35 TL ve 23.517,36 TL olduğu anlaşılmaktadır. Bu kaynakları sırasıyla standart yatak ücreti, normal poliklinik muayene ücretleri, intravenöz ilaç infüzyonu gibi hizmetler izlemektedir. Progresyonsuz PB hastalarının toplam hizmet kullanımı 210.633,07 TL olarak gerçekleşmiştir. Progresyonlu hastaların hizmet kullanımı incelendiğinde, standart yatak ücreti, tümör fdg pet ve immünohistokimyasal incelemenin maliyet yükü açısından ilk sırada geldikleri ve sırasıyla 93.570,00 TL, 11.684,04 TL ve 11.454,30 TL olarak gerçekleştiği görülmektedir. Robotik infüzyon kemoterapisi, radyoterapi planlama, imrt uygulamaları ve normal poliklinik muayene ücretlerinin sırasıyla en çok maliyet oluşturan hizmet kullanımları olarak öne çıktığı anlaşılmaktadır. Progresyonlu PB hastalarının kaynak kullanımı 220.544,97 TL olarak gerçekleşmiştir. PB hastalarında hizmet kullanımına ilişkin maliyet bulguları genel olarak değerlendirildiğinde, kemoterapi, radyoterapi, nükleer tıp görüntülemeleri, yatış ve poliklinik maliyetlerinin ödeyici kurum açısından en çok maliyet oluşturdıkları söylenebilmektedir. PB tedavisi için ödenen ilaçlara ilişkin bulgular aşağıda Tablo 13’te özetlenmiştir.

Tablo 13. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen İlaçların Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Ser.İsolyte-S Ph7.4 Pvc 500 MI(Setli)	60	2.837,40	Ser.Polifleks %0.9 Izo.100 Cc (Setli)	163	2.369,98
Tirgen İ.V 500mg 10 Amp.	78	2.344,68	Uromitexan 400 Mg 15 Ampul	114	1.839,42

Tablo 13. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen İlaçların Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri (devamı)

Progresyonsuz			Progresyonlu		
İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Enteral Nutrimedica Glutamin 5 Gr 20*5 Gr Poşet	25	2.242,10	Ser.İsolyte Pvc 1000 MI(Setli)	99	1.288,14
Voluven % 6 500 MI Solüsyon	32	1.957,72	Ser.% 5 Dex.Laktalı R. 1000 MI Pvc Setli(Neofleks)	85	1.287,16
Ser.İzotonik 100 MI Nacl Pvc (Setli)	71	1.527,67	Ser.Neof. %0,9 İzot. 3000ml Setsiz	25	1.019,75
Iesef İv 1 Gr 1 Flakon	80	1.413,24	Seffur 750 Mg İm/İv 1 Flk	60	954,10
Pantpas 40 Mg 1 Flakon	98	1.222,86	Dekort 2 MI 8 Mg 1 Ampul	138	934,73
Parol 10 Mg/MI 100 MI 12 Flk	136	1.016,87	Holoxan 2 Gr 1 Flakon	4	919,12
Enteral Diasip Çilek 200 MI Mama	30	705,60	Ser.İzotonik 500 Cc Baxter Pvc Setli	57	845,04
Ser.Mannitol %20 150 MI Sol Setsiz (Osel)	42	608,16	Ser.İzolen Den.Elk.1000 Setsiz	60	819,45
Curon 50mg/5 MI 5 Flakon	30	505,80	Parol 10 Mg/MI 100 MI 12 Flk	84	647,88
Ser.İsolyte Pvc 1000 MI(Setli)	42	501,64	Ser.İzotonik 100 MI Nacl Pvc (Setli)	34	618,62
Ser.Polifleks %0.9 İzo.100 Cc (Setli)	98	484,87	Ser.Dext.% 5 500 MI Setli Neofleks	69	559,92
Tradolex 100 Mg 5 Amp.	107	449,59	Ser.İzo.Nacl.500 Cc.Cam Bax.Setsiz	61	538,32
Neoset İv 3mg/3ml 1 Ampul	29	440,76	Tırgon 3mg/3ml İv Amp	38	520,22
Ser.Yıkama Sol.İzot.Nacl.1000 MI Bio. Sz	25	423,07	Ser.Polifleks Laktatlı Ringer 500 MI Setsiz	45	506,46
Ser.%5 Deks.%0,45 Nacl 500 Cc Pvcsetli	23	392,67	Granset 3 Mg/3 MI İ.V. İnf.Çöz. 5 Ampul	26	455,16
Cefaks İv/İm 750 Mg 1 Flakon	20	384,94	Cefaks İv/İm 750 Mg 1 Flakon	26	431,00
Ser.İzolen-S Ph 7,4 1000 Cc Pvc Setli Polifleks	9	375,88	Ser.%0,9 İzo.Nacl 1000 Cc Setli	48	358,68
Sod.Bikarbonat Molar %8.4 10ml 10amp	50	373,50	Ser.İzot.100 MI Setliturkfleks	71	355,72

Tablo 13'te PB tedavisi alan progresyonsuz ve progresyonlu hastalarda kullanılan ilaç kullanım sıklık ve maliyet bulguları yer almaktadır. Bulgular yakından incelendiğinde, gerek progresyonsuz gerekse de progresyonlu hasta grubunda ilaç maliyetlerinin daha düşük olduğu görülmektedir. Progresyonsuz PB hastalarında en çok maliyet yükü oluşturan ilaçlar sırasıyla ser.isolyte-s ph7.4 pvc 500 ml (setli), tırgen i.v 500mg 10 amp. ve enteral nutrimedica glutamin 5 gr 20*5 gr poşet olarak sırasıyla 2.837,40 TL, 2.344,68 ve 2.242,10 TL maliyet yarattığı anlaşılmaktadır. Progresyonlu hastalar açısından durum incelendiğinde, ser.polifleks %0.9 izo.100 cc (setli), uromitexan 400 mg 15 ampul ve ser.isolyte pvc 1000 ml (setli) ilaçlarının en çok yük oluşturduğu ve

sırasıyla 2.369,98 TL, 1.839,42 TL ve 1.288,14 TL olarak gerçekleştiği görülmüştür. Genel olarak değerlendirildiğinde, İEBK hastalarının tedavisinde kullanılan ilaç maliyetlerinin ödeyici kurum üzerinde görece daha düşük maliyet yarattığı, progresyonsuz grupta toplam ilaç maliyetinin 30.623,57 olarak gerçekleştiği, progresyonlu grupta ise söz konusu maliyetlerin 23.810,24 olarak gerçekleştiği anlaşılmıştır. PB tedavisi için ödenen malzemelere ilişkin bulgular aşağıda Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Titanyum Ligasyon Sağ.Klip Medium-Large Kartuş	54	3.993,78	Kemot. Uygulama Çoklu Pompa Seti	43	1.960,14
Yoğ.Bakım Hemofiltrasyon Seti Erişkin (M 100)	5	2.060,80	Lap.Lig. Klips Polimer (Poliaetal) XI	12	1.735,50
Yoğ.Bakım Bikarb. Ccrt Steril (Prismocal)	50	1.792,00	Lap.Endosk. Grasper 5 mm Dişsiz Tutucu	6	1.404,00
Yoğ.Bakım Bikarbonat Solüsyonu-Dialisan	50	1.792,00	Kemot. Uygulama İlaç Bağlantı Seti	168	1.303,80
Vücut Bakım Seti (Ubb Kapsam Dışı)	30	1.769,04	Lap.Trokar 15 Mm 10 cm Bıçaklı	8	1.283,15
Port Katater No:8 Fr	2	1.319,36	Lap.Endosk. Monop. Disektör Eğri 5 mm	6	1.165,32
Hemostatik Kanama Durd.(Surgicel) 304937	26	740,16	Lap.Endosk. Dişli Tutucu (Cinch) 5 mm	6	1.067,04
Bitkisel Kanama Durdurucu (Toz)	1	728,00	Lap.Endosk. Suction-İrrigasyon 5 mm	5	969,00
Set Pompa Standart İnfüzyon Çiftli	40	491,05	Lap.Endosk. Monop. Makas (Shears) 5 mm	6	811,45
Transducerli Basınç Seti Tekli	16	462,24	Lap.Trokar 5 Mm-11 mm Kit	5	726,75
Cs Polyglactin/Lak. No:1 50 mm Y.İ 75 cm	36	434,76	Lap.Trokar 5 mm Kit	5	712,90
Dren Silikon Steril No:24 F (Sut Kodsuz)	12	390,48	Set Pompa Standart İnfüzyon Çiftli	31	310,46
Cs Polyglactin/Lak. No:0 40 mm Y.İ 75 cm	36	336,96	Solunum Devresi Erişkin	6	299,92
Katater Hemodiyaliz Geçici No:11,5 F 16 cm çift	5	336,00	Lap.Endosk. Klip Atıcı 10 mm Large-304939	1	249,76
Ambulatuvar Elastomerik İnf.Pomp.5 Günlük	13	320,32	Hemostatik Kanama Durd.(Surgicel) 304937	4	201,60
Titanyum Ligasyon Sağ.Klip Medium Kartuş	42	282,24	Surgicell 5x7	10	153,30
Kan Verme Seti (Sut Kodsuz)	60	233,04	Lap.Veris İğnesi 120 mm	5	147,50

Tablo 14. Pazopanib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri (*devamı*)

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Katater S.V. Üç Lümenli No:7 F 20 cm	6	220,32	Cs Polyprolen No: 4/0 16 mm Yçi 90 cm	15	145,80
Port İğnesi No:22 G 20 mm Erişkin	25	196,00	Lap.Lig. Klips Polim. (Poliaetal) Large	1	145,60
Hasta Alt Bezi Bağlamalı (Muhtelif)	60	194,40	Kan Verme Seti (Sut Kodsuz)	37	136,19

Tablo 14'te progresyonsuz ve progresyonlu PB hastalarında malzeme kullanımına ilişkin sıklık ve maliyet bulguları yer almaktadır. Progresyonsuz hasta grubuna ilişkin maliyet bulguları incelendiğinde, titanyum ligasyon sağ.klip medium-large kartuş, yoğ.bakım hemofiltrasyon seti erişkin (m 100) ve yoğ.bakım bikarb. ccrt steril (prismocal) adlı malzemelerin en çok maliyet yükü oluşturarak sırasıyla 3.993,78 TL, 2.060,80 TL ve 1.792,00 TL olarak gerçekleştiği görülmüştür. PB tedavisini alan progresyonsuz ve progresyonlu hasta gruplarında toplam malzeme maliyeti sırasıyla 21.238,81 TL ve 16.841,65 TL olarak gerçekleşmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, PB tedavisi için malzemelerin ödeyici kurum açısından en az maliyet yaratan kaynaklar olduğu söylenebilir.

5.4.2. Sunitinib Tanı ve Tedavisinde Kullanılan Kaynaklar

SB tedavisi için ödenen hizmetlere ilişkin bulgular aşağıda Tablo 15'te özetlenmiştir.

Tablo 15. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Standart Yatak Ücreti	284	158.201,00	Standart Yatak Ücreti	360	227.137,00
Radyoterapi Planlama, Imrt Uygulamaları	28	83.194,32	İmmünohistokimyasal İnceleme	228	106.637,98
Tümör Fdg Pet	42	51.579,66	Robotik İnfüzyon Kemoterapisi	157	27.720,00
Doz Hesapları, Imrt Uygulamaları	28	49.745,10	İntravenöz İlaç İnfüzyonu	820	21.469,44
İmmünohistokimyasal İnceleme	162	35.767,08	Tümör Fdg Pet	14	16.966,63
Robotik İnfüzyon Kemoterapisi	137	24.568,50	Normal Poliklinik Muayene Ücretleri	548	8.766,14

Tablo 15. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Hizmetlerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri (devamı)

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Hizmet Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Lineer Akseleratör, Imrt Uygulamaları	79	16.636,16	P-Palyatif Bakım Tedavisi	13	6.863,74
Normal Poliklinik Muayene Ücretleri	717	11.360,10	Lineer Akseleratör, Imrt Uygulamaları	30	6.590,40
E) Radyoterapi Tasarımı, Imrt Uygulamaları	10	7.954,02	Bt, Toraks	100	5.206,54
İntravenöz İlaç İnfüzyonu	451	4.935,12	Manuel İnfüzyon Kemoterapisi	59	4.543,00
P-Mesane Tümörü (Tur) (> 3 Cm)	3	4.227,30	IV Enjeksiyon	917	4.504,84
Bt, Toraks	90	4.154,76	Eritrosit Süspansiyonu	27	3.774,60
Streotaktik Radyoterapi	3	3.905,16	Bt, Abdomen, Alt	67	3.025,82
Bt, Üst Abdomen	89	3.726,15	E) Radyoterapi Planlama, Imrt Uygulamaları	3	2.979,60
Bt, Abdomen, Alt	84	3.531,88	Bt, Üst Abdomen	67	2.767,34
Abdomen Us, Tüm	119	2.918,46	Eritrosit Süspansiyonu, Kızılay'dan Temin Edilen	12	2.655,70
Üreterolizis	4	2.847,60	E) Radyoterapi Tasarımı, Imrt Uygulamaları	3	2.290,41
Digital	76	2.722,28	İkinci Basamak Yoğun Bakım Hastası	4	2.210,00
Refakatçi Ücreti	36	2.604,00	Fournier Gangreni İçin Debridman	4	2.109,44
Mesane Tümörü (Tur) (> 3 cm)	3	2.093,34	Mr, Abdomen, Üst	37	2.034,45

Tablo 15'te SB tedavisine ilişkin hizmet kullanım sıklık ve maliyet bulgularının progresyonsuz ve progresyonlu hasta gruplarına göre nasıl gerçekleştiği sunulmuştur. Progresyonsuz hasta grubuna ilişkin bulgular incelendiğinde, yatış, radyoterapi planlama, imrt uygulamaları ve tümör fdg pet görüntülemelerinin en çok maliyet yükü yaratarak sırasıyla 158.201,00 TL, 83.194,32 TL ve 51.579,66 TL olarak gerçekleştiği görülmüştür. Progresyonlu hasta grubu açısından durum değerlendirildiğinde, yatış, immünohistokimyasal inceleme ve robotik infüzyon kemoterapisinin en çok maliyet yükü yaratarak sırasıyla 227.137,00 TL, 106.637,98 TL ve 27.720,00 TL olarak gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, SB için tanı ve tedavide kullanılan hizmetlere ilişkin maliyetlerin büyük ölçüde yatış, kemoterapi, radyoterapi ve nükleer görüntülemeler gibi kaynaklara ilişkin maliyetlerden oluştuğu söylenebilmekte olup progresyonsuz grupta toplam hizmet maliyeti 524.833,54 TL

olarak gerçekleşirken, progresyonlu grupta ise 510.263,94 TL olarak gerçekleşmiştir. SB tedavisi için ödenen ilaçlara ilişkin bulgular aşağıda Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 16. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen İlaçların Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	İlaç Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Ciproktan 200 mg 100 ml iv 1 flk.	80	1.737,16	Enteral Nutrivigor Kakaolu Mama 220 ml Mama	172	5.887,20
Ser.isolyte pvc 1000 ml (setli)	134	1.202,56	Ser.polifleks %0.9 izo.100 cc (setli)	372	3.045,22
Tradolex 100 mg 5 amp.	264	1.096,40	Rif 250 mg/3 ml amp.	92	2.284,56
Ser.izot.100 ml setli turkfleks	194	974,58	Anti-Potassium 880 mg 20 granül poşet	160	2.179,92
Parol 10 mg/ml 100ml 12 flk.	134	806,28	Vancotek 1 gr iv flk	60	1.954,80
Ser.neof.%0,9 izotonik Sod.klr.500 ml	32	755,84	Cefaks iv/lm 750 mg 1 flakon	112	1.765,12
Granset 3 mg/3 ml İ.V. inf.çöz. 5 ampul	38	688,52	Ser.izot.100 ml setliturfleks	184	1.700,00
Ser.px. %0,9 izot.1000 ml sol.setli	46	651,50	Mopem 500 mg iv flk	18	1.659,96
Ser.polifleks %0.9 izo.100 cc (setli)	88	578,38	Penbisin 1 gr 1 flakon	72	1.597,84
Ser.neof.dengeli elek.1000 setli	45	506,38	Parol 10 mg/ml 100 ml 12 flk	216	1.506,96
Ser.isolyte-s ph7.4 pvc 500 ml (setli)	20	480,60	Ser.izoleks-p 500 ml (Setsiz)	72	1.416,48
Cefaks iv/lm 750 mg 1 flakon	26	449,00	Mucinac 300 mg/3 ml 10 amp	432	1.274,16
Bondrex iv infüzyon 4 mg/5 ml konsantre çöz. flk.	3	423,33	Granset 3 mg/3 ml i.v. inf.çöz. 5 ampul	66	1.174,36
Ser.pol.izolen den.elek. 1000 ml	20	334,41	Partemol 1 gr/100 ml flakon	121	1.144,30
Dekort 2 ml 8 mg 1 ampul	121	332,25	Sulcid iv 1 gr 1 flakon	78	737,04
Ser.izot.250 ml setli polifleks	79	324,39	Ser.izot.sod.klor.cerr.kul.irrig.sol.500 cc	20	678,00
Ser.izot.500 ml turkfleks	48	312,56	Oksapar 4000 anti-xa lu 0,4 ml kul.haz.10 enj.	78	659,76
Ser.izot.250 ml koçak	87	304,49	Sinarex 3 mg/3 ml 1 ampul	36	635,22
Combivent nebul tek doz 20 flakon	108	277,44	Ser.px. % 5 dekstroz laktatlı ringer 1000 ml setli	46	626,40
Mucinac 300 mg/3 ml 10 amp	156	266,68	Ser.neof.dengeli elek.1000 setli	40	523,76

Tablo 16'da SB tedavisi için progresyonsuz ve progresyonlu hasta grubu için kullanılan ilaçlara ilişkin kullanım sıklık ve maliyet bulguları sunulmaktadır. Progresyonsuz hasta grubu açısından ilaç kullanım bulguları incelendiğinde, ciproktan 200 mg 100 ml iv 1

flk., ser.isolyte pvc 1000 ml (setli) ve tradolex 100 mg 5 amp. adlı ilaçların en çok maliyet yükü oluşturarak sırasıyla 1.737,16 TL, 1.202,56 TL ve 1.096,40 TL olarak gerçekleştiği görülmüştür. Sonuç olarak, progresyonsuz hasta grubunda toplam ilaç maliyeti 17.403,40 TL olmuştur. Progresyonlu hasta grubuna ilişkin ilaç kullanım bulguları incelendiğinde, enteral nutrivigor kakaolu mama 220 ml mama, ser.polifleks %0.9 izo.100 cc (setli) ve rif 250 mg/3ml amp. adlı ilaçların en çok maliyet yükü yaratarak sırasıyla 5.887,20 TL, 3.045,22 TL ve 2.284,56 olduğu anlaşılmıştır. Sonuç olarak, progresyonlu hasta grubunda toplam ilaç maliyeti 42.564,61 TL olarak gerçekleşmiştir. SB tedavisi için ödenen malzemelere ilişkin bulgular aşağıda Tablo 17'de özetlenmiştir.

Tablo 17. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Hemostatik Kanama Durd.(Surgicel) 304937	12	1.120,00	Yara Bakım Vakum Yıkamalı Set Toplama Kabı	22	5.174,40
Bitkisel Kanama Durdurucu (Toz)	4	663,04	Bitkisel Kanama Durdurucu (Toz)	16	2.652,16
Kan Verme Seti	24	537,60	Hemostatik Kanama Durd.(Surgicel) 304937	27	2.408,00
Solunum Devresi Erişkin	7	437,92	Yara Bakım Vac. Yard.Spiral Formda Orta Kap. Set	14	2.273,60
Kan Verme Seti (Sut Kodsuz)	36	381,96	Solunum Devresi Erişkin	14	717,60
Set Pompa Standart İnfüzyon Çiftli	32	358,40	Cs Polyglactin/Lak. No:1 63 mm Y.i K.C.100 cm	64	565,60
Tüp Endotrakeal Spi. Balonlu No:8	8	182,40	Yara Bakım Vac. Yard.Spiral Formda Büyük Kap. Set	2	470,40
Difüzör Maske Haznesiz Erişkin	3	134,40	Set Pompa Standart İnfüzyon Çiftli	35	465,96
Yoğ.Bakım Ven Valfli İğnesiz	36	110,88	Kan Verme Seti (Sut Kodsuz)	50	421,04
Yoğ.Bakım Ven Valfli Üçlü	5	105,84	Cer.Lineer Kap.Stap.Orta Kal.Doku (60-3,5)	2	380,80
Kanül I.V. No:22 Mavi	198	88,86	Yoğ.Bakım Ven Valfli İkili	30	252,00
Titanyum Ligasyon Sağ.Klip Medium Kartuş	12	80,64	Perfüzör Set (Sud Kodsuz)	20	197,60
Aspirasyon Torbası 2000 cc	16	76,24	Spongostan Standart	16	179,20
Kemot. Kilitli Enjektör Adaptörü	4	72,08	İdrar Torbası 2000 cc	140	158,52
Eldiven Cerrahi Pudrasız No:8	32	71,68	Eldiven Cerrahi Pudrasız No:7	61	147,28
Cs Polyglactin/Lak. No:1 63 mm y.i k.c.100 cm	12	60,60	Katater Radial Arter 18 g	4	143,36
Kemot. Luerlock'lu Konnektör	4	60,40	Transducerli Basınç Seti Tekli	8	126,88
Eldiven Cerrahi Pudrasız No:7,5	28	51,52	Kanül I.V. No:22 Mavi	214	96,71

Tablo 17. Sunitinib Tanı ve Tedavisi İçin Ödenen Malzemelerin Kullanım Sıklığı ve Maliyetleri (devamı)

Progresyonsuz			Progresyonlu		
Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)	Malzeme Adı	Sıklık	Maliyet (TL)
Tüp Endotrakeal Spi. Balonlu No:7,5	4	45,60	Aspirasyon Torbası 2000 cc	23	94,58
İdrar Torbası 2000 cc	113	44,67	Vücut Bakım Seti (Ubb Kapsam Dışı)	2	94,08

Tablo 17’de SB tedavisinde progresyonsuz ve progresyonlu hasta gruplarında malzeme kullanımına ilişkin sıklık ve maliyet bulguları yer almaktadır. Progresyonsuz hasta grubuna ilişkin malzeme kullanım bulguları incelendiğinde, hemostatik kanama durd.(surgicel), bitkisel kanama durdurucu (toz) ve kan verme seti adlı malzemelerin en fazla yük oluşturdukları ve sırasıyla 1.120,00 TL, 663,04 TL ve 537,60 TL olarak gerçekleştiği görülmüştür. Sonuç olarak, progresyonsuz hasta grubunda toplam malzeme maliyeti 5.387,56 TL olarak gerçekleşmiştir. Progresyonlu hasta grubu açısından malzeme kullanım bulguları incelendiğinde, yara bakım vakum yıkamalı set toplama kabı, bitkisel kanama durdurucu (toz) ve hemostatik kanama durd. (surgicel) adlı malzemelerin en çok maliyet oluşturarak sırasıyla 5.174,40 TL, 2.652,16 TL ve 2.408,00 TL olarak gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, progresyonlu hasta grubunda toplam malzeme maliyeti 18.576,04 TL olarak gerçekleşmiştir. Ortaya çıkan bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, progresyonlu hasta grubunda ortaya çıkan malzeme maliyetinin progresyonsuz grup için ortaya çıkan maliyetlerin üç katından daha fazla olduğu, bu yönüyle ödeyici kurum açısından daha fazla yük oluşturduğu anlaşılmaktadır.

5.5. SİMÜLASYON BULGULARI

Markov model ve Monte Carlo simülasyonlarının çalıştırılabilmesi için karar verilen döngü uzunluğu için ayarlanmış geçiş olasılıkları, QALY değerleri ve maliyet bulgularına ihtiyaç duyulmaktadır. PB ve SB tedavi yöntemlerine ilişkin literatürden elde edilen geçiş olasılıkları aşağıda Tablo 18’de sunulmuştur.

Tablo 18. Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerine İlişkin Geçiş Olasılıkları

Pazopanib*	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm
Progresyonsuz	0,892	0,07	0,038
Progresyonlu	0	0,958	0,042
Ölüm	0	0	1
Sunitinib*	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm
Progresyonsuz	0,975	0,004	0,021
Progresyonlu	0	0,947	0,053
Ölüm	0	0	1
Sunitinib**	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm
Progresyonsuz	0,878	0,081	0,041
Progresyonlu	0	0,919	0,081
Ölüm	0	0	1

Kaynak: (*Nazha vd. (2018); **Purmonen vd. (2008)).

Tablo 18'de PB ve SB tedavilerine ilişkin literatürde yer alan farklı çalışmalardan elde edilen geçiş olasılıkları yer almaktadır. Sağlık durumları; progresyonsuz sağkalım, progresyonlu sağkalım ve ölüm durumu olarak kabul edilmiştir. Hastalar sadece bu üç sağlık durumundan yalnızca birinde olabilmektedir. Yani bir hasta her bir döngü sonunda ya progresyonsuz durumda, ya progresyonlu durumda ya da ölüm durumunda olabilmektedir. Anlaşıldığı üzere, progresyonlu durumdan progresyonsuz duruma geçişlere izin verilmemektedir. Bu nedenle söz konusu durumlar arasında geçiş olasılığı 0'dır. Diğer yandan, ölüm durumu, içerisinden çıkılmayacak ve diğer durumlara geçişin imkânsız olduğu emici durumu göstermektedir. Buna göre, PB tedavisinden 1 kişinin progresyonsuz durumda iken aynı durumda kalma olasılığı 0,892, progresyonlu duruma geçme olasılığı 0,07 ve ölme olasılığı ise 0,038 olarak kabul edilmiştir. Benzer biçimde, bir kişi progresyonlu durumda iken progresyonlu durumda kalma olasılığı 0,958 iken ölüm durumuna geçme olasılığı 0,042 olarak kabul edilmektedir. Ölüm durumundan diğer durumlara geçiş imkânsızdır. SB tedavisinde 1 kişinin progresyonsuz durumda iken progresyonsuz durumda kalma olasılığı 0,975, progresyon durumuna geçme olasılığı 0,004 ve ölüm durumuna geçme olasılığı ise 0,021 olarak gerçekleşmektedir. Diğer yandan, bir hastanın progresyonlu durumda iken progresyonlu durumda kalma olasılığı 0,947 ve ölüm durumuna geçme olasılığı ise 0,053'tür. Ölüm durumundan diğer durumlara geçiş imkânsız olup ölüm durumunda kalma olasılığı 1'dir. SB tedavisine ilişkin diğer çalışmadan (Purmonen vd. 2008) elde edilen geçiş olasılıkları incelendiğinde, progresyonsuz durumda iken aynı durumda kalma olasılığı 0,878, progresyonlu duruma geçme olasılığı 0,081 ve ölüm durumuna

geçme olasılığı ise 0,041 olarak kabul edilmektedir. İkinci döngüde, progresyonlu durumda iken aynı durumda kalma olasılığı 0,919 ve ölüm durumuna geçme olasılığı ise 0,081 olarak kabul edilmektedir. Bu değerler çerçevesinde oluşturulan Markov kohort ve Monte Carlo simülasyonuna ilişkin özet bulgular aşağıda detaylı olarak sunulmuştur. İlk aşama tamamlandıktan sonra elde edilen simülasyon bulgularının geçiş olasılıklarına göre ne düzeyde değişim gösterdiğinin değerlendirilmesi amacıyla SB tedavisine ilişkin farklı geçiş olasılıkları kullanılarak Markov kohort ve Monte Carlo simülasyonları tekrarlanarak bulgular elde edilmiştir. İlk aşamada olduğu üzere Markov kohort simülasyonlarında hastaların, homojen olduğu varsayılan hipotetik 1.000 hastadan oluştuğu kabul edilmiş, Monte Carlo simülasyonunda ise geçiş olasılıkları farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde yeniden üretilerek simülasyonlar yapılmıştır. Simülasyonların yapılabilmesi için bir aylık döngüler için belirlenen QALY değerleri ve maliyet bulguları aşağıda Tablo 19’da özetlenmiştir.

Tablo 19. Alternatif Tedavilerin (PB ve SB) Hasta Başı Ortalama QALY ve Maliyet Bulguları (Aylık)

Tedavi	Sağlık Durumu	QALY			Maliyet (TL)			
		İng.	Alm.	TKI	İlaç	Hizmet	Malzeme	Toplam
Pazopanib	Progresyonsuz	0,84	0,86	7.689,00	556,63	1.573,50	269,76	10.088,89
	Progresyonlu	0,40	0,42	7.689,00	853,98	2.127,17	681,20	11.351,35
Sunitinib	Progresyonsuz	0,68	0,70	7.330,69	639,88	2.094,24	175,92	10.240,73
	Progresyonlu	0,41	0,45	7.352,28	915,17	2.568,34	436,42	11.272,20

Tablo 19, PB ve SB tedavilerine ilişkin bir aylık döngü uzunluğu için kullanılacak QALY değerleri ve maliyet bulgularına ilişkin ortalama değerleri göstermektedir. QALY ağırlıkları Türkiye için üretilmediği için İngiltere ve Almanya’nın katsayıları kullanılarak ortalama QALY değerleri elde edilmiştir. QALY değerleri incelendiğinde, progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastaların değerlerinin progresyonlu durumda bulunan hastalara göre daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgu her iki tedavi için de geçerli olmaktadır. Örnek olarak, PB tedavisini alan progresyonsuz bir hastanın QALY değeri İngiltere’ye göre 0,84 iken Almanya’ya göre ise 0,86 olarak elde edilmiştir. Benzer biçimde PB tedavisini alan progresyonlu bir hastanın QALY değeri İngiltere için 0,40 iken Almanya için ise 0,42 olarak belirlenmiştir. SB tedavisine ilişkin QALY değerleri incelendiğinde, progresyonsuz durumda bulunan hastaların QALY değerleri İngiltere ve Almanya için sırasıyla 0,68 ve 0,70; progresyonlu durumda

bulunan hastalar için ise 0,41 ve 0,45 olarak belirlenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, SB tedavisini alan hastaların ortalama QALY değerlerinin PB tedavisini alan hastaların QALY değerlerine göre düşük olduğu anlaşılmaktadır. Bu bulgu, literatürde yer alan bulgular ile paralellik göstermektedir (Purmonen vd. 2008; Nazha vd. 2018). Literatürde yer alan bulgular, benzer biçimde PB tedavisi ile SB tedavisine göre daha fazla QALY elde edildiğini ortaya koymuştur. Kemoterapi maliyetleri incelendiğinde, PB tedavisinin bir aylık ortalama maliyetinin progresyonsuz ve progresyonlu sağkalım durumları için 7.689 TL olarak gerçekleştiği görülmekte iken SB tedavisinde ise progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastalar için 7.330,69 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastalar için ise 7.352,28 olarak belirlenmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, PB tedavisinin aylık ortalama maliyetinin SB tedavisine göre daha yüksek olduğu değerlendirilebilir. İlaç, hizmet ve malzeme maliyetlerine ilişkin bulgular incelendiğinde, hizmet kullanımına ilişkin ortalama maliyetlerin, ilaç ve malzeme kullanım maliyetlerine göre daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. PB ve SB tedavilerinde sağlık durumları için aylık toplam ortalama maliyetlerin elde edilmesi için kemoterapi ve kaynak kullanımına ilişkin maliyetlerin toplanması gerekmektedir. Bu nedenle, toplam maliyet sütununda her bir tedavideki her bir sağlık durumu için modele iliştilerecek aylık ortalama toplam maliyetler yer almaktadır. Buna göre, PB tedavisinde progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan bir hastanın aylık ortalama maliyeti 10.088,89 TL, progresyonlu sağkalım durumunda bulunan bir hastanın aylık ortalama maliyeti 11.351,35 TL olarak bulunmuştur. SB tedavisinde progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan bir hastanın aylık ortalama maliyeti 10.240,73 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan bir hastanın aylık ortalama maliyeti ise 11.272,20 TL olarak belirlenmiştir. Markov model ve Monte Carlo simülasyon süreçlerinde her iki tedavi için belirlenen ortalama değerler esas alınarak maliyet-etkililik analizi için gerekli ilave maliyet ve ilave etkililik değerlerinin elde edilmesi için simülasyonlar yapılmıştır. Çalışmanın izleyen bölümünde Markov kohort ve Monte Carlo simülasyonlarına ilişkin bulgular yer almaktadır.

5.5.1. Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları

PB ve SB tedavileri için Nazha vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan temel Markov kohort simülasyonuna ilişkin özetleyici bulgular aşağıda sunulmuştur.

5.5.1.1. Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları

PB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan temel Markov kohort simülasyon bulguları aşağıda Tablo 20'de yer almaktadır.

Tablo 20. Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet
1	0,08	0,08	0,07	0,07	9.793,88	9.793,88
2	0,16	0,16	0,13	0,13	19.291,25	19.291,25
3	0,23	0,23	0,19	0,19	28.492,15	28.492,15
4	0,30	0,30	0,24	0,24	37.397,98	37.397,98
5	0,37	0,37	0,29	0,29	46.011,25	46.011,25
.
.
.
175	1,97	2,07	1,13	1,17	258.351,36	270.897,13
176	1,97	2,07	1,13	1,17	258.357,69	270.906,69
177	1,97	2,07	1,13	1,17	258.363,74	270.915,86
178	1,97	2,07	1,13	1,17	258.369,55	270.924,63
179	1,97	2,07	1,13	1,17	258.375,11	270.933,04

Tablo 20, PB tedavisini alan hipotetik 1.000 hasta kohortuna ilişkin 179 aylık simülasyon bulgularını göstermektedir. Yaşam boyu verilerine göre, PB tedavisi ile elde edilen kümülatif sağkalım 1,97 yıl, kümülatif indirgenmiş sağkalım ise 2,07 yıl olmaktadır. Yaşam kalitesi bulguları incelendiğinde, PB tedavisini alan hastaların elde ettiği QALY kümülatif olarak 1,13 olarak elde edilirken kümülatif indirgenmiş QALY ise 1,17 yıl olarak saptanmıştır. Yaşam boyu maliyetlerine ilişkin bulgular, PB tedavisi için katlanması gerekli maliyetlerin 258.375,11 TL olduğu, indirgenmiş maliyetlerin ise 270.933,04 olduğunu göstermiştir.

5.5.1.2. Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları

SB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan temel Markov kohort simülasyon bulguları aşağıda Tablo 21'de özetlenmiştir.

Tablo 21. Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Markov Kohort Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,06	0,06	10.029,80	10.029,80
2	0,16	0,16	0,11	0,11	19.851,56	19.851,56
3	0,24	0,24	0,17	0,17	29.468,20	29.468,20
4	0,32	0,32	0,22	0,22	38.882,73	38.882,73
5	0,39	0,39	0,27	0,27	48.098,15	48.098,15
.
.
.
302	3,50	3,83	2,39	2,61	433.196,85	474.604,42
303	3,50	3,83	2,39	2,61	433.202,37	474.615,98
304	3,50	3,83	2,39	2,61	433.207,75	474.627,25
305	3,50	3,83	2,39	2,61	433.213,00	474.638,25
306	3,50	3,83	2,39	2,61	433.218,12	474.648,96

Tablo 21, SB tedavisini alan hipotetik 1.000 hasta kohortuna ilişkin simülasyon bulgularını göstermektedir. Bulgulara göre, SB tedavisi ile elde edilen kümülatif sağkalım 3,50 yıl, kümülatif indirgenmiş sağkalım 3,83 yıl, elde edilen kümülatif QALY 2,39, elde edilen kümülatif indirgenmiş QALY'nin ise 2,61 olduğu anlaşılmıştır. Diğer yandan, SB tedavisi için ortaya çıkan yaşam boyu maliyetin 433.218,12 TL olduğu, indirgenmiş maliyetlerin ise 474.648,96 TL olduğu saptanmıştır.

Purmonen vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada PB tedavisi için geçiş olasılıkları bulunmazken, SB tedavisi için geçiş olasılıkları yer almaktadır. Bu nedenle alternatif olarak yapılan simülasyonlar SB tedavisine yöneliktir. Purmonen vd. (2008) çalışmasında ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan SB tedavisine ilişkin alternatif Markov kohort simülasyon bulguları aşağıda Tablo 22'de yer almaktadır.

Tablo 22. Sunitinib Tedavisine İlişkin Alternatif Markov Kohort Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,05	0,05	9.904,41	9.904,41
2	0,16	0,16	0,10	0,10	19.439,57	19.439,57
3	0,23	0,23	0,15	0,15	28.582,57	28.582,57
4	0,30	0,30	0,20	0,20	37.318,78	37.318,78
5	0,36	0,36	0,24	0,24	45.640,44	45.640,44
.
.
.
94	1,28	1,31	0,73	0,74	166.005,19	169.677,46
95	1,28	1,31	0,73	0,74	166.012,43	169.686,36

Tablo 22. Sunitinib Tedavisine İlişkin Alternatif Markov Kohort Simülasyon Bulguları (*devamı*)

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
96	1,28	1,31	0,73	0,74	166.019,08	169.694,55
97	1,28	1,31	0,73	0,74	166.025,20	169.702,29
98	1,28	1,31	0,73	0,74	166.030,82	169.709,42

Tablo 22, SB tedavisini alan hipotetik 1.000 hasta kohortuna ilişkin simülasyon bulgularını göstermektedir. Bulgulara göre, SB tedavisi ile elde edilen kümülatif sağkalım 1,28 yıl, kümülatif indirgenmiş sağkalım 1,31 yıl, elde edilen kümülatif QALY 0,73 yıl, elde edilen kümülatif indirgenmiş QALY'nin ise 0,74 yıl olduğu anlaşılmıştır. Diğer yandan, SB tedavisi için ortaya çıkan yaşam boyu maliyetin 166.030,82 TL olduğu, indirgenmiş maliyetlerin ise 169.709,42 TL olduğu saptanmıştır.

5.5.1.3. Pazopanib Tedavisine İlişkin Temel Monte Carlo Simülasyon Bulguları

PB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak normal dağılım ile üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 23'te özetlenmiştir.

Tablo 23. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,07	0,07	9.793,90	9.793,90
2	0,16	0,16	0,13	0,13	19.291,28	19.291,28
3	0,23	0,23	0,19	0,19	28.492,16	28.492,16
4	0,30	0,30	0,24	0,24	37.397,91	37.397,91
5	0,37	0,37	0,29	0,29	46.011,07	46.011,07
.
.
.
175	1,97	2,07	1,13	1,17	258.237,13	270.767,82
176	1,97	2,07	1,13	1,17	258.243,43	270.777,34
177	1,97	2,07	1,13	1,17	258.249,46	270.786,46
178	1,97	2,07	1,13	1,17	258.255,23	270.795,19
179	1,97	2,07	1,13	1,17	258.260,76	270.803,56

PB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak ki-kare dağılımı ile üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 24'te sunulmuştur.

Tablo 24. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-kare Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,07	0,07	9.872,96	9.872,96
2	0,16	0,16	0,13	0,13	19.519,57	19.519,57
3	0,23	0,23	0,19	0,19	28.931,73	28.931,73
4	0,31	0,31	0,24	0,24	38.103,41	38.103,41
5	0,38	0,38	0,29	0,29	47.030,38	47.030,38
.
.
.
185	2,19	2,30	1,25	1,30	287.154,78	302.279,07
186	2,19	2,30	1,25	1,30	287.161,05	302.288,85
187	2,19	2,30	1,25	1,30	287.167,08	302.298,23
188	2,19	2,30	1,25	1,30	287.172,85	302.307,23
189	2,19	2,30	1,25	1,30	287.178,40	302.315,87

PB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak poisson dağılımı kullanılarak üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 25'te sunulmuştur.

Tablo 25. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,07	0,07	9.877,40	9.877,40
2	0,16	0,16	0,13	0,13	19.532,75	19.532,75
3	0,24	0,24	0,19	0,19	28.957,81	28.957,81
4	0,31	0,31	0,24	0,24	38.146,35	38.146,35
5	0,38	0,38	0,29	0,29	47.093,96	47.093,96
.
.
.
187	2,22	2,34	1,26	1,32	290.997,28	306.578,87
188	2,22	2,34	1,26	1,32	291.003,66	306.588,81
189	2,22	2,34	1,26	1,32	291.009,79	306.598,35
190	2,22	2,34	1,26	1,32	291.015,67	306.607,52
191	2,22	2,34	1,26	1,32	291.021,32	306.616,32

Genel olarak değerlendirildiğinde, PB tedavisine ilişkin temel simülasyon bulgularının birbirinden farklılık gösterdiği anlaşılmaktadır. Nazha vd. (2018) çalışmasında ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan Monte Carlo simülasyon bulguları, PB tedavisi ile elde edilen QALY ve maliyet bulgularının simülasyon sürecinde yararlanılan dağılımlara göre önemli ölçüde değişim gösterdiğini ortaya koymuştur.

5.5.1.4. Sunitinib Tedavisine İlişkin Temel Monte Carlo Simülasyon Bulguları

SB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak normal dağılım ile üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 26'da yer almaktadır.

Tablo 26. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,06	0,06	10.029,73	10.029,73
2	0,16	0,16	0,11	0,11	19.851,34	19.851,34
3	0,24	0,24	0,17	0,17	29.467,77	29.467,77
4	0,32	0,32	0,22	0,22	38.882,02	38.882,02
5	0,39	0,39	0,27	0,27	48.097,10	48.097,10
.
.
.
302	3,50	3,83	2,39	2,61	433.024,80	474.394,16
303	3,50	3,83	2,39	2,61	433.030,31	474.405,69
304	3,50	3,83	2,39	2,61	433.035,67	474.416,92
305	3,50	3,83	2,39	2,61	433.040,90	474.427,87
306	3,50	3,83	2,39	2,61	433.046,01	474.438,55

SB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak ki-kare dağılımı ile üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 27'de yer almaktadır.

Tablo 27. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
1	0,08	0,08	0,06	0,06	10.038,58	10.038,58
2	0,16	0,16	0,11	0,11	19.877,62	19.877,62
3	0,24	0,24	0,17	0,17	29.519,77	29.519,77

Tablo 27. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları (devamı)

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet (TL)	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet (TL)
4	0,32	0,32	0,22	0,22	38.967,72	38.967,72
5	0,39	0,39	0,27	0,27	48.224,22	48.224,22
.
.
.
313	3,64	4,00	2,48	2,72	450.474,64	495.562,01
314	3,64	4,00	2,48	2,72	450.480,15	495.573,89
315	3,64	4,00	2,48	2,72	450.485,52	495.585,48
316	3,64	4,00	2,48	2,72	450.490,77	495.596,79
317	3,64	4,00	2,48	2,72	450.495,88	495.607,82

SB tedavisi için Nazha vd. (2018) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak poisson dağılım ile üretilen temel Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 28'de sunulmuştur.

Tablo 28. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Temel Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet
1	0,08	0,08	0,06	0,06	10.040,17	10.040,17
2	0,16	0,16	0,11	0,11	19.882,35	19.882,35
3	0,24	0,24	0,17	0,17	29.529,13	29.529,13
4	0,32	0,32	0,22	0,22	38.983,18	38.983,18
5	0,39	0,39	0,27	0,27	48.247,18	48.247,18
.
.
.
315	3,67	4,04	2,50	2,74	454.017,41	499.898,12
316	3,67	4,04	2,50	2,74	454.022,97	499.910,12
317	3,67	4,04	2,50	2,74	454.028,40	499.921,82
318	3,67	4,04	2,50	2,75	454.033,70	499.933,25
319	3,67	4,04	2,50	2,75	454.038,87	499.944,40

SB tedavisi için Purmonen vd. (2008) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak normal dağılım ile üretilen alternatif Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 29'da yer almaktadır.

Tablo 29. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet
1	0,08	0,08	0,05	0,05	9.904,41	9.904,41
2	0,16	0,16	0,10	0,10	19.439,57	19.439,57
3	0,23	0,23	0,15	0,15	28.582,58	28.582,58
4	0,30	0,30	0,20	0,20	37.318,82	37.318,82
5	0,36	0,36	0,24	0,24	45.640,51	45.640,51
.
.
.
94	1,28	1,31	0,73	0,74	166.010,54	169.683,15
95	1,28	1,31	0,73	0,74	166.017,79	169.692,05
96	1,28	1,31	0,73	0,74	166.024,44	169.700,24
97	1,28	1,31	0,73	0,74	166.030,56	169.707,99
98	1,28	1,31	0,73	0,74	166.036,18	169.715,11

SB tedavisi için Purmonen vd. (2008) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak ki-kare dağılımı ile üretilen alternatif Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 30'da yer almaktadır.

Tablo 30. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-kare Dağılımı ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet
1	0,08	0,08	0,05	0,05	9.915,44	9.915,44
2	0,16	0,16	0,10	0,10	19.472,13	19.472,13
3	0,23	0,23	0,14	0,14	28.646,43	28.646,43
4	0,30	0,30	0,17	0,17	37.422,90	37.422,90
5	0,36	0,36	0,21	0,21	45.792,87	45.792,87
.
.
.
96	1,30	1,33	0,43	0,43	168.865,59	173.026,80
97	1,30	1,33	0,43	0,43	168.872,35	173.035,36
98	1,30	1,33	0,43	0,43	168.878,57	173.043,47
99	1,30	1,33	0,43	0,43	168.884,29	173.050,94
100	1,30	1,33	0,43	0,43	168.889,56	173.057,81

SB tedavisi için Purmonen vd. (2008) tarafından yürütülen çalışmada ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak poisson dağılımı ile üretilen alternatif Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda Tablo 31'de yer almaktadır.

Tablo 31. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Alternatif Simülasyon Bulguları

Döngü (Ay)	Kümülatif Sağkalım	Kümülatif İndirgenmiş Sağkalım	Kümülatif QALY	Kümülatif İndirgenmiş QALY	Kümülatif Maliyet	Kümülatif İndirgenmiş Maliyet
1	0,08	0,08	0,05	0,05	9.913,85	9.913,85
2	0,16	0,16	0,10	0,10	19.467,92	19.467,92
3	0,23	0,23	0,14	0,14	28.639,03	28.639,03
4	0,30	0,30	0,17	0,17	37.412,08	37.412,08
5	0,36	0,36	0,21	0,21	45.778,66	45.778,66
.
.
.
96	1,31	1,33	0,43	0,44	168.975,26	172.802,58
97	1,31	1,33	0,43	0,44	168.982,12	172.811,26
98	1,31	1,33	0,43	0,44	168.988,42	172.819,24
99	1,31	1,33	0,43	0,44	168.994,22	172.826,59
100	1,31	1,33	0,43	0,44	168.999,56	172.833,36

Genel olarak değerlendirildiğinde, Nazha vd. (2018) çalışmasında ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen simülasyon bulguları, SB tedavisi ile daha fazla QALY ve daha fazla maliyet yükü elde edildiğini ortaya koyarken; Purmonen vd. (2008) çalışmasında ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen simülasyon bulguları ise SB tedavisi için daha az QALY ve daha az maliyet yükünün ortaya çıktığını göstermiştir.

5.6. MALİYET-ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI

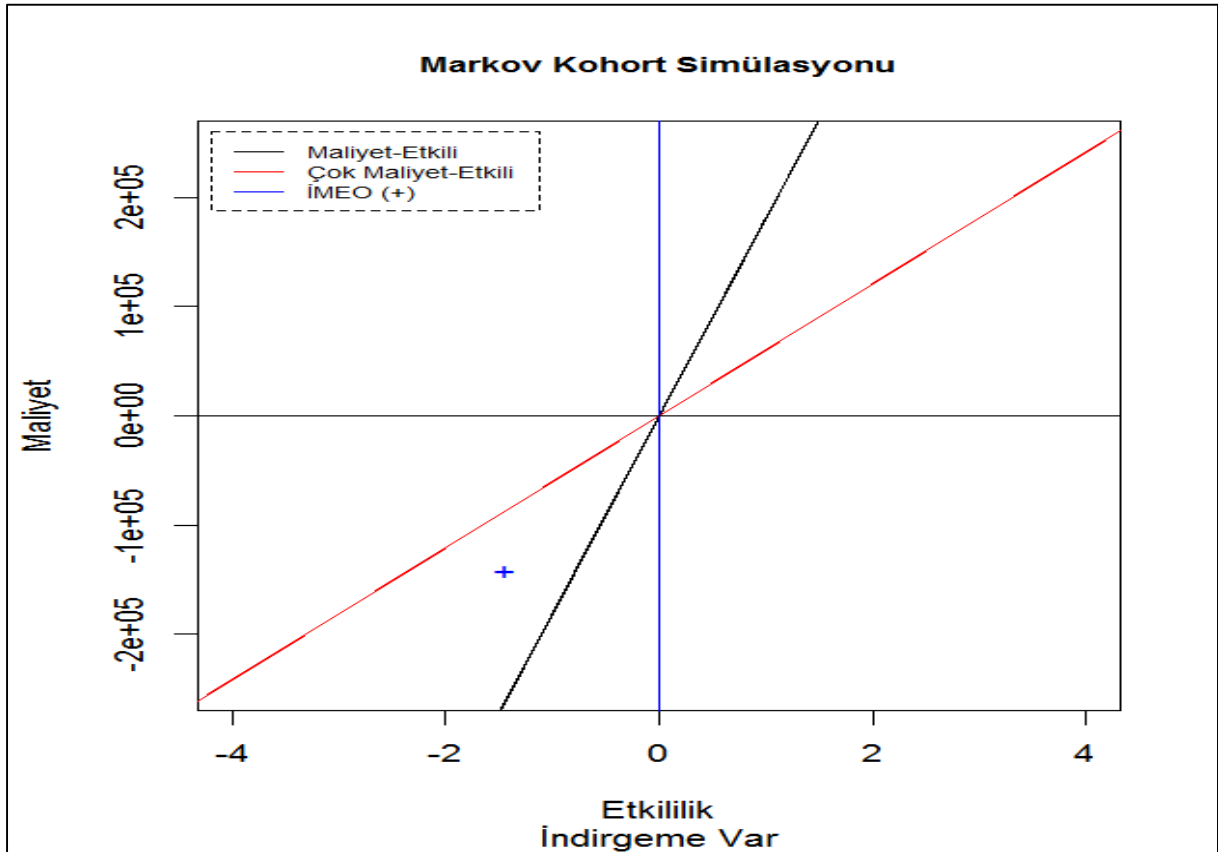
5.6.1. Temel Markov Model Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Temel Markov kohort simülasyonuna ilişkin elde edilen maliyet-etkililik analizine ilişkin bulgular aşağıda sunulmuştur. Söz konusu bulguların sunulmasından sonra elde edilen bulgular maliyet-etkililik düzlemine aktararak sonuçlar ortaya konmuştur. İndirgeme yapılarak elde edilen bulgular aşağıda Tablo 32'de yer almaktadır.

Tablo 32. Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerine İlişkin Temel Maliyet-Etkililik Bulguları

Tedavi/Bulgu	Toplam Maliyet	Yaşam Yılı	QALY	İlave Maliyet	İlave Yaşam Yılı	İlave Etkililik/İlave QALY	İlave Yaşam Yılı Başına İMEO	İlave QALY Başına İMEO
Pazopanib	270.933,04	2,07	1,17	-203.715,92	-1,77	-1,44	115.275,40	141.670,41
Sunitinib	474.648,96	3,83	2,61					

Tablo 32’de yer alan bulgulara göre, PB tedavisi için indirgenmiş toplam maliyet 270.933,04 TL iken, SB tedavisi için indirgenmiş toplam maliyet 474.648,96 TL olarak bulunmuştur. İlave sağkalım ve etkililik bulguları, PB tedavisi ile 2,07, SB tedavisi ile 3,83 yaşam yılı; PB tedavisi ile 1,17 ve SB tedavisi ile 2,61 QALY elde edildiğini göstermiştir. İlave maliyet ve etkililik bulguları, PB tedavisi için 203.715,92 TL daha az maliyete katlanıldığını, 1,44 daha az QALY elde edildiğini ortaya koymuştur. İndirgenmiş değerler kullanılarak elde edilen bulgulara göre, İMEO 141.670,41 TL olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, İEBK tedavisinde PB için ilave her 1 QALY için 141.670,41 TL maliyete katlanması gerektiği saptanmıştır. Nazha vd. (2018) çalışmasında ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak oluşturulan temel Markov kohort simülasyonu ile indirgeme yapılarak elde edilen bulgular aşağıda Şekil 8’de yer alan maliyet-etkililik düzleminde gösterilmiştir



Şekil 8. Temel Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Düzlemi

Şekil 8’e göre, İEBK hastalığının tedavisinde PB tedavi yöntemi maliyet-etkili olarak bulunmamıştır. İndirgeme yapılarak elde edilen bulgular, İMEO değerinin düzlemde

kabul bölgesine denk gelmediğini, dolayısıyla da hastalığın tedavisinde söz konusu tedavi yönteminin maliyet-etkili olmadığını göstermiştir.

5.6.2. Temel Monte Carlo Modeli Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Temel Monte Carlo simülasyonuna ilişkin maliyet-etkililik analizi bulguları aşağıda sunulmuştur.

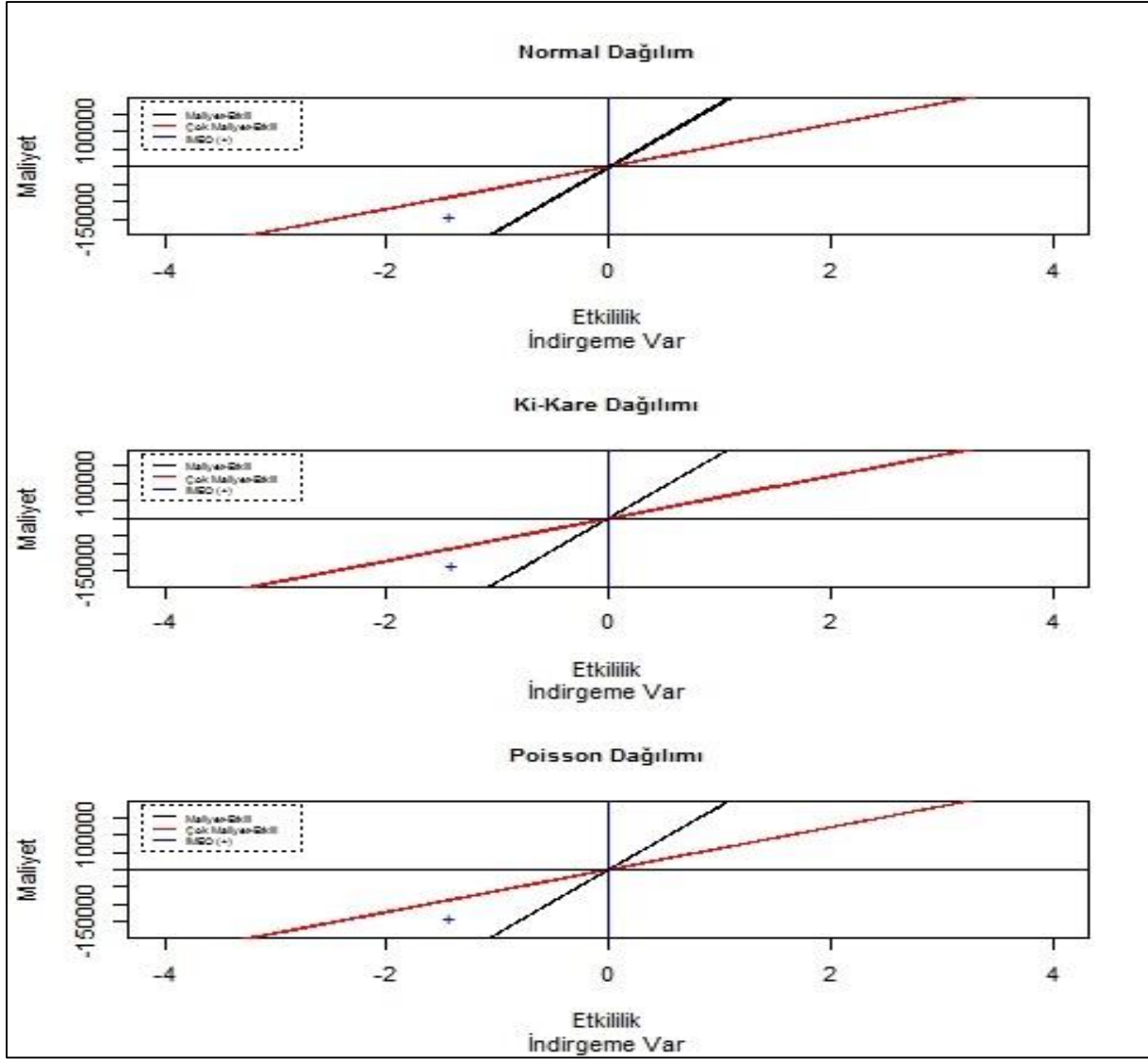
5.6.2.1. Temel Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Temel Monte Carlo simülasyonları çerçevesinde değerlendirilen kuramsal dağılımlar ile elde edilen temel maliyet-etkililik analiz bulguları aşağıda Tablo 33'te sunulmuştur.

Tablo 33. Temel Monte Carlo Simülasyonu Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Tedavi/Bulgu	Toplam Maliyet	Yaşam Yılı	QALY	İlave Maliyet	İlave Yaşam Yılı	İlave Etkililik/İlave QALY	İlave Yaşam Yılı Başına İMEO	İlave QALY Başına İMEO
Normal Dağılımına İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	270.803,56	2,07	1,17	-203.634,99	-1,77	-1,44	115.280,44	141.698,32
<i>Sunitinib</i>	474.438,55	3,83	2,61					
Ki-Kare Dağılımına İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	302.315,87	2,30	1,30	-193.291,95	-1,70	-1,42	113.872,38	136.049,15
<i>Sunitinib</i>	495.607,82	4,00	2,72					
Poisson Dağılımına İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	306.616,32	2,34	1,32	-193.328,08	-1,70	-1,43	12.000,00	135.260,87
<i>Sunitinib</i>	499.944,40	4,04	2,75					

Temel maliyet-etkililik analiz sonuçları aşağıda Şekil 9'da yer alan maliyet-etkililik düzlemlerinde gösterilmiştir.



Şekil 9. Temel Monte Carlo Simülasyonu İle Üretilen Maliyet-Etkililik Analizi Bulgularına İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 9'da kuramsal dağılımlarla üretilen temel Monte Carlo simülasyonlarına ilişkin maliyet-etkililik analizi bulguları yer almaktadır. Maliyet-etkililik düzleminde yer alan bulgular, İMEO değerinin düzlemin kabul bölgesinde yer almadığını, dolayısıyla da PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını göstermiştir. Sonuç olarak, temel Monte Carlo simülasyon bulguları, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavi yönteminin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını ortaya koymuştur. Farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen alternatif Markov model ve Monte Carlo simülasyon bulguları aşağıda sunulmuştur.

5.6.2.2. Alternatif Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Temel simülasyonlara alternatif olarak Purmonen vd. (2008) tarafından ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan alternatif Markov Kohort ve Monte Carlo simülasyonuna ilişkin maliyet-etkililik analizi bulguları aşağıda sunulmuştur.

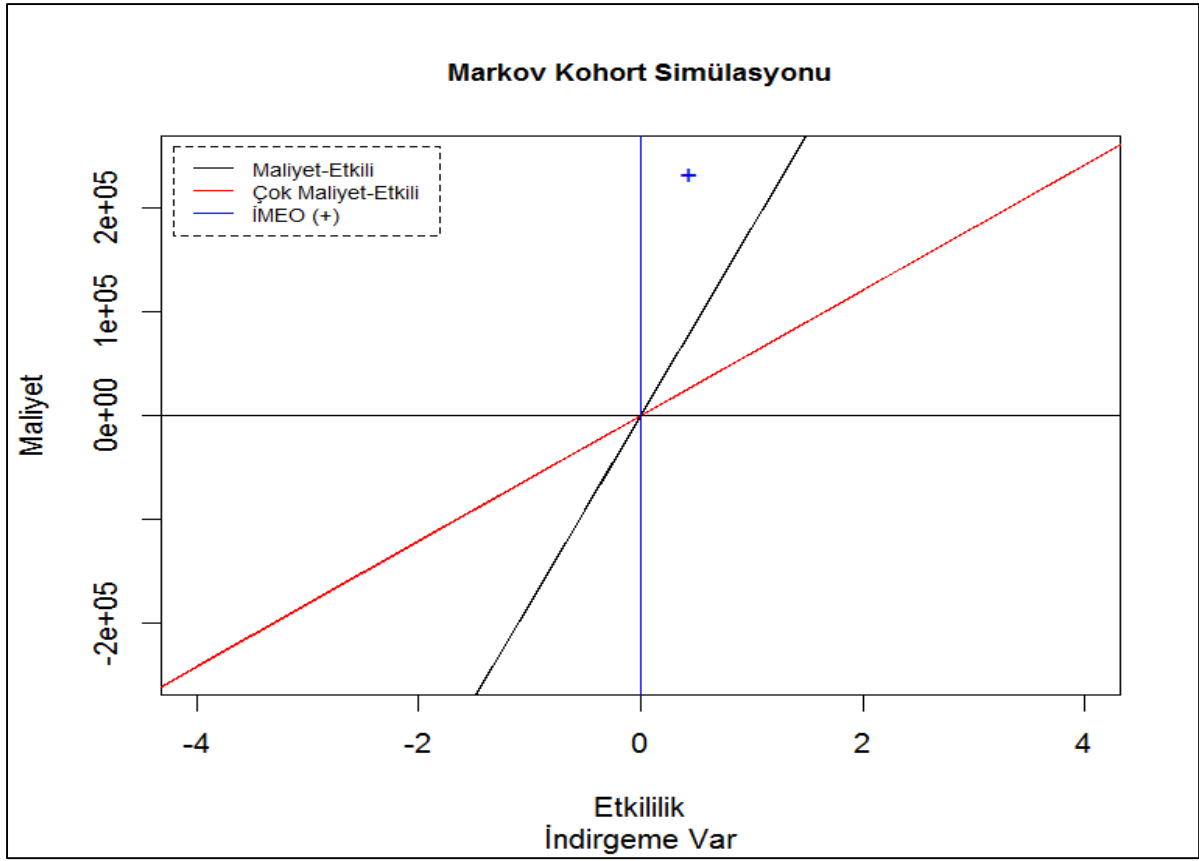
5.6.2.2.1. Alternatif Markov Kohort Simülasyon Bulguları

Alternatif geçiş olasılığına dayanan Markov kohorttan elde edilen veriler ile hesaplanan maliyet-etkililik analizi bulguları Tablo 34'te sunulmaktadır.

Tablo 34. Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Alternatif Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Tedavi/Bulgu	Toplam Maliyet	Yaşam Yılı	QALY	İlave Maliyet	İlave Yaşam Yılı	İlave Etkililik/İlave QALY	İlave Yaşam Yılı Başına İMEO	İlave QALY Başına İMEO
Pazopanib	270.933,04	2,07	1,17	101.223,63	0,76	0,43	133.826,59	233.661,84
Sunitinib	169.709,42	1,31	0,74					

Markov kohort simülasyonuna ilişkin alternatif maliyet-etkililik analiz sonuçları Şekil 10'da yer alan maliyet-etkililik düzlemlerinde gösterilmektedir.



Şekil 10. Alternatif Markov Kohort Simülasyonuna İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi

Şekil 10'da yer alan indirgenmiş maliyet-etkililik analizi bulguları, İMEO değerinin düzlemin sağ üst bölgesinde ancak maliyet-etkililik eşliğinin üzerinde yer aldığını göstermiştir. Maliyet-etkililik analizinde İMEO değerinin GSYİH'nin 1-3 katı kadar olması maliyet-etkili olarak kabul edilirken eşik değerin üzerinde yer alan İMEO değeri söz konusu olduğunda, söz konusu sağlık teknolojisinin maliyet-etkili olmadığı kabul edilmektedir. Buna göre, elde edilen İMEO, eşik değerin üzerinde yer aldığı için PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığı kabul edilmektedir. Bir başka anlatımla, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisi SB tedavisine göre maliyet-etkili değildir.

5.6.2.2.2. Alternatif Monte Carlo Simülasyon Bulguları

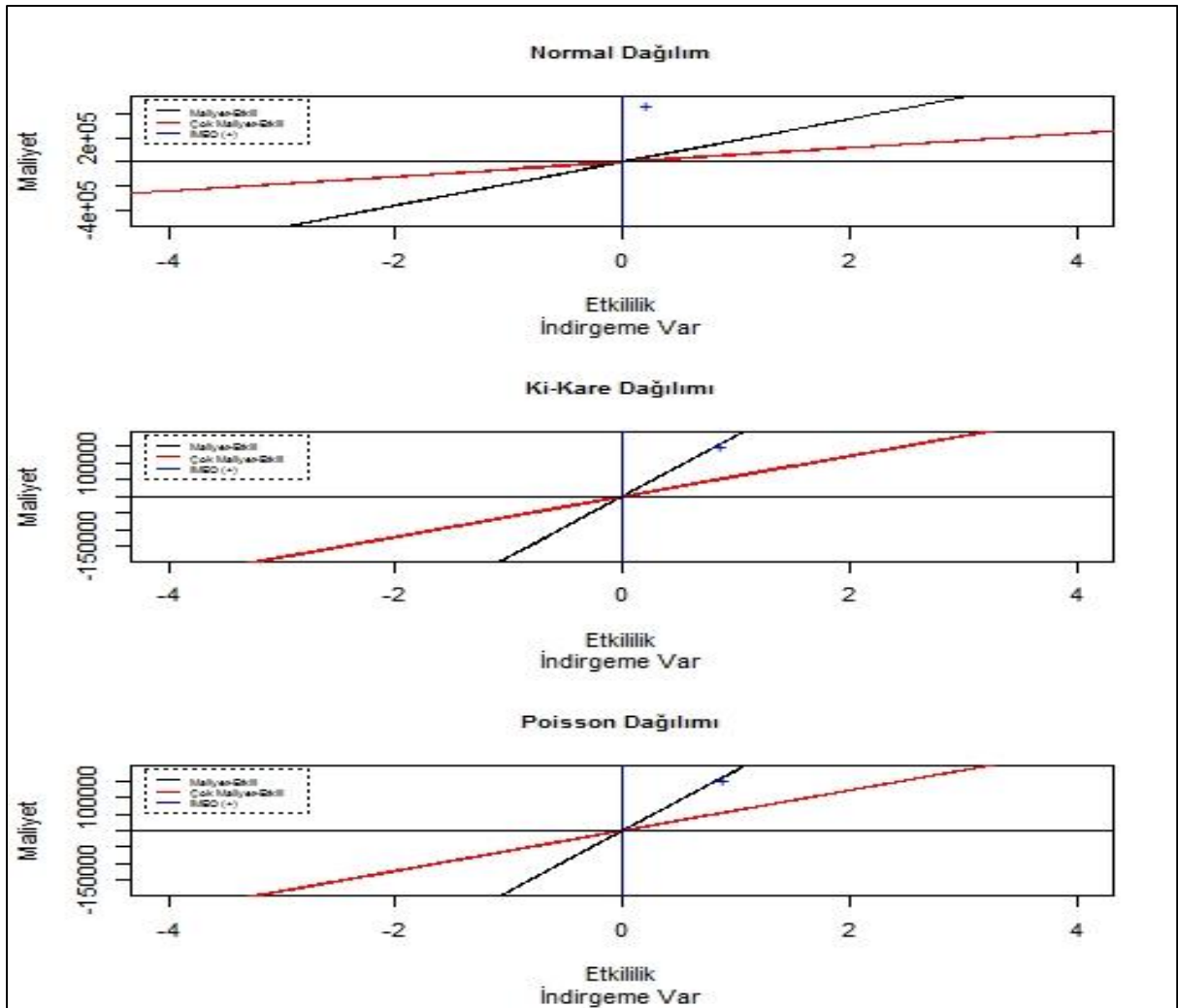
Monte Carlo simülasyonuna ilişkin Purmonen vd. (2008) tarafından ortaya konan geçiş olasılıkları kullanılarak yapılan alternatif maliyet-etkililik analizi bulguları aşağıda Tablo 35'te sunulmuştur.

Tablo 35. Alternatif Monte Carlo Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları

Tedavi/Bulgu	Toplam Maliyet	Yaşam Yılı	QALY	İlave Maliyet	İlave Yaşam Yılı	İlave Etkililik/İlave QALY	İlave Yaşam Yılı Başına İMEO	İlave QALY Başına İMEO
Normal Dağılıma İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	270.803,56	1,51	0,95	101.088,45	0,20	0,21	493.813,23	478.169,55
<i>Sunitinib</i>	169.715,11	1,31	0,74					
Ki-Kare Dağılımına İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	302.315,87	1,51	1,30	129.258,06	0,18	0,87	712.202,44	149.280,64
<i>Sunitinib</i>	173.057,81	1,33	0,43					
Poisson Dağılımına İlişkin Maliyet-Etkililik Analizi Bulguları								
<i>Pazopanib</i>	306.616,32	2,34	1,32	133.782,96	1,00	0,88	133.602,11	152.030,43
<i>Sunitinib</i>	172.833,36	1,33	0,44					

Şekil 11'de yer alan alternatif Monte Carlo simülasyonuna ilişkin maliyet-etkililik analizi bulgularına göre, farklı geçiş olasılıkları kullanılarak farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde elde edilen maliyet-etkililik analizi bulguları birbirinden farklılık göstermektedir. Bir başka anlatımla, elde edilen İMEO değerleri farklı kuramsal dağılımlar kullanıldığında düzlemin farklı bölgelerinde yer almaktadır. Buna göre, normal dağılım ile üretilen bulgular, İMEO değeri maliyet-etkililik eşliğinin üzerinde yer

aldığından PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını; ki-kare dağılımı, IMEO değeri maliyet-etkililik eşliğinin üzerinde yer aldığından PB tedavisinin maliyet-etkili olduğunu; benzer biçimde poisson dağılımı, IMEO değeri maliyet-etkililik eşliğinin üzerinde yer aldığından PB tedavisinin maliyet-etkili olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, alternatif Monte Carlo simülasyon analizi ile elde edilen maliyet-etkililik analizi bulguları, normal dağılım için PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını; ki-kare ve poisson dağılımları için ise PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olduğunu ortaya koymuştur.



Şekil 11. Alternatif Monte Carlo Simülasyonlarına İlişkin Maliyet-Etkililik Düzlemi

Tablo 39'da duyarlılık analizine ilişkin bulgular yer almaktadır. Duyarlılık analizinde, maliyet, indirgeme, ağırlıklar ve QALY değerlerinde yapılan değişimlerin IMEO üzerindeki etkisi incelenmiştir. IMEO, farklı parametreler kullanılarak üretilen kompozit bir gösterge olduğundan parametrelerde yaşanan belirsizliğin minimize edilmesi,

parametrelerdeki değişimin IMEO üzerindeki etkisinin incelenmesi önem arz etmektedir. Tablo 39'da yer alan bulgulara göre, parametrelerde yapılan değişimin IMEO üzerinde etkili olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum özellikle farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen alternatif simülasyon bulgularında daha açık bir biçimde görülebilmekte olup IMEO değerinin geçiş olasılıklarında yapılan değişime duyarlı olduğunu ortaya koymuştur. Duyarlılık analizi tablosunda yer alan temel ve alternatif simülasyon bulguları incelendiğinde, alternatif simülasyon bulguları kısmında yer alan IMEO değerlerinin daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Temel simülasyonlarda gerek Markov kohort gerekse de Monte Carlo simülasyonları ile üretilen IMEO değerleri birbirine yakın iken alternatif simülasyon bulgularında yer alan duyarlılık analizi bulguları, kullanılan yöntem ve dağılıma göre farklı IMEO değerleri elde edildiğini göstermiştir. Örnek olarak, alternatif simülasyon bulgularında, maliyetler %10 azaltığında Markov kohort için elde edilen IMEO değeri 210.295,66 TL olarak elde edilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, yapılan duyarlılık analizi ile parametrelerde yapılan değişimin IMEO üzerinde etkili olduğu ancak maliyet-etkililik sonuçlarını değiştirmedeği anlaşılmıştır. Temel Markov kohort ve Monte Carlo simülasyonları için yapılan duyarlılık analizi bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını gösterirken; alternatif Monte Carlo simülasyon bulguları için yapılan duyarlılık analizi bulguları ise normal dağılım için PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını, ki-kare ve poisson dağılımları için ise İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin maliyet-etkili olduğunu, bu yönüyle alternatifini domine ettiği anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, IMEO değeri, kullanılan parametreler içerisinde en çok geçiş olasılıklarına duyarlılık göstermektedir ancak ortaya çıkan bu durum tedavilere ilişkin maliyet-etkililik bulgularını değiştirmemektedir. Temel simülasyonlar için yapılan duyarlılık analizi bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını; alternatif simülasyonlar için yapılan duyarlılık analizi bulguları ise PB tedavisinin yalnızca ki-kare ve poisson dağılımlarının kullanıldığı senaryoda maliyet-etkili olduğunu ortaya koymuştur.

5.7. DUYARLILIK ANALİZİ BULGULARI

Duyarlılık analizine ilişkin bulgular aşağıda Tablo 36'da ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 36. Duyarlılık Analizine İlişkin Bulgular

		İMEÖ							
		Markov Kohort		Normal Dağılım		Ki-Kare Dağılımı		Poisson Dağılımı	
	Parametreler/Bulgular	İndirgeme Yok	İndirgeme Var	İndirgeme Yok	İndirgeme Var	İndirgeme Yok	İndirgeme Var	İndirgeme Yok	İndirgeme Var
Temel Simülasyon	Maliyetler %10 azaltığında	125.336,63	127.503,37	125.363,08	127.528,49	119.704,56	122.444,24	118.927,75	121.734,78
	Maliyetler %20 azaltığında	111.410,34	113.336,33	111.433,85	113.358,66	106.404,05	108.839,32	105.713,56	108.208,70
	İndirgeme %3,5 olarak alındığında	139.262,92	142.089,89	139.292,32	142.117,53	133.005,07	136.576,93	132.141,95	135.801,73
	İndirgeme %5 olarak alındığında	139.262,92	143.379,57	139.292,32	143.406,37	133.005,07	138.195,14	132.141,95	137.460,25
	İngiltere'nin ağırlıkları kullanıldığında	143.322,31	145.836,76	143.353,87	145.866,80	136.844,61	140.019,60	135.944,42	139.197,09
	Literatürdeki QALY değerleri kullanıldığında	161.987,61	163.471,16	162.001,19	163.483,77	158.544,03	160.471,79	158.092,10	160.073,07
Alternatif Simülasyon	Maliyetler %10 azaltığında	205.375,10	210.295,66	205.301,35	430.352,59	130.079,96	134.352,57	132.141,21	136.827,39
	Maliyetler %20 azaltığında	182.555,64	186.929,48	182.490,09	382.535,64	115.626,63	119.424,51	117.458,85	121.624,35
	İndirgeme %3,5 olarak alındığında	228.194,55	234.565,78	228.112,61	483.083,82	144.533,29	150.085,73	146.823,57	152.916,01
	İndirgeme %5 olarak alındığında	228.194,55	237.264,03	228.112,61	498.219,42	144.533,29	152.525,46	146.823,57	155.603,60
	İngiltere'nin ağırlıkları kullanıldığında	228.289,85	234.212,99	228.197,77	456.542,96	150.279,17	155.276,10	152.672,66	158.149,41
	Literatürdeki QALY değerleri kullanıldığında	201.495,96	202.519,99	201.479,98	658.437,09	116.139,75	118.971,42	117.786,26	120.957,52

5.8. BÜTÇE-ETKİ ANALİZİ BULGULARI

Bütçe-etki analizi aşamasında, tedavilerin bütçe üzerindeki etkisini incelemek ve ödenebilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Literatür bulguları, ileri evre böbrek kanserinde hastaların sağlık durumlarına göre dağılımı ile ilgili tutarlı bulgular ortaya koymadığı için bu çalışmadan elde edilen oranlar kullanılarak tedavilerin bütçe-etki analizi yapılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgulara göre, PB tedavisini alan hastaların %35,85'i progresyonsuz sağkalım durumunda iken %13,21'i ise progresyonlu sağkalım durumunda olmuştur. SB tedavisini alanların %33,96'sı progresyonsuz sağkalım durumunda iken %16,98'i ise progresyonlu sağkalım durumunda olmuştur. Genel olarak değerlendirildiğinde, hastaların %49,06'sı PB, %50,94'ü ise SB tedavisini almıştır. PB tedavisini alıp progresyonsuz durumda bulunan hastalar için yıllık ortalama maliyet 121.066,73 TL, progresyonlu durumda bulunan hastalar için ise 136.216,23 TL olarak belirlenmiştir. SB tedavisini alıp progresyonsuz durumda bulunan hastalar için yıllık ortalama maliyet 122.888,71 TL iken progresyonlu durumda olan hastalar için ise 135.266,43 olarak belirlenmiştir. Bütçe-etki analizinde ortaya çıkan söz konusu oran ve maliyet bulguları göz önünde bulundurularak tedavilerin bütçe üzerindeki etkisi incelenmiştir.

TÜİK verilerine göre, 2020 yılında Türkiye nüfusu 83.614.362 kişi olmuştur. Böbrek kanseri ile ilgili literatür bulgularına göre, Türkiye'de böbrek kanserine ilişkin insidans yüz binde 4,7 olarak gerçekleşmektedir. Buna göre, Türkiye'de her yıl böbrek kanserine yakalanan hasta sayısı $83.614.362 * 4,7 / 100.000$ formülü ile 3.929,87 kişi olarak hesaplanmıştır. Benzer biçimde, literatürde yer alan çalışmalar, böbrek kanserine yakalanan hastaların 1/3'ünün ileri evre böbrek kanseri hastası olduğunu ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, ileri evre böbrek kanseri hasta sayısı $3.929,87 * (30/100)$ formülü ile 1.178,96 kişi olarak elde edilmiştir. Çalışmadan elde edilen oranlar göz önünde bulundurulduğunda, RCC hastası olup PB tedavisini alan hastaların 423'ü progresyonsuz, 156'sı ise progresyonlu sağkalım durumunda olmaktadır. Benzer yaklaşımla, RCC hastası olup SB tedavisini alan hastaların 400'ü progresyonsuz, 200'ü ise progresyonlu sağkalım durumunda olmaktadır. Genel olarak değerlendirildiğinde, PB tedavisini alan hasta sayısı 578 iken, SB tedavisini alan hasta sayısı ise 601 olarak gerçekleşmektedir. Ortaya çıkan bulgulara göre, RCC hastası olup PB tedavisini alan progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe

etkisi 51.168.483,83 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisi ise 21.210.505,98 TL olarak bulunmuştur. Benzer yaklaşımla, RCC hastası olup SB tedavisini alan progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisi 49.204.931,77 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisi ise 27.080.500,74 TL olarak elde edilmiştir.

6. BÖLÜM

TARTIŞMA

RCC dünyada ve Türkiye’de insan sağlığını tehdit eden ve kısıtlı sağlık bütçesi üzerinde baskı oluşturan bir hastalık olarak karşımızda durmaktadır. Sağlık sistemi ve ödeyici kurum üzerinde oluşan hastalık yükü (Hill, 2012: 1) ve tedavilere ilişkin finansman kararının çok sayıda ülkede halen sağlık politikası için kritik önemde zorlayıcı bir faktör olarak yerini koruması (Taylor ve Jan, 2017: 76), söz konusu hastalık yükü ve tedavilerin STD yaklaşımları ile ekonomik değerlendirme çalışmalarında ele alınmasına ilişkin ihtiyacı önemli ölçüde arttırmıştır. Angus Deaton'dan ilhamla, ekonomik değerlendirme, tıbbi yeniliklerin ödenecek paraya değer olup olmadığının değerlendirilmesi bağlamında sağlık harcamalarını etkilemenin güzel bir yolu olarak ifade edilebilir (Deaton, 2018: 149). Ekonomik değerlendirme çalışmaları bu yönüyle karar vericiler açısından alternatif sağlık programlarının değerlendirilmesi ve kanıta dayalı karar üretmede oldukça kıymetli araçlar niteliğindedir (Kadom vd. 2018: 539). RCC hastalığına ilişkin klinik uygulamalar özellikle son yıllarda önemli ölçüde değişim ve dönüşüm sürecinde olmuştur. Cerrahi prosedürlerin yanı sıra sistemik tedaviler, TKI’ler ve immünoterapi tedavileri klinik uygulamada gelineyen durumu gözler önüne sermektedir. Türkiye’deki klinik uygulamaya göre, RCC için tedavi süreci sistemik tedavilerden oluşan interferon ve interlökin verilmesinden sonra hastalığın progresyonu ile birlikte TKI’ler başlanmaktadır. Bu durum endikasyon dâhilinde değerlendirilerek gerekli başvuruları müteakiben tedaviler sağlanmaktadır. Sistemik tedavilere erişilememesi durumunda ise endikasyon dışı başvuru ile hastaya direkt olarak TKI’lerden PB veya SB tedavisine başlanabilmektedir. RCC tedavisine ilişkin literatür bulguları, genel olarak TKI grubunda yer alan tedavilerin sistemik tedavilerden daha iyi performans sağladığını ortaya koymaktadır. İmmünoterapi tedavilerinin ortaya çıkışıyla birlikte yakın zamanda yürütülen çalışmalar ise optimal tedavi için TKI ve immünoterapi tedavisi kombinasyonlarını ele almaya başlamıştır. Dolayısıyla İEBK hastalığına ilişkin klinik uygulamanın oldukça dinamik bir yapısı bulunmakla birlikte özellikle kombine tedavi rejimlerinin hayata geçirilmesi ile ilgili çalışmaların devam ettiği söylenebilmektedir. Bu çalışmada ileri evre böbrek kanserinin birinci basamak tedavisinde pazopanib ve sunitinib tedavilerinin ekonomik değerlendirme çalışması

ödeyici kurum bakış açısıyla yapılmıştır. Çalışmada Markov kohort simülasyonunun yanı sıra Monte Carlo simülasyon yöntemi farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde kullanılmıştır. Markov kohort simülasyonu literatüre paralel yaklaşımla Markov varsayımı bağlamında iki farklı geçiş olasılığı seti (Purmonen vd. 2008; Nazha vd. 2018) için değerlendirilmiştir. Monte Carlo simülasyon sürecinde ise iki farklı geçiş olasılığı seti ile normal, ki-kare ve poisson dağılımları kullanılarak bulgular ortaya konmuştur. Böylece çalışma sonucunda üretilen bulguların yöntem ve kullanılan geçiş olasılıklarına bağlı olarak ne ölçüde değişim/duyarlılık gösterdiği görülebilmektedir. Modelleme sürecinde üretilen temel ve alternatif Markov kohort maliyet-etkililik bulguları farklılık göstermezken, Monte Carlo simülasyonu çerçevesinde kullanılan kuramsal dağılımlara ilişkin değerler ile üretilen maliyet-etkililik bulguları farklılık göstermektedir. Nazha vd. (2018) çalışması ile elde edilen geçiş olasılıkları kullanılarak yürütülen Monte Carlo simülasyon bulguları, PB tedavi yönteminin maliyet-etkili olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgu, kullanılan geçiş olasılıklarının elde edilen bulgular açısından oldukça kritik önemde olduğunu açık bir biçimde ortaya koymuştur. Nazha vd. (2018) çalışması ile elde edilen geçiş olasılıkları yakından incelendiğinde, progresyonsuz sağkalım durumunda iken progresyonsuz kalmaya devam etme olasılığının oldukça yüksek, progresyonsuz sağkalım durumundan progresyonlu sağkalım durumuna geçiş olasılığının oldukça düşük olduğu görülebilecektir. Progresyonsuz sağkalım durumundan progresyonlu sağkalım durumuna geçiş olasılığının düşük olduğu durumlarda, döngü uzunluğu çok daha uzun olarak elde edilmektedir. Bu nedenle, söz konusu geçiş olasılıkları kullanılarak elde edilen maliyet-etkililik bulgularının bu durumdan büyük ölçüde etkilendiği söylenebilir. Bu çalışmada, ilk aşamada yapılan simülasyonlarda söz konusu geçiş olasılığı 0,004 olduğundan SB tedavisi için yapılan simülasyonlarda döngü uzunluğu çok daha uzun olarak elde edilmiştir. Bu durum, kümülatif maliyet ve sağlık sonuçlarına etki ettiğinden maliyet-etkililik bulgularına önemli ölçüde etki etmektedir. Zira ilk aşamada üretilen bütün simülasyon bulguları ile üretilen maliyet-etkililik analizi bulguları, PB tedavi yönteminin SB tedavi yöntemine göre maliyet-etkili olmadığını göstermiştir. Gerek Markov model gerekse farklı kuramsal dağılımlar çerçevesinde yapılan Monte Carlo simülasyon bulguları, PB tedavisinin alternatifine göre maliyet-etkili bir tedavi kararı olmadığını göstermiştir. Alternatif Markov model ve Monte Carlo simülasyonu aşamasında PB tedavisine ilişkin farklı bir geçiş olasılığı seti paylaşan çalışma bulunmadığından geçiş olasılıkları değiştirilmemiş, SB tedavisine ilişkin geçiş olasılıkları Purmonen vd.'nin

(2008) çalışmasından elde edilerek simülasyonlar tekrar yapılmıştır. İkinci simülasyon bulguları detaylı olarak incelendiğinde, üretilen bulguların temel simülasyon bulgularından farklılık gösteren bulgular ortaya koyduğu anlaşılmıştır. SB tedavisi için yapılan simülasyonlarda döngü uzunluğunun önemli ölçüde kısalması, modelleme sürecinde farklı sağlık durumları arasında geçişlerin simüle edilmesi için kullanılan geçiş olasılıklarının maliyet-etkililik analizinde oldukça önemli bir girdi parametresi olduğunu göstermiştir. Bir başka anlatımla, döngü uzunluğunun kısalması, hipotetik hasta kohortunun daha kısa sürede ölüm durumuna geçtiğini, dolayısıyla da kümülatif sağlık sonuçlarının daha düşük olduğunu, bu nedenle IMEO üzerinde doğrudan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu yönüyle farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen alternatif simülasyonlar, temel aşamada yapılan simülasyonlar ile farklılık göstermektedir. İkinci Markov model bulguları, PB tedavisinin SB tedavisine göre daha etkili ve daha maliyetli olduğunu göstermiştir. Temel simülasyonda ise SB tedavisinde döngü uzunluğu önemli ölçüde fazla olduğundan PB tedavisinin etkililiği daha düşük olarak elde edilmiştir. Alternatif simülasyonda kullanılan geçiş olasılıkları ile SB tedavisinin döngü uzunluğu azaldığından PB tedavisinin etkililiği daha yüksek olarak bulunmuştur. Ortaya çıkan bu durum, oluşturulan maliyet-etkililik düzlemlerinde açık bir biçimde izlenebilmektedir. Buna karşın, her ne kadar yapılan alternatif simülasyonlarda PB tedavisi daha etkili bir tedavi olarak bulunsa da gerek temel gerekse de alternatif Markov kohort simülasyonlarında PB tedavisi daha maliyetli olarak bulunduğu söz konusu tedavinin maliyet-etkili olmadığı kabul edilmiştir. Bir diğer anlatımla, özellikle alternatif simülasyonlarda indirgeme olmadan ve indirgeme uygulanarak elde edilen değerler, PB tedavisine ilişkin maliyetin eşik değerinin üzerinde yer almasından ötürü söz konusu tedavinin maliyet-etkili olarak kabul edilemeyeceğini göstermiştir. Ortaya çıkan bu durum, Monte Carlo ile üretilen alternatif simülasyonlarda da geçerli bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır. Normal dağılım ile üretilen Monte Carlo simülasyon bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili bir tedavi olmadığını gösterirken, ki-kare ve poisson dağılımları kullanılarak üretilen maliyet-etkililik bulguları ise PB tedavisinin maliyet-etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Çalışmada ortaya çıkan bu bulgu, modelleme sonuçlarının araştırmada çalışılan hasta popülasyonunu temsil ettiği varsayılan hipotetik hasta kohortunun hangi dağılımdan geldiğine veya hangi dağılıma uyduğuna büyük ölçüde bağlı olduğunu oldukça açık bir biçimde göstermiştir. Buna göre, hipotetik hasta kohortunun normal dağılımdan geldiği varsayıldığında PB tedavi

yöntemi maliyet-etkili olarak bulunmaz iken hipotetik hasta kohortunun ki-kare ve poisson dağılımlarından geldiği varsayıldığında ise PB tedavi yönteminin maliyet-etkili bir yöntem olarak bulunduğu ortaya konmuştur.

Temel Markov model maliyet-etkililik analizi bulguları, PB tedavi yönteminin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını, indirgeme yapılarak elde edilen bulgular ise QALY başına IMEO'nun 141.670,41 TL olarak gerçekleştiğini göstermiştir. Buna göre, ilave her 1 QALY için katlanması gerekli maliyet yükü 141.670,41 TL olarak gerçekleşmektedir. Temel Monte Carlo maliyet-etkililik analizi bulguları, benzer biçimde, PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını, indirgenmiş bulgular, QALY başına IMEO'nun 132.141,95 TL ile 143.056,28 TL aralığında değişim gösterdiğini ortaya koymuştur. Buna göre, ilave her 1 QALY için katlanması gerekli maliyet yükü değişen tutarlar çerçevesinde gerçekleşmektedir. Farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen alternatif Markov model maliyet-etkililik analizi bulguları, PB tedavisinin SB tedavisine göre daha maliyetli ve daha etkili olduğunu, indirgenmiş bulgular, PB tedavisi için QALY başına IMEO'nun 233.661,84 TL olduğunu göstermiştir. Elde edilen IMEO değeri, çalışmada kabul edilen eşik değerden daha fazla olduğundan PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığı anlaşılmıştır. Farklı geçiş olasılıkları kullanılarak üretilen alternatif Monte Carlo maliyet-etkililik analizi bulguları, dağılımlara göre farklı sonuçlar ortaya koymuştur. Normal dağılıma ilişkin indirgenmiş bulgular, PB tedavisi için QALY başına IMEO'nun 478.169,55 TL olduğunu, bu nedenle PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını göstermiştir. Ki-kare dağılımına ilişkin bulgular incelendiğinde, PB tedavisi için QALY başına IMEO'nun indirgenmiş bulgulara göre 149.280,64 TL olduğu anlaşılmıştır. Buna göre, PB tedavisi için ilave her 1 QALY için katlanması gerekli maliyet yükünün 149.280,64 TL olduğu anlaşılmıştır. Elde edilen değer, çalışmada kabul edilen eşik değerinin altında olduğundan PB tedavisinin maliyet-etkili olduğu, bu yönüyle SB tedavisini baskıladığı anlaşılmıştır. Poisson dağılımına ilişkin bulgular, indirgenmiş bulgulara göre, PB tedavisi için QALY başına IMEO'nun 152.030,43 TL olduğunu göstermiştir. Buna göre, poisson dağılımı bulguları, PB tedavisi için ilave her 1 QALY için katlanması gerekli maliyet yükünün 152.030,43 TL olduğunu ortaya koymuştur. Buna göre, poisson dağılımı ile elde edilen IMEO değeri çalışmada kabul edilen eşik değerden daha düşük olduğundan PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olduğu kabul edilmiştir. Ki-kare ve poisson dağılımlarına ilişkin maliyet-etkililik

düzlemleri yakından incelendiğinde, IMEO'nun kabul edilen eşik değer çizgisinin üzerinde yer aldığı açık bir biçimde görülebilmektedir. Bu durumda, söz konusu dağılımlar ile üretilen IMEO değerleri, çalışmada kabul edilen eşik değerden daha düşük olduğundan RCC hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olduğu kabul edilmiştir.

Literatürde genel kabul gördüğü üzere, ekonomik değerlendirme çalışmaları ile üretilen karar IMEO ile temsil edilmektedir. Ancak IMEO, çok farklı girdiler ile elde edilen kompozit bir gösterge olduğundan, girdi parametrelerindeki değişimin elde edilen IMEO üzerinde ne düzeyde etkili olduğunun araştırılması için çalışmada duyarlılık analizi yapılmıştır. Duyarlılık analizi kapsamında maliyetlerde, indirgeme oranında, ağırlıklarda ve QALY değerlerinde değişiklikler yapılarak parametre belirsizliğinin IMEO üzerinde nasıl sonuçlar ürettiği ortaya konmaya çalışılmıştır. Duyarlılık analizi bulguları detaylı olarak incelendiğinde, parametreler üzerinde yapılan değişikliklerin IMEO üzerinde etkili olduğu ancak maliyet-etkililik sonuçlarını değiştirmedeği anlaşılmıştır. Temel ve alternatif simülasyonlar için üretilen duyarlılık analizi bulguları, temel Markov model ve Monte Carlo simülasyonları için PB tedavi yönteminin SB tedavisine göre maliyet-etkili olmadığını göstermiştir. Alternatif simülasyonlar için üretilen duyarlılık analizi bulguları, benzer biçimde, ki-kare ve poisson dağılımları dışında kalan dağılımlar için üretilen maliyet-etkililik analizi bulguları, PB tedavi yönteminin maliyet-etkili olmadığını göstermiştir. Alternatif simülasyonlar için yapılan duyarlılık analizi ile elde edilen bulgular, PB tedavisinin yalnızca ki-kare ve poisson dağılımları ile üretilen maliyet-etkililik bulguları için maliyet-etkili bir tedavi olarak kabul edilebileceğini açık bir biçimde göstermiştir. Duyarlılık analizi öncesi ve sonrası ortaya çıkan söz konusu bulgu ekonomik değerlendirme çalışmaları açısından kritik öneme sahiptir. Zira ekonomik değerlendirme çalışmalarında yürütülen analizler, modelleme sürecinde homojen olduğu varsayılan hipotetik hasta kohortu esas alınarak yapılmaktadır. Bu çalışmada, Markov kohort simülasyonları yapılırken literatürdeki benzer yaklaşım benimsenerek, hastaların homojen hipotetik hasta kohortundan geldiği varsayılmıştır. Monte Carlo simülasyonlarında ise hastaların normal, ki-kare ve poisson dağılımlarından geldiği varsayılmıştır. Çalışmadan elde edilen bulgular, maliyet-etkililik analizi bulgularının hasta dağılımını özetlediği varsayılan dağılımlara önemli ölçüde bağlı olduğu ortaya konmuştur. Bu durum, özellikle ödeyici kurum üzerindeki yükün isabetli bir biçimde ortaya konması önünde kritik öneme sahip bir

durum olarak değerlendirilebilir. Bir başka anlatımla, çalışmada yürütülen tek bir IMEO değeri ile ödeyici kurum üzerindeki yükün ortaya konabilmesi oldukça zordur. Bunun yerine, literatürde genel kabul gördüğü üzere, IMEO'nun kompozit bir değer olduğu, söz konusu değeri elde etmek için çok farklı girdilerin süreç içerisinde kullanıldığının göz önünde bulundurulması ve çalışmalarda duyarlılık yaklaşımının güçlendirilmeye çalışılması gerekliliğidir. Bu çalışmada literatürden farklı olarak yalnızca Markov model değil, söz konusu yöntem ek olarak Monte Carlo simülasyon yöntemi kullanılarak çalışma duyarlılık yaklaşımı bağlamında güçlendirilmeye çalışılmış, söz konusu yaklaşımın çalışma bulgularını nasıl etkilediği açık bir biçimde ortaya konmaya çalışılmıştır. Bu durumun, çalışmamızı literatürde yer alan diğer çalışmalardan farklılaştırdığı düşünülmektedir. Buna karşın, duyarlılık analizi yapılırken girdi parametrelerindeki değişim gerçek yaşam pratiklerinin aksine eşzamanlı olarak gerçekleşmemektedir. Bunun yerine, girdi parametreleri tek tek değiştirilerek söz konusu değişimin IMEO üzerindeki etkisi tek yönlü olarak incelenmektedir. Bu hususta Kadom vd.'nin (2019) belirttiği üzere, bu durum gerçek hayatta böyle olmayıp girdi parametrelerindeki değişim eşzamanlı olarak gerçekleşebilmektedir. Ortaya çıkan durum duyarlılık yaklaşımının bir kısıtı olarak değerlendirilebilir.

Bütçe-etki analizi bulguları, RCC hastası olup PB tedavisini alan progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisinin 51.168.483,83 TL, progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisinin ise 21.210.505,98 TL olduğunu göstermiştir. Benzer yaklaşımla, RCC hastası olup SB tedavisini alan progresyonsuz sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisi 49.204.931,77 TL iken progresyonlu sağkalım durumunda bulunan hastaların bütçe etkisi ise 27.080.500,74 TL olarak elde edilmiştir. RCC'li hastalarda birinci basamak tedavide en sık kullanılan tedavi yöntemleri olarak klinik uygulamada yaygın bir biçimde benimsenen PB ve SB tedavilerine ilişkin literatür bulguları incelendiğinde (Perego vd. 2020), söz konusu yöntemlerin etkililik ve maliyet-etkililiği ile ilgili çeşitli bulgulara rastlamak mümkündür. Motzer vd. (2013) tarafından yürütülen çalışmada söz konusu tedavilerin benzer etkililik performansı sergilediği bildirilirken; Vargas vd. (2019) tarafından yürütülen çalışmada benzer biçimde birinci basamak tedavide her iki tedavi yönteminin maliyet-etkili olduğu değerlendirilmiştir. Yürütülen çalışmalar, RCC hastalarının birinci basamak tedavisinde söz konusu tedavilerin güvenli ve etkin olduğunu (Gore vd. (2009), metastatik RCC'si bulunan hastalarda uygun tedavi rejimi

olduğu ve benzer progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım skoru ürettiği bildirilmiştir (Sheng vd. 2020). Yakın tarihte PB ve SB tedavilerinin maliyet-etkililiğini İtalya sağlık sistemi perspektifinden ele alan çalışmada (Capri vd. 2020), PB tedavi yönteminin SB tedavi yöntemine göre daha fazla QALY sağladığı ve sağlık sistemi için daha düşük maliyetli bir tedavi seçeneği olarak öne çıktığı raporlanmıştır. Literatürde PB ve SB tedavi yöntemlerini gerek klinik gerekse ekonomik değerlendirme yaklaşımları çerçevesinde ele alan çalışmalar (Sternberg vd. 2010; Hutson vd. 2010; Delea vd. 2015; Masini vd. 2019), PB tedavi yönteminin literatürde kendisine eşdeğer yöntem olarak sunulan SB tedavi yöntemine göre ürettiği progresyonsuz sağkalım süresi ve hastaların yaşam kalitesi düzeylerini iyileştirmesi gibi yönlerle etkili/maliyet-etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Klinik araştırmalarda ortaya konan bulgular (Guo vd. 2018; Sheng vd. 2020), PB tedavi yönteminin hastalarda daha tolere edilebilir sonuçlar ürettiğini göstermiştir. Diğer yandan, söz konusu tedavileri ekonomik değerlendirme yaklaşımları çerçevesinde ele alan çalışmalarda (Delea vd. 2015; Vargas vd. 2019) üretilen bulgular, ağırlıklı olarak PB tedavi yönteminin SB tedavi yöntemine göre maliyet-etkili olduğunu ortaya koymuştur. Buna karşın, metastatik RCC'li hastalar üzerine yürütülen bazı çalışmalarda (Gore vd. 2009; Vuorinen vd. 2019) ise SB tedavisinin etkili ve maliyet-etkili olduğu bildirilmiştir. Genel olarak değerlendirildiğinde, gerek etkililik ile ilgili gerekse de maliyet-etkililik ile ilgili literatür bulguları PB tedavi yönteminin RCC'li hastaların birinci basamak tedavisinde tedavi politikası olarak benimsenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde söz konusu tedavileri ekonomik değerlendirme bağlamında ele alan çalışmalarda üretilen IMEO değerleri Markov kohort simülasyonu kapsamında homojen olduğu varsayılan hipotetik hasta kohortu ile elde edilirken, bu çalışmada ise PB tedavi yönteminin maliyet-etkili olup olmadığı yalnızca Markov model ile değerlendirilmemiş, ayrıca hipotetik hasta kohortunun farklı dağılımlara uyduğu varsayılarak Monte Carlo simülasyonu ile de maliyet-etkililik analizi yapılmıştır. Monte Carlo simülasyonlarının ilk aşamasında PB tedavisi maliyet-etkili olarak bulunmazken, alternatif aşamada ki-kare ve poisson dağılımları için PB tedavisinin maliyet-etkili olduğu saptanmıştır. Bu açıdan çalışma bulgularının literatürde yer alan bulgular ile kısmen benzerlik gösterdiği anlaşılmaktadır. PB ve SB tedavilerini kafa kafaya ele alan bir çalışmada (Delea vd. 2015), ABD'de PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olduğu raporlanmıştır. Bu hususta yapılan bir başka çalışmada (Vuorinen vd. 2019), SB tedavisinin maliyet-etkili olduğu, geri ödeme kararının ilaçların fiyatına bağlı olarak oluşturulması gerektiği

bildirilmiştir. Bu çalışmanın bulguları Delea vd.'nin (2015) çalışmasında ortaya konan bulgular ile benzerlik gösterirken, Vuorinen vd.'nin (2019) çalışması ile ortaya konan bulgular ile kısmen farklılık göstermektedir.

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında ortaya konan IMEO, çok farklı sayıda girdinin bir fonksiyonu olarak ortaya çıkan bir ölçüm olduğundan araştırılan hasta popülasyonunu temsil ettiği varsayılan hastalık/karar modeli, sağlık durumları, geçiş olasılıkları, QALY değerleri, hasta kohortu vb. girdiler IMEO üzerinde doğrudan etkiye sahiptir. Dolayısıyla da söz konusu değerler değiştirildiğinde maliyet-etkililik sonuçlarının değişim göstereceği söylenebilir. Bu çalışmada ortaya çıkan farklılığın belirtilen girdi parametrelerinde yaşanan belirsizlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastaların standardize edilememesi, Türkiye'de RCC'li hasta profilini temsil kabiliyetine sahip ve klinik uygulamayı etkili bir biçimde ortaya koyan geçiş olasılıklarının bulunmayışı, hasta başına ortalama QALY belirleme sürecinde katsayıları üretilen ülkelere ilişkin değerlerin kullanılmış olması çalışmada ortaya çıkan parametre belirsizliğini oluşturan durumların yalnızca bir kısmını yansıtmaktadır. Ekonomik değerlendirme çalışmalarında olduğu gibi bu çalışmada parametre belirsizliği söz konusu olsa da çalışmada metodolojik açıdan benimsenen duyarlılık yaklaşımı ile söz konusu parametre belirsizliğinin oluşturduğu kısıt giderilmeye çalışılmıştır.

7. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

İEBK hastalığı, dünyada ve Türkiye’de en sık görülen ilk on kanser türünden biri olarak sağlık sistemi ve ödeyici kurumlar açısından önemli bir yük olmaya devam etmektedir. Hastalığın yönetiminde sistemik tedaviler ve TKI tedavilerinden sonra immünoterapi tedavileri geliştirilmiş olup özellikle son yıllarda kombine tedavilerin ürettiği sağlık sonuçlarına dikkat çekilmektedir. Dünya genelinde olduğu gibi Türkiye’de klinik uygulamada İEBK hastalarına en sık reçetelenen tedaviler PB ve SB tedavileridir. Geri ödeme kapsamında olan bu tedavilerin maliyet-etkili olup olmadığı ile ilgili yabancı literatürde çeşitli türden bulgular mevcut iken Türkiye’de söz konusu tedavilerin maliyet-etkililiğini değerlendiren ekonomik değerlendirme çalışmasının bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu çalışmada İEBK’nın birinci basamak tedavisinde PB ve SB tedavilerinin ekonomik değerlendirme çalışması ödeyici kurum perspektifinden yapılmıştır. Çalışmada modelleme sürecinde Markov model ve Monte Carlo simülasyon yöntemi kullanılmıştır. Markov model, hastaların hipotetik homojen bir hasta grubundan geldiği varsayımı altında yapılırken, alternatif olarak yapılan Monte Carlo modeli ise hastaların farklı kuramsal dağılımlardan geldiği varsayımı esas alınarak tamamlanmıştır. Modelleme sürecinde farklı geçiş olasılığı setleri kullanılarak çalışma metodolojik açıdan güçlendirilmeye çalışılırken, Monte Carlo simülasyon yönteminde çalışma bulgularının farklı kuramsal dağılımlara ne ölçüde duyarlı olduğu ortaya konmaya çalışılmıştır. Literatürde tıbbi yeniliklerin ekonomik değerlendirmesinde sıklıkla Markov model yöntemi kullanılmakta ve çalışma bulguları tek bir İMEO değeri üzerinden değerlendirilirken bu çalışmada söz konusu modele ek olarak Monte Carlo simülasyon yöntemi normal, ki-kare ve poisson dağılımları çerçevesinde ele alınmıştır. Çalışmada ortaya konan bu yaklaşıma ek olarak farklı parametreler kullanılarak yapılan değişimler ile duyarlılık analizi yapılmış olup ayrıca tedavilerin ödeyici kurum üzerindeki bütçe etkisini ortaya koymak amacıyla bütçe-etki analizi yapılmıştır. Çalışma bulguları, İEBK hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin maliyet-etkili olup olmadığı ile ilgili belirsizliğin olduğunu ortaya koymuştur. Markov model ile üretilen maliyet-etkililik bulguları, PB tedavisinin maliyet-etkili olmadığını gösterirken, alternatif olarak yapılan Monte Carlo ile üretilen maliyet-etkililik analizi bulguları ise PB tedavi yönteminin SB tedavisine göre maliyet-etkili

olduğunu, bu yönüyle SB tedavisini domine ettiğini göstermiştir. Dolayısıyla da çalışmada ileri sürülen araştırma sorusu, ileri evre böbrek kanserinin birinci basamak tedavisinde pazopanib tedavisi sunitinib tedavisine göre kısmen maliyet-etkilidir olarak cevaplanmıştır.

Bu çalışmada Markov ve Monte Carlo modelleri kullanılarak simülasyonlar yapılmıştır. Gelecekte yapılacak çalışmalarda bu modellere ek olarak bulguların kullanılan modele göre farklılık gösterip göstermediği sistem dinamikleri modeli ile incelenebilir. Ekonomik değerlendirme çalışmalarında hastaya erişim önemli bir kısıt olup benzer biçimde bu çalışmada kısıtlı sayıda hasta için analizler yürütülmüştür. Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha geniş araştırma birimlerinden elde edilecek bulgular ile topluma daha fazla genellenebilir bulgular elde edilebilir. Bu çalışma ödeyici kurum perspektifinden yapıldığı için hizmet sunucusunun katlandığı maliyetleri yansıtmamaktadır. Bu nedenle, İEBK hastalığına ilişkin yapılacak çalışmalarda sunucu perspektifi benimsenerek sunucu için ortaya çıkan gerçek maliyetlerin ortaya konması önem arz etmektedir. Hastanın yaşam kalitesi ve ödeyici kurum üzerindeki ekonomik yük bağlamında dikotomik bir durumu ortaya koyan yan etkiler, ekonomik değerlendirme çalışmalarında göz önünde bulundurulması gerekli bir girdi parametresi olarak değerlendirilmelidir. Ancak çalışmamızda veri toplama aşamasında hastane bilgi sistemi, medikal onkoloji arşivi ve onkologlar ile yapılan görüşmeler sonucunda yan etkiler ve söz konusu yan etkilere ilişkin maliyet bulgularını içeren veriye ulaşamamıştır. Çalışmamız açısından ortaya çıkan bu durum bir yönüyle çalışmanın bir kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Buna karşın, bu kısıtlılık, İEBK hastalarının kemoterapi tedavisi kaynaklı yan etki ve bu yan etkilerin maliyetlerine ilişkin bir veritabanının oluşturulması gerektiği yönünde iyileştirmeye açık bir hususu ortaya koyması yönüyle ayrıca önem arz etmektedir. Çalışmanın bu yönüyle gelecekte yapılacak çalışmalar açısından yol gösterici nitelikte olduğu düşünülmektedir. Gelecekte yapılması planlanan çalışmalarda yan etki maliyetlerinin göz önünde bulundurulması, hem hastaların yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından, hem de yan etkilerin ödeyici kurum üzerindeki ekonomik yükünün ortaya konması açısından önemli olduğu düşünülmektedir. İEBK hastalığını ekonomik değerlendirme yaklaşımı ile ele alan hemen hemen bütün çalışmalarda statik Markov Kohort simülasyonu kullanılmıştır. Statik Markov modelde, geçiş olasılıkları, QALY değerleri ve maliyetler simülasyon boyunca sabit olarak kabul edilmektedir. Ancak yaygın olarak kullanılan modellerde öne çıkan bu durumun gerçek yaşam pratikleri ile örtüşmediği

değerlendirilmektedir. Bu yaklaşım, Markov modelde gerçek yaşam pratiklerine uygun olarak zaman-bağımlı geçiş olasılıkları, QALY değerleri ve maliyet bulguları ile yürütülen dinamik Markov Kohort simülasyonları ile geliştirilebilir. Dolayısıyla gelecekte yürütülecek çalışmalarda statik modellere ek olarak dinamik modellerin de kullanılması yapılacak çalışmaları metodolojik olarak güçlendirerek ekonomik değerlendirme literatürüne önemli katkı sağlayabilecektir. Sonuç olarak, RCC hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisi SB tedavisine göre kısmen maliyet-etkili olarak bulunmuştur. Buna karşın, modelleme çalışmalarının bağlamsallığının yüksek olması nedeniyle RCC hastalığının birinci basamak tedavisinde PB tedavisinin SB tedavisine göre maliyet-etkili olup olmadığının ortaya konabilmesi için farklı simülasyon yöntemi, geçiş olasılıkları ve olasılık dağılımlarının yer aldığı daha fazla ekonomik değerlendirme çalışmasına ihtiyaç duyulduğu önerilmektedir. Çalışmada ortaya konan bulguların başta ödeyici kurum olmak üzere, Sağlık Bakanlığı, sağlık kurumları ve medikal onkologlar için yararlı olacağı değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

- Ağırbaş, İ. (2014). Sağlık Kurumlarında Finansal Yönetim ve Maliyet Analizi. Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Allen, S. D. & Sohaib, A. (2007). Imaging in Renal Cancer. *Clinical Progress in Renal Cancer* (pp. 75-86). Eisen, T. & Christmas, T. (Eds.). UK: Informa.
- Alpar, R. (2016). Spor, Sağlık ve Eğitim Bilimlerinden Örneklemlerle Uygulamalı İstatistik ve Geçerlik-Güvenirlik. Dördüncü Baskı. Ankara: Detay Yayıncılık.
- Arabsalmani, M., Mohammadian-Hafshejani, A., Ghoncheh, M., Hadadian, F., Towhidi, F., Vafae, K. & Salehiniya, H. (2017). Incidence and Mortality of Kidney Cancers, and Human Development Index in Asia; A Matter of Concern. *Journal of Nephrology*, 6(1), 30-42.
- Baio, G. & Dawid, A. P. (2015). Probabilistic Sensitivity Analysis in Health Economics. *Statistical Methods in Medical Research*, 24(6), 615-634.
- Barbieri, M., Richardson, G. & Paisley, S. (2018). The Cost-Effectiveness of Follow-Up Strategies After Cancer Treatment: A Systematic Literature Review. *British Medical Bulletin*, 126(1), 85-100.
- Basu, A. & Ganiats, T. G. (2017). Discounting in Cost- Effectiveness Analysis. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine* (pp. 277-288). Neumann, P. J. et al. (Eds.). Second Edition. USA: Oxford University Press.
- Beck, J. R. & Pauker, S. G. (1983). The Markov Process in Medical Prognosis. *Medical Decision Making*, 3(4), 419-458.
- Behrens, G. & Leitzmann, M. F. (2013). The Association Betweenphysical Activity and Renal Cancer: Systematic Reviewand Meta-Analysis. *British Journal of Cancer*, 108(4), 798-811.
- Bjarnason, G. A., Knox, J. J., Kollmannsberger, C. K., Soulieres, D., Ernst, D. S., Zalewski, P., Canil, C. M., Winqvist, E., Hotte, S. J., North, S. A., Heng, D. Y. C., Macfarlane, R. J., Venner, P. M., Kapoor, A., Hansen, A. R., Eigl, B. J., Czaykowski, P., Boyd, B., Wang, L. & Basappa, N. S. (2019). The Efficacy and Safety of Sunitinib Given on An Individualised Schedule As First-Line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. *European Journal of Cancer*, 108, 69-77.

- Brennan, A. & Akehurst, R. (2000). Modelling in Health Economic Evaluation: What Is Its Place? What Is Its Value? *Pharmacoeconomics*, 17(5), 445-459.
- Briggs, A. & Sculpher, M. (1998). An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, 13(4), 397-409.
- Briggs, A., Claxton, K. & Sculpher, M. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Briggs, A., Sculpher, M. & Buxton, M. (1994). Uncertainty in the Economic Evaluation of Health Care Technologies: The Role of Sensitivity Analysis. *Health Economics*, 3(2), 95-104.
- Buscombe, J. (2015). Nuclear Medicine in Urological Cancer. *Urological Oncology* (pp. 135-156). Nargund, V. H. et al. (Eds.). Second Edition. London: Springer.
- Canter, D. J., Cahn, D. B. & Uzzo, R. G. (2012). Surgical Approaches to Early- Stage Renal Cell Carcinoma. *Kidney Cancer Principles and Practice* (pp. 137-156). Lara, P. N. & Jonasch, E. (Eds.). London: Springer International Publishing.
- Cao, X., Tang, D., Ratto, B., Poole, A., Ravichandran, S., Jin, L., Gao, W., Swallow, E. & Vogelzang, N. J. (2020). Real-world Clinical Outcomes of Pazopanib Immediately After Discontinuation of Immunotherapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 18(1), 37-45.
- Capitano, U., Bensalah, K., Bex, A., Boorjian, S. A., Bray, F., Coleman, J., ... Russo, P. (2019). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma [Figure presented]. *European Urology*, 75(1), 74-84.
- Capri, S., Porta, C., Condorelli, C., Premoli, E., Khare, A., Kalra, M., Modi, N. & Ratto, B. (2020). An Updated Cost-Effectiveness Analysis of Pazopanib Versus Sunitinib As First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma in Italy. *Journal of Medical Economics*, 23(12), 1579-1587.
- Carta, A. & Conversano, C. (2020). On the Use of Markov Models in Pharmacoeconomics: Pros and Cons and Implications for Policy Makers. *Frontiers in Public Health*, 8, 1-14.
- Chen, J., Ye, W., Jiang, W., Li, X., Liu, R., Lin, B., Xiang, J., Tian, W., Bai, J., Zuo, T., Lin, B., Guo, Y. & Zheng, S. (2021). Pazopanib in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Single-Center, Real-World, Retrospective Chinese Study. *Translational Andrology and Urology*, 10(3), 1321-1331.

- Chien, C. R., Geynisman, D. M., Kim, B., Xu, Y. & Shih, Y. C. T. (2019). Economic Burden of Renal Cell Carcinoma—Part I: An Updated Review. *Pharmacoeconomics*, 37(3), 1-33.
- Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., Devlin, N., Smith, P. C. & Sculpher, M. (2015). Methods for the Estimation of the National Institute for Health and Care Excellence Cost-Effectiveness Threshold. *Health Technol Assessment*, 19(4), 1-503.
- Cohan, R. H. & Adusumilli, S. (2008). Radiological Diagnosis of Renal Cancer. Carcinoma of the Kidney (pp. 64-90). Patel, U. (Eds.). UK: Cambridge University Press.
- Connolly, E., O'Donnell, H., Lamrock, F., Tilson, L. & Barry, M. (2020). Health Technology Assessment of Drugs in Ireland: An Analysis of Timelines. *Pharmacoeconomics*, 4(2), 287-296.
- Crawley, M. J. (2009). *The R Book*. England: Wiley Publications.
- Çelik, Y. (2013). *Sağlık Ekonomisi. İkinci Baskı*. Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Dang, A., Dang, D. & Vallish, B. N. (2021). Importance of Evidence-Based Health Insurance Reimbursement and Health Technology Assessment for achieving Universal Health Coverage and Improved Access to Health in India. *Value in Health Regional Issues*, 24, 24-30.
- Dang, A., Likhar, N. & Alok, U. (2016). Importance of Economic Evaluation in Health Care: An Indian Perspective. *Value in Health Regional Issues*, 9(6), 78-83.
- Deaton, A. (2018). *Büyük Firar: Sağlık, Varlık ve Eşitsizliğin Kökenleri*. Babacan, A. (Çev.). İstanbul: Ayrıntı Yayınları.
- De Meerleer, G., Khoo, V., Escudier, B., Joniau, S., Bossi, A., Ost, P., Briganti, A., Fonteyne, V., Van Vulpen, M., Lumen, N., Spahn, M. & Mareel, M. (2014). Radiotherapy for Renal-Cell Carcinoma. *The Lancet Oncology*, 15(4), 170-177.
- Delea, T. E., Amdahl, J., Diaz, J., Nakhaipour, H. R. & Hackshaw, M. D. (2015). Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib for Renal Cancer in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 21(1), 46-54.

- Deleuze, A., Saout, J., Dugay, F., Peyronnet, B., Mathieu, R., Verhoest, G., Bensalah, K., Crouzet, L., Laguerre, B., Belaud-Rotureau, M. A., Rioux-Leclercq, N. & Kammerer-Jacquet, S. F. (2020). Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 1-22.
- Deng, H., Huang, Y., Hong, Z., Yuan, X., Cao, Z., Wei, Y. & Zhang, W. (2019). Pazopanib Has Equivalent Anti-Tumor Effectiveness and Lower Total Costs Than Sunitinib for Treating Metastatic or Advanced Renal Cell Carcinoma : A Meta-Analysis. *BMC Cancer*, 19(489), 1-12.
- Derweesh, I. H., Raheem, O. A. & Shabaik, A. (2016). Conventional Forms of Renal Neoplasia. *The Kidney: A Comprehensive Guide to Pathologic Diagnosis and Management* (pp. 67-80). Hansel, D. E. et al. (Eds.). New York: Springer.
- Detsky, A.S. & Naglie, I. G. (1990). A Clinician's Guide to Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine*, 113(2), 147-154.
- Devlin, N. J. & Brooks, R. (2017). EQ-5D and the EuroQol Group : Past, Present and Future. *Applied Health Economics and Health Policy*, 15(2), 127-137.
- Devlin, N. J., Shah, K. K., Feng, Y., Mulhern, B. & van Hout, B. (2018). Valuing Health-Related Quality of Life: An EQ-5D-5L Value Set for England. *Health Economics*, 27(1), 7-22.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart G. L. & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Fourth Edition. United Kingdom: Oxford University Press.
- Du, Z., Chen, W., Xia, Q., Shi, O. & Chen, Q. (2020). Trends and Projections of Kidney Cancer Incidence at the Global and National Levels, 1990-2030: A Bayesian Age-Period-Cohort Modeling Study. *Biomarker Research*, 8(1), 1-10.
- Edoka, I. P. & Stacey, N. K. (2020). Estimating A Cost-Effectiveness Threshold for Health Care Decision-Making In South Africa. *Health Policy and Planning*, 35(5), 546-555.
- Edoka, I. P. & Stacey, N. K. (2020). Estimating A Cost-Effectiveness Threshold For Health Care Decision-Making in South Africa. *Health Policy and Planning*, 35(5), 546-555.
- Ekenel, M., Aydin, E., Cil, I., Zirtiloglu, A., Tural, D. & Karabulut, S. (2017). Sunitinib Versus Pazopanib for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Two

- Turkish Hospital Experience, A Retrospective Comparative Case Series Study. *Annals of Oncology*, 28(5), 367.
- Elson, P. J. (2007). Prognostic Factors for Outcome in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Clinical Progress in Renal Cancer* (pp. 61-74). Eisen, T. & Christmas, T. (Eds.). UK: Informa.
- Escudier, B., Eisen, T., Porta, C., Patard, J. J., Khoo, V., Algaba, F., ... Kataja, V. (2012). Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, 23(7), 65-71.
- Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., ... Bukowski, R. M. (2007). Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(2), 125-134.
- Escudier, B., Porta, C., Bono, P., Powles, T., Eisen, T., Sternberg, C. N., ... Cella, D. (2014). Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *Journal of Clinical Oncology*, 32(14), 1412-1418.
- Escudier, B., Porta, C., Schmidinger, M., Rioux-Leclercq, N., Bex, A., Khoo, V., Grünwald, V., Gillessen, S., & Horwich, A. (2019). Renal Cell Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, 30(5), 706-720.
- Fenwick, E., Marshall, D. A., Levy, A. R. & Nichol, G. (2006). Using and Interpreting Cost-Effectiveness Acceptability Curves: An Example Using Data from A Trial of Management Strategies for Atrial Fibrillation. *BMC Health Services Research*, 6, 1-8.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr>.
- Frampton, J. E. (2017). Pazopanib: A Review in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Targeted Oncology*, 12(4), 543-554.
- Fuchs, V. R. (1982). Time Preference and Health: An Exploratory Study. *Economic Aspects of Health* (pp. 93-120). Fuchs, V. R. (Eds.). USA: The University of Chicago Press.

- Garattini, L. & Van De Vooren, K. (2011). Budget Impact Analysis in Economic Evaluation: A Proposal for A Clearer Definition. *European Journal of Health Economics*, 12(6), 499-502.
- Globocan (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>. Erişim Tarihi: 30 Haziran 2021.
- Goebell, P. J., Staehler, M., Müller, L., Nusch, A., Scheffler, M., Sauer, A., von Verschuer, U., Tech, S., Kruggel, L., Jänicke, M. & Marschner, N. (2018). Changes in Treatment Reality and Survival of Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma – Analyses From the German Clinical RCC-Registry. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(6), 1101-1115.
- Gold, M. R., Siegel, J.E., Russell, L. B. & Weinstein, M.C. (1996). Cost-Effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press.
- Gordon, S. (2013). Sosyal Bilimler Tarihi ve Felsefesi. Tatlıcan, Ü. ve Kösebalaban, H. (Çev.). İstanbul: Küre Yayınları.
- Gore, M. E., Szczylik, C., Porta, C., Bracarda, S., Bjarnason, G. A., Oudard, S., ... Bukowski, R. (2009). Safety and Efficacy of Sunitinib for Metastatic Renal-Cell Carcinoma: An Expanded-Access Trial. *The Lancet Oncology*, 10(8), 757-763.
- Gray, A. M., Clarke, P. M., Wolstenholme, J. L. & Wordsworth, S. (2011). Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. India: Oxford University Press.
- Grutters, J. P. C., Sculpher, M., Briggs, A. H., Severens, J. L., Candel, M. J., Stahl, J. E., De Ruyscher, D., Boer, A., Ramaekers, B. L. T. & Joore, M. A. (2013). Acknowledging Patient Heterogeneity in Economic Evaluation: A Systematic Literature Review. *Pharmacoeconomics*, 31(2), 111-123.
- Guo, J., Jin, J., Oya, M., Uemura, H., Takahashi, S., Tatsugami, K., Rha, S. Y., ..., Motzer, R. (2018). Safety of Pazopanib and Sunitinib in Treatment-Naive Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Asian Versus Non-Asian Subgroup Analysis of the COMPARZ Trial. *Journal of Hematology and Oncology*, 11(1), 1-10.
- Gürbüz, S. & Şahin, F. (2014). Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri: Felsefe, Yöntem, Analiz. Ankara: Seçkin Yayınları.

- Hainsworth, J. D., Rubin, M. S., Arrowsmith, E. R., Khatcheressian, J., Crane, E. J. & Franco, L. A. (2013). Pazopanib as Second-Line Treatment After Sunitinib or Bevacizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma: A Sarah Cannon Oncology Research Consortium Phase II Trial. *Clinical Genitourinary Cancer*, 11(3), 270-275.
- Hall, J., Zanotti, G., Kim, R., Krulewicz, S., Leith, A., Bailey, A., Liu, F. X. & Kearney, M. (2021). Real-World Symptoms, Disease Burden, Resource Use and Quality of Life in US Patients with Advanced Renal Cell Cancer. *Future Oncology*, 17(17), 2169-2182.
- Hançerlioğulları, A. (2006). Monte Carlo Simülasyon Metodu ve Mcnp Kod Sistemi. *Kastamonu Eğitim Dergisi*, 14(2), 545-556.
- Hasegawa, M., Komoto, S., Shirowa, T. & Fukuda, T. (2020). Formal Implementation of Cost-Effectiveness Evaluations in Japan: A Unique Health Technology Assessment System. *Value in Health*, 23(1), 43-51.
- Herts, B. R. & Silverman, S. G. (2008). The Role of Percutaneous Imaging-Guided Biopsy in the Diagnosis and Management of Renal Masses. *Clinical Management of Renal Tumors* (pp. 43-54). Bukowski, R. M. & Novick, A. C. (Eds.). USA: Humana Press.
- Herts, B. R. (2009). Imaging Techniques in Renal Cell Carcinoma. *Renal Cell Carcinoma* (pp. 51-69). Rini, B. I. & Campbell, S. C. (Eds.). USA: People's Medical Publishing House.
- Hill, S. R. (2012). Cost-Effectiveness Analysis for Clinicians. *BMC Medicine*, 10(10), 1-3.
- Husic, B. E. & Pande, V. S. (2018). Markov State Models: From an Art to a Science. *Journal of the American Chemical Society*, 140(7), 2386-2396.
- Hutson, T. E., Davis, I. D., Machiels, J.-P. H., De Souza, P. L., Rottey, S., Hong, B., ... Figlin, R. A. (2010). Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 28(3), 475-480.
- Jain, R., Grabner, M. & Onukwugha, E. (2011). Sensitivity Analysis in Cost-Effectiveness Studies. *Pharmacoeconomics*, 29(4), 297-314.

- Joshi, A., Sahu, A., Noronha, V., Patil, V. & Prabhash, K. (2018). Metastatic Renal Cell Cancer. *Systemic Therapy*, 9, 97-104.
- Joshi, S. S., Paner, G. P. & Chang, S. S. (2016). Polycystic Kidney Disease. *The Kidney A Comprehensive Guide to Pathologic Diagnosis and Management* (pp. 19-35). Hansel, D. E., Kane, C. J., Paner, G. P. & Chang, S. S. (Eds.). New York: Springer Science+Business Media.
- Fox-Rushby, J. & Cairns, J. (2005). *Economic Evaluation*. Poland: Open University Press.
- Kadom, N., Itri, J. N., Trofimova, A., Otero, H. J. & Horný, M. (2019). Cost-Effectiveness Analysis: An Overview of Key Concepts, Recommendations, Controversies, and Pitfalls. *Academic Radiology*, 26(4), 534-541.
- Kasprenski, M. & Di Carlo, H. (2019). Pediatric Renal Tumors. *Diagnosis and Surgical Management of Renal Tumors* (pp. 167-185). Gorin, M. A. and Allaf, M. E. (Eds.). Switzerland: Springer International Publishing.
- Khoo, V. (2008). Renal Cell Cancer: Overview and Immunochemotherapy. *Carcinoma of the Kidney* (pp. 1-16). Patel, U. (Eds.). UK: Cambridge University Press.
- Kim, D. D., Wilkinson, C. L., Pope, E. F., Chambers, J. D., Cohen, J. T. & Neumann, P. J. (2017). The Influence of Time Horizon on Results of Cost-Effectiveness Analyses. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 17, 615-623.
- Kim, M. S., Chung, H. S., Hwang, E. C., Jung, S. I., Kwon, D. D., Hwang, J. E., ... Chung, J. (2018). Efficacy of First-Line Targeted Therapy in Real-World Korean Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Focus on Sunitinib and Pazopanib. *J Korean Med Sci*, 17(33), 1-10.
- Kim, S. P. & Leibovich, B. C. (2013). Familial Renal Cell Carcinoma. *Renal Cell Carcinoma Clinical Management* (pp. 43-52). Campbell, S. C. & Rini, B. I. (Eds.). New York: Springer Science+Business Media.
- Köstek, O., Yılmaz, E., Hacıoğlu, M. B., Demircan, N. C., Gökyer, A., Uzunoğlu, S., ... Erdoğan, B. (2019). Changes in Skeletal Muscle Area and Lean Body Mass During Pazopanib vs Sunitinib Therapy for Metastatic Renal Cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 83(4), 735-742.

- Krugman, P. (2016). *Bir Liberalin Vicdanı*. Domaniç, N. (Çev.). İkinci Baskı. İstanbul: Literatür Yayıncılık.
- Kuntz, K. M., Russell, L. B., Owens, D. K., Sanders, G. D., Trikalinos, T. A. & Salomon, J. A. (2017). *Decision Models in Cost- Effectiveness Analysis. Cost- Effectiveness in Health and Medicine* (pp. 105-136). Neumann, P. J. et al. (Eds.). Second Edition. USA: Oxford University Press.
- Lakdawalla, D. N. & Phelps, C. E. (2020). Health Technology Assessment with Risk Aversion in Health. *Journal of Health Economics*, 72, 1-16.
- Lázaro, M., Valderrama, B. P., Suárez, C., de-Velasco, G., Beato, C., Chirivella, I., González-del-Alba, A., Laínez, N., Méndez-Vidal, M. J. & Arranz, J. A. (2020). SEOM Clinical Guideline for Treatment of Kidney Cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 22(2), 256-269.
- Lewin, C. (2005). Elementary Quantitative Methods. *Research Methods in The Social Sciences* (pp. 215-225). Somekh, B. & Lewin, C. (Eds.), London: SAGE Publications.
- Liu, G., Wu, E. Q., Ahn, J., Kamae, I., Xie, J. & Yang, H. (2020). The Development of Health Technology Assessment in Asia: Current Status and Future Trends. *Value in Health Regional Issues*, 21, 39-44.
- Ljungberg, B., Albiges, L., Abu-Ghanem, Y., Bensalah, K., Dabestani, S., Montes, S. F. P., Giles, R. H., Hofmann, F., Hora, M., Kuczyk, M. A., Kuusk, T., Lam, T. B., Marconi, L., Merseburger, A. S., Powles, T., Staehler, M., Tahbaz, R., Volpe, A. & Bex, A. (2019). European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *European Urology*, 75(5), 799-810.
- Lorgelly, P. K., Lawson, K. D., Fenwick, E. A. L. & Briggs, A. H. (2010). Outcome Measurement in Economic Evaluations of Public Health Interventions: A Role for The Capability Approach? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 7(5), 2274-2289.
- Ludwig, K., Graf von der Schulenburg, J. M. & Greiner, W. (2018). German Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*, 36(6), 663-674.
- Malinowski, K. P., Kawalec, P., Trąbka, W., Sowada, C., Petrova, G., Manova, M., Savova, A., Draganić, P., Slabý, J., Männik, A., Márky, K., Rugaja, Z., Gulbinovic, J., Tesar, T. & Paveliu, M. S. (2020). Health Technology Assessment and

Reimbursement Policy for Oncology Orphan Drugs in Central And Eastern Europe. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 1-13.

Marr, B. (2019). Veri Stratejisi. Gündüz, B. (Çev.), İstanbul: MediaCat Yayınları.

Masini, C., Vitale, M. G., Maruzzo, M., Procopio, G., de Giorgi, U., Buti, S., Rossetti, S., Iacovelli, R., Atzori, F., Cosmai, L., Vignani, F., Prati, G., Scagliarini, S., Guida, A., Berselli, A., & Pinto, C. (2019). Safety and Efficacy of Pazopanib in First-Line Metastatic Renal-Cell Carcinoma With or Without Renal Failure: CORE-URO-01 Study. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(1), 150-155.

McBride, J. M. (2016). Embryology, Anatomy, and Histology of the Kidney. *The Kidney: Comprehensive Guide to Pathologic Diagnosis and Management* (pp. 1-18). Hansel, D. E. et al. (Eds.). New York: Springer.

Meacock, R. (2019). Methods for the Economic Evaluation of Changes to the Organisation and Delivery of Health Services: Principal Challenges and Recommendations. *Health Economics, Policy and Law*, 14(1), 119-134.

Meltzer, D. O., Basu, A. & Sculpher, M. J. (2017). Theoretical Foundations of Cost-Effectiveness Analysis in Health and Medicine. *Cost- Effectiveness in Health and Medicine* (pp. 39-66). Neumann, P. J. et al. (Eds.). Second Edition. USA: Oxford University Press.

Méndez-Vidal, M. J., Molina, Á., Anido, U., Chirivella, I., Etxaniz, O., Fernández-Parra, E., ... Gallardo, E. (2018). Pazopanib: Evidence Review and Clinical Practice in The Management of Advanced Renal Cell Carcinoma. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 19(1), 1-12.

Meyer, A. R., Allaf, M. E. & Gorin, M. A. (2019). Epidemiology and Risk Factors of Renal Cell Carcinoma. *Diagnosis and Surgical Management of Renal Tumors*. Gorin, M. A. & Allaf, M. E. (Eds.). Switzerland: Springer International Publishing.

Moradi, N., Woldemichael, A., Malekian, P., Rotvandi, D. M. & Rezaei, S. (2020). An Exploratory Study to Estimate Cost-Effectiveness Threshold Value for Life Saving Treatments in Western Iran. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 18(1), 1-9.

Motzer, R. J., Hutson, T. E., Cella, D., Reeves, J., Hawkins, R., Guo, J., ... Choueiri, T. K. (2013). Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 369(8), 722-731.

- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Olsen, M. R., Hudes, G. R., Burke, J. M., Edenfield, W. J., Wilding, G., Agarwal, N., Thompson, J. A., Cella, D., Bello, A., Korytowsky, B., Yuan, J., Valota, O., Martell, B., Hariharan, S. & Figlin, R. A. (2012). Randomized Phase II Trial of Sunitinib on An Intermittent Versus Continuous Dosing Schedule As First-Line Therapy for Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 30(12), 1371-1377.
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., ... Figlin, R. A. (2007). Sunitinib Versus Interferon Alfa in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 356(2), 115-124.
- Motzer, R. J., Hutson, T. E., Tomczak, P., Michaelson, M. D., Bukowski, R. M., Oudard, S., Negrier, S., Szczylik, C., Pili, R., Bjarnason, G. A., Garcia-del-Muro, X., Sosman, J. A., Solska, E., Wilding, G., Thompson, J. A., Kim, S. T., Chen, I., Huang, X., & Figlin, R. A. (2009). Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared with Interferon Alfa in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 27(22), 3584-3590.
- Motzer, R. J., Bacik, J., Murphy, B. A., Russo, P. & Mazumdar. M. (2002). Interferon-Alfa as a Comparative Treatment for Clinical Trials of New Therapies Against Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(1), 289-296.
- Muennig, P. and Bounthavong, M. (2016). Cost-Effectiveness Analyses in Health: A Practical Approach. Third Edition. San Francisco: Jossey-Bass.
- Narayanan, S., Patel, P. H., Fan, A. & Srinivas, S. (2015). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Kidney Cancer: Principles and Practice* (pp. 3-16). Lara, P. N. & Jonasch, E. (Eds.). London: Springer International Publishing.
- Nazha, S., Tanguay, S., Kapoor, A., Jewett, M., Kollmannsberger, C., Wood, L., ... Dragomir, A. (2018). Cost-utility of Sunitinib Versus Pazopanib in Metastatic Renal Cell Carcinoma in Canada using Real-World Evidence. *Clinical Drug Investigation*, 38(12), 1155-1165.
- Neuman, P. J. (2005). Using Cost-Effectiveness Analysis to Improve Health Care: Opportunities and Barriers. New York: Oxford University Press.
- Neumann, P. J., Sanders, G. D., Russell, L. B., Siegel, J. E. & Ganiats, T. G. (2017). Cost- Effectiveness in Health and Medicine. Second Edition. USA: Oxford University Press.

- Nicod, E., Maynou, L., Maynou, L., Visintin, E. & Cairns, J. (2020). Why Do Health Technology Assessment Drug Reimbursement Recommendations Differ Between Countries? A Parallel Convergent Mixed Methods Study. *Health Economics, Policy and Law*, 15(3), 386-402.
- O'Mahony, J. F. (2021). Revision of Ireland's Cost-Effectiveness Threshold: New State-Industry Drug Pricing Deal Should Adequately Reflect Opportunity Costs. *PharmacoEconomics*, 5(3): 339-348.
- O'Mahony, J. F., Newall, A. T. & van Rosmalen, J. (2015). Dealing with Time in Health Economic Evaluation: Methodological Issues and Recommendations for Practice. *PharmacoEconomics*, 33(12), 1255-1268.
- O'Rourke, B., Oortwijn, W. & Schuller, T. (2020). The New Definition of Health Technology Assessment: A Milestone in International Collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 36(3), 187-190.
- Ochalek, J., Wang, H., Gu, Y., Lomas, J., Cutler, H. & Jin, C. (2020). Informing a Cost-Effectiveness Threshold for Health Technology Assessment in China: A Marginal Productivity Approach. *PharmacoEconomics*, 38(12), 1319-1331.
- Özcan, Y. A. (2013). Sağlık Kurumları Yönetiminde Sayısal Yöntemler: Teknikler ve Uygulamalar. Kavuncubaşı, Ş. & Yıldırım, S. (Çev.), Ankara: Siyasal Kitabevi.
- Padala, S. A., Barsouk, A., Thandra, K. C., Saginala, K., Mohammed, A., Vakiti, A., ... Barsouk, A. (2020). Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol*, 11(3), 79-87.
- Paglino, C., Cosmai, L., Giglione, P. and Porta, C. (2015). Renal Cell Carcinoma: From Molecular Biology to Targeted Therapies. *International Manual of Oncology Practice* (pp. 555-576). de Mello, R. A, Tavares, Á. and Mountzios, G. (Eds.), Switzerland: Springer International Publishing.
- Pande, V. S., Beauchamp, K. & Bowman, G. R. (2010). Everything You Wanted to Know About Markov State Models but Were Afraid to Ask. *Methods*, 52(1), 99-105.
- Park, W. H. & Eisen, T. (2007). Prognostic Factors in Renal Cell Cancer. *BJU International*, 99(5), 1277-1281.

- Perego, G., Barzaghi, P., Vavassori, I. & Petrelli, F. (2020). Treating Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma: Beyond Immunotherapy. *Medical Oncology*, 37(9), 1-5.
- Pérez-Valderrama, B., Arranz Arija, J. A., Rodríguez Sánchez, A., Pinto Marín, A., Borrega García, P., Castellano Gaunas, D. E., ... González Larriba, J. L. (2016). Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) Prognostic Model for First-Line Pazopanib In Metastatic Renal Carcinoma: The Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO Study. *Annals of Oncology*, 27(4), 706-711.
- Perry-Duxbury, M., Lomas, J., Asaria, M. & van Baal, P. (2022). The Relevance of Including Future Healthcare Costs in Cost-Effectiveness Threshold Calculations for the UK NHS. *Pharmacoeconomics*, 40, 233-239.
- Petrou, P. (2021). Budget Impact Analysis: Can We Afford the Added Value? *Journal of Medical Economics*, 24(1), 487-89.
- Prabhudesai, S. G., Jacques, A. E. T. & Sahdev, A. (2015). Non-Interventional Imaging in Genitourinary Cancer. *Urological Oncology* (pp. 85-134). Second Edition. Nargund, V. H. et al. (Eds.). London: Springer.
- Procopio, G., Bamias, A., Schmidinger, M., Hawkins, R., Sánchez, A. R., Estevez, S. V., Srihari, N., Kalofonos, H., Bono, P., Pisal, C. B., Hirschberg, Y., Dezzani, L., Ahmad, Q., Rodriguez, C. S. & Jonasch, E. (2019). Real-world Effectiveness and Safety of Pazopanib in Patients with Intermediate Prognostic Risk Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(3), 526-533.
- Purmonen, T., Martikainen, J. A., Soini, E. J. O., Kataja, V., Vuorinen, R. L. & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2008). Economic Evaluation of Sunitinib Malate in Second-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Finland. *Clinical Therapeutics*, 30(2), 382-392.
- Purmonen, T., Nuttunen, P., Vuorinen, R., Pyrhönen, S., Kataja, V. & Kellokumpu-Lehtinen, P. (2010). Current and Predicted Cost of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Finland. *Acta Oncologica*, 49(6), 837-843.
- Rajan, P. & Leung, H. Y. (2015). Experimental Urological Oncology: Cellular, Molecular, and Animal. *Urological Oncology* (pp. 39-50). Nargund, V. H., Raghavan, D. & Sandler, H. M. (Eds.). London: Springer-Verlag.

- Rättö, H., Kurko, T., Martikainen, J. E. & Aaltonen, K. (2021). The Impact of A Co-Payment Increase on the Consumption of Type 2 Antidiabetics – A Nationwide Interrupted Time Series Analysis. *Health Policy*, 125(9), 1166-1172.
- Ravasio, R., Ortega, C., Sabbatini, R. & Porta, C. (2011). Bevacizumab plus Interferon- α versus Sunitinib for First-Line Treatment of Renal Cell Carcinoma in Italy: A Cost-Minimization Analysis. *Clinical Drug Investigation*, 31(7), 507-517.
- Rowe, S. P., Yin, Y. & Gorin, M. A. (2019). Imaging of Renal Tumors. Diagnosis and Surgical Management of Renal Tumors (pp. 55-69). Gorin, M. A. and Allaf, M. E. (Eds.). Switzerland: Springer International Publishing.
- Sanders, G. D., Neumann, P. J., Basu, A., Brock, D. W., Feeny, D., Krahn, M., ... Ganiats, T. G. (2016). Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-Effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Journal of The American Medical Association*, 316(10), 1093-1103.
- Sato, R. C. & Zouain, D. M. (2010). Markov Models in Health Care. *Einstein*, 8(3), 376-379.
- Scaletti, A. (2014). Evaluating Investments in Health Care Systems Health Technology Assessment. London: Springer.
- Schmidinger, M., Bamias, A., Procopio, G., Hawkins, R., Sanchez, A. R., Vázquez, S., Srihari, N., Kalofonos, H., Bono, P., Pisal, C. B., Hirschberg, Y., Dezzani, L., Ahmad, Q., Jonasch, E., Gimeno, R. A., Herranz, U. A., Ardavanis, A., Ashraf, S. A., ... Ziem, P. (2019). Prospective Observational Study of Pazopanib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (PRINCIPAL Study). *The Oncologist*, 24(4), 491-497.
- Severens, J. L., Milne, R. J. & Severens, H. (2004). Discounting Health Outcomes in Economic Evaluation: The ongoing debate. *Value in Health*, 7(4), 397-401.
- Sheng, X., Jin, J., He, Z., Huang, Y., Zhou, A., Wang, J., Ren, X., Ye, D., Zhang, X., Qin, S., Zhou, F., Wang, B. & Guo, J. (2020). Pazopanib Versus Sunitinib in Chinese Patients with Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Pooled Subgroup Analysis from the Randomized, COMPARZ Studies. *BMC Cancer*, 20(1), 1-8.

- Shiroiwa, T., Fukuda, T., Ikeda, S., Takura, T. & Moriwaki, K. (2017). Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value in Health*, 20(3), 372-378.
- Shiroiwa, T., Sung, Y. K., Fukuda, T., Lang, H. C., Bae, S. C. & Kiichiro Tsutani, K. (2010). International Survey On Willingness-To-Pay (Wtp) For One Additional Qaly Gained: What Is The Threshold Of Cost Effectiveness? *Health Economics*, 19, 422-437.
- Silva, M. T., Silva, E. N. & Pereira, M. G. (2017). Análise De Impacto Orçamentário. Epidemiologia E Servicos De Saude. *Revista Do Sistema Unico De Saude Do Brasil*, 26(2), 421-424.
- Simard, H., Sabbagh, R., Ouellet, S., Richard, P. & Jeldres, C. (2018). The Impact of Targeted Therapy on Healthcare Resource Use in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: The University of Sherbrooke Experience. *Canadian Urological Association Journal*, 12(9), 373-377.
- Sonnenberg, F. A. & Beck, J. R. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making*, 13(4), 322-38.
- Staehler, M., Panic, A., Goebell, P. J., Merling, M., Potthoff, K., Herrmann, E., de Geeter, P., Vannier, C., Hogrefe, C., Marschner, N. & Grünwald, V. (2021). First-Line Pazopanib in Intermediate- and Poor-Risk Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Final Results of the FLIPPER Trial. *International Journal of Cancer*, 148(4), 950-960.
- Stanfield, P., Hui, Y. H. & Cross, N. (2018). Temel Tıbbi Terminoloji. Dördüncü Baskı. İlhanlı, İ. (Çev.). Ankara: Nobel Yayınları.
- Sterman, J. D. (2001). System Dynamics Modeling: Tools for Learning in A Complex World. *California Management Review*, 43(4), 8-25.
- Sternberg, C. N., Davis, I. D., Mardiak, J., Szczylik, C., Lee, E., Wagstaff, J., ... Hawkins, R. E. (2010). Pazopanib in Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 28(6), 1061-1068.
- Sternberg, C. N., Hawkins, R. E., Wagstaff, J., Salman, P., Mardiak, J., Barrios, C. H., Zarba, J. J., Gladkov, O. A., Lee, E., Szczylik, C., McCann, L., Rubin, S. D., Chen, M. & Davis, I. D. (2013). A Randomised, Double-Blind Phase III Study Of Pazopanib in Patients with Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma:

- Final Overall Survival Results and Safety Update. *European Journal of Cancer*, 49(6), 1287-1296.
- Stock, G. T., Aguiar, P. N., Tadokoro, H. & de Mello, R. A. (2015). Cancer Epidemiology and Screening. International Manual of Oncology Practice (iMOP): Principles of Medical Oncology (pp. 3-14). Switzerland: Springer International Publishing.
- Sun, X. & Faunce, T. (2008). Decision-Analytical Modelling in Health-Care Economic Evaluations. *European Journal of Health Economics*, 9(4), 313-323.
- Tamai, H., Takiguchi, Y., Oka, M., Shingaki, N., Enomoto, S., Shiraki, T., Furuta, M., Inoue, I., Iguchi, M., Yanaoka, K., Ariei, K., Shimizu, Y., Nakata, H., Shinka, T., Sanke, T. & Ichinose, M. (2005). Contrast-Enhanced Ultrasonography in The Diagnosis of Solid Renal Tumors. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 24(12), 1635-1640.
- Tannir, N. M., Sumanta K. P. & Michael B. A. (2018). Second-Line Treatment Landscape for Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *The Oncologist*, 23(5), 540-55.
- Taylor, C. & Jan, S. (2017). Economic Evaluation of Medicines. *Australian Prescriber*, 40(2), 76-78.
- Tippu, Z., Au, L. & Turajlic, S. (2021). Evolution of Renal Cell Carcinoma. *European Urology Focus*, 7(1), 148-151.
- Treish, I., Al Rabayah, A., Jaddoua, S. & Tuffaha, H. (2021). Impact of a New Cost-Effectiveness Threshold Implementation on Cancer Formulary Decisions in Jordan. *PharmacoEconomics*, 6, 137-145
- Trenaman, L., Pearson, S. D. & Hoch, J. S. (2020). How Are Incremental Cost-Effectiveness, Contextual Considerations, and Other Benefits Viewed in Health Technology Assessment Recommendations in the United States? *Value in Health*, 23(5), 576-584.
- Türk, A., Aslan, H., Balaban, M., Demirkol, M. K. & Tarhan, F. (2014). Clinical and Histopathological Features At The Renal Cell Cancers Of Kidney. *The Journal of Kartal Training and Research Hospital*, 25(2), 124-126.
- Ucar, G., Acikgoz, Y., Ergun, Y., Bal, O., Yilmaz, M., Karakaya, S., Akdeniz, N., Kostek, O., Aydin Isak, O., Yazici Sener, G., Dirikoc, M., Aktürk Esen, S., Dogan, M. &

- Uncu, D. (2020). Sunitinib or Pazopanib: Is There Any Difference Between Tyrosine Kinase Inhibitors in the Pre-Nivolumab Setting in Metastatic Renal Cell Carcinoma? *Cureus*, 12(9), 1-9.
- Uzochukwu, B. S. C., Okeke, C., O'Brien, N., Ruiz, F., Sombie, I. & Hollingworth, S. (2020). Health Technology Assessment And Priority Setting for Universal Health Coverage: A Qualitative Study of Stakeholders' Capacity, Needs, Policy Areas of Demand and Perspectives in Nigeria. *Globalization and Health*, 16(1), 1-11.
- Vankayala, H., Shi, D. & Vaishampayan, U. (2012). Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. *Kidney Cancer: Principles and Practice* (pp. 69-88). Lara, P. N. & Jonasch, E. (Eds.). Heidelberg: Springer.
- Vargas, C., Balmaceda, C., Rodríguez, F., Rojas, R., Giglio, A. & Espinoza, M. A. (2019). Economic Evaluation of Sunitinib Versus Pazopanib and Best Supportive Care for the Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma in Chile: Cost-Effectiveness Analysis and A Mixed Treatment Comparison. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 19(5), 609-617.
- Vickers, M. M. & Heng, D. Y. C. (2013). Prognostic Factors in Advanced Renal Cell Carcinoma. *Renal Cell Carcinoma: Clinical Management* (pp. 249-256). New York: Springer Science+Business Media.
- Vogel, C., Ziegel Müller, B., Ljungberg, B., Bensalah, K., Bex, A., Canfield, S., Giles, R. H., Hora, M., Kuczyk, M. A., Merseburger, A. S., Powles, T., Albiges, L., Stewart, F., Volpe, A., Graser, A., Schlemmer, M., Yuan, C., Lam, T. & Staehler, M. (2019). Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clinical Genitourinary Cancer*, 17(2), 345-355.
- Vreman, R. A., Naci, H., Goettsch, W. G., Mantel-Teeuwisse, A. K., Schneeweiss, S. G., Leufkens, H. G. M. & Kesselheim, A. S. (2020). Decision Making Under Uncertainty: Comparing Regulatory and Health Technology Assessment Reviews of Medicines in the United States and Europe. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 108(2), 350-357.
- Vuorinen, R. L., Paunu, N., Turpeenniemi-Hujanen, T., Reunamo, T., Jekunen, A., Kataja, V., Sintonen, H., Purmonen, T. & Kellokumpu-Lehtinen, P. L. (2019). Sunitinib First-Line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects. *Anticancer Research*, 39(10), 5559-5564.
- Walker, S., Palmer, S. & Sculpher, M. (2007). The Role of NICE Technology Appraisal in NHS Rationing. *British Medical Bulletin*, 82(1), 51-64.

- Walther, A., Chao, D. & Gore, M. (2007). Adjuvant Therapy in Renal Cancer. *Clinical Progress in Renal Cancer* (pp. 153-166). Eisen, T. & Christmas, T. (Eds.). UK: Informa.
- Wang, B., Song, J. W. & Chen, H. Q. (2020). First-Line Pazopanib Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Real-World Data From a Single Chinese Center. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1-5.
- Weinstein, M. C. & Stason, W. B. (1977). Foundations of Cost-Effectiveness Analysis for Health and Medical Practices. *New England Journal of Medicine*, 296, 716-721.
- West, R. R. (1996). Discounting the Future: Influence of the Economic Model. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 50, 239-244.
- Whitehead, S. J. & Ali, S. (2010). Health Outcomes in Economic Evaluation: The QALY and Utilities. *British Medical Bulletin*, 96(1), 5-21.
- Wichmann, A. B., Goltstein, L. C. M. J., Obihara, N. J., Berendsen, M. R., Van Houdenhoven, M., Morrison, R. S., Johnston, B. M., Engels, Y., Berendsen, M., Goltstein, L., Knol, E., Kool, M., Nienhuis, W., Nies, L., Obihara, N., Pieksma, J., & Rovers, J. (2020). QALY-Time: Experts' View on the Use of the Quality-Adjusted Life Year in Cost-Effectiveness Analysis in Palliative Care. *BMC Health Services Research*, 20(1), 1-7.
- Wong, B. Y. & Samlowski, W. E. (2010). Renal Cell Cancer. Medical Therapy In Urology (pp. 17-31). Shergill, I. S. et al. (Eds.). London: Springer.
- Woods, B., Revill, P., Sculpher, M. & Claxton, K. (2016). Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in Health*, 19(8), 929-935.
- World Health Organization (2012). World Health Organization, Cost- Effectiveness Thresholds. http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. Erişim Tarihi: 1.08.2021.
- Yadlapalli, S. B., Shi, D. & Vaishampayan, U. (2015). Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors. *Kidney Cancer* (pp. 105-122). Second Edition. Lara, P. N. & Jonasch, E. (Eds.). London: Springer.
- Zhang, Y., Hueser, H. C. & Hernandez, I. (2017). Comparing the Approval And Coverage Decisions of New Oncology Drugs in the United States and Other

Selected Countries. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy*, 23(2), 247-254.

EK 1. SİMÜLASYONLARA İLİŞKİN BULGULAR

Tablo 37. Pazopanib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	892,0	70,0	38,0	1000
2	795,7	129,5	74,8	1000
3	709,7	179,8	110,5	1000
4	633,1	221,9	145,0	1000
5	564,7	256,9	178,4	1000
6	503,7	285,6	210,7	1000
7	449,3	308,9	241,8	1000
8	400,8	327,4	271,8	1000
9	357,5	341,7	300,8	1000
10	318,9	352,3	328,8	1000
11	284,5	359,9	355,7	1000
12	253,7	364,7	381,6	1000
13	226,3	367,1	406,6	1000
14	201,9	367,5	430,6	1000
15	180,1	366,2	453,7	1000
16	160,6	363,5	475,9	1000
17	143,3	359,4	497,3	1000
18	127,8	354,4	517,8	1000
19	114,0	348,4	537,6	1000
20	101,7	341,8	556,5	1000
21	90,7	334,5	574,7	1000
22	80,9	326,8	592,2	1000
23	72,2	318,8	609,0	1000
24	64,4	310,4	625,2	1000
25	57,4	301,9	640,7	1000
26	51,2	293,3	655,5	1000
27	45,7	284,5	669,8	1000
28	40,8	275,8	683,5	1000
29	36,4	267,0	696,6	1000
30	32,4	258,4	709,2	1000
31	28,9	249,8	721,3	1000
32	25,8	241,3	732,9	1000
33	23,0	233,0	744,0	1000
34	20,5	224,8	754,7	1000
35	18,3	216,8	764,9	1000
36	16,3	209,0	774,7	1000
37	14,6	201,4	784,1	1000
38	13,0	193,9	793,1	1000
39	11,6	186,7	801,7	1000
40	10,3	179,7	810,0	1000
41	9,2	172,8	817,9	1000
42	8,2	166,2	825,6	1000
43	7,3	159,8	832,8	1000
44	6,5	153,6	839,8	1000
45	5,8	147,6	846,5	1000
46	5,2	141,8	853,0	1000
47	4,6	136,2	859,1	1000
48	4,1	130,8	865,0	1000
49	3,7	125,6	870,7	1000
50	3,3	120,6	876,1	1000
51	2,9	115,8	881,3	1000

Tablo 37. Pazopanib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (*devamı*)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
52	2,6	111,1	886,2	1000
53	2,3	106,6	891,0	1000
54	2,1	102,3	895,6	1000
55	1,9	98,2	900,0	1000
56	1,7	94,2	904,2	1000
57	1,5	90,3	908,2	1000
58	1,3	86,7	912,0	1000
59	1,2	83,1	915,7	1000
60	1,1	79,7	919,3	1000
61	0,9	76,4	922,6	1000
62	0,8	73,3	925,9	1000
63	0,7	70,3	929,0	1000
64	0,7	67,4	932,0	1000
65	0,6	64,6	934,8	1000
66	0,5	61,9	937,6	1000
67	0,5	59,3	940,2	1000
68	0,4	56,9	942,7	1000
69	0,4	54,5	945,1	1000
70	0,3	52,3	947,4	1000
71	0,3	50,1	949,6	1000
72	0,3	48,0	951,7	1000
73	0,2	46,0	953,8	1000
74	0,2	44,1	955,7	1000
75	0,2	42,3	957,6	1000
76	0,2	40,5	959,3	1000
77	0,2	38,8	961,0	1000
78	0,1	37,2	962,7	1000
79	0,1	35,6	964,2	1000
80	0,1	34,1	965,7	1000
81	0,1	32,7	967,2	1000
82	0,1	31,4	968,6	1000
83	0,1	30,0	969,9	1000
84	0,1	28,8	971,1	1000
85	0,1	27,6	972,4	1000
86	0,1	26,4	973,5	1000
87	0,0	25,3	974,6	1000
88	0,0	24,3	975,7	1000
89	0,0	23,2	976,7	1000
90	0,0	22,3	977,7	1000
91	0,0	21,3	978,6	1000
92	0,0	20,4	979,5	1000
93	0,0	19,6	980,4	1000
94	0,0	18,8	981,2	1000
95	0,0	18,0	982,0	1000
96	0,0	17,2	982,8	1000
97	0,0	16,5	983,5	1000
98	0,0	15,8	984,2	1000
99	0,0	15,1	984,8	1000
100	0,0	14,5	985,5	1000
101	0,0	13,9	986,1	1000
102	0,0	13,3	986,7	1000
103	0,0	12,8	987,2	1000
104	0,0	12,2	987,8	1000
105	0,0	11,7	988,3	1000
106	0,0	11,2	988,8	1000

Tablo 37. Pazopanib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (*devamı*)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
107	0,0	10,8	989,2	1000
108	0,0	10,3	989,7	1000
109	0,0	9,9	990,1	1000
110	0,0	9,5	990,5	1000
111	0,0	9,1	990,9	1000
112	0,0	8,7	991,3	1000
113	0,0	8,3	991,7	1000
114	0,0	8,0	992,0	1000
115	0,0	7,6	992,4	1000
116	0,0	7,3	992,7	1000
117	0,0	7,0	993,0	1000
118	0,0	6,7	993,3	1000
119	0,0	6,4	993,6	1000
120	0,0	6,2	993,8	1000
121	0,0	5,9	994,1	1000
122	0,0	5,7	994,3	1000
123	0,0	5,4	994,6	1000
124	0,0	5,2	994,8	1000
125	0,0	5,0	995,0	1000
126	0,0	4,8	995,2	1000
127	0,0	4,6	995,4	1000
128	0,0	4,4	995,6	1000
129	0,0	4,2	995,8	1000
130	0,0	4,0	996,0	1000
131	0,0	3,8	996,2	1000
132	0,0	3,7	996,3	1000
133	0,0	3,5	996,5	1000
134	0,0	3,4	996,6	1000
135	0,0	3,2	996,8	1000
136	0,0	3,1	996,9	1000
137	0,0	3,0	997,0	1000
138	0,0	2,8	997,2	1000
139	0,0	2,7	997,3	1000
140	0,0	2,6	997,4	1000
141	0,0	2,5	997,5	1000
142	0,0	2,4	997,6	1000
143	0,0	2,3	997,7	1000
144	0,0	2,2	997,8	1000
145	0,0	2,1	997,9	1000
146	0,0	2,0	998,0	1000
147	0,0	1,9	998,1	1000
148	0,0	1,9	998,1	1000
149	0,0	1,8	998,2	1000
150	0,0	1,7	998,3	1000
151	0,0	1,6	998,4	1000
152	0,0	1,6	998,4	1000
153	0,0	1,5	998,5	1000
154	0,0	1,4	998,6	1000
155	0,0	1,4	998,6	1000
156	0,0	1,3	998,7	1000
157	0,0	1,3	998,7	1000
158	0,0	1,2	998,8	1000
159	0,0	1,2	998,8	1000
160	0,0	1,1	998,9	1000
161	0,0	1,1	998,9	1000

Tablo 37. Pazopanib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (*devamı*)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
162	0,0	1,0	999,0	1000
163	0,0	1,0	999,0	1000
164	0,0	0,9	999,1	1000
165	0,0	0,9	999,1	1000
166	0,0	0,9	999,1	1000
167	0,0	0,8	999,2	1000
168	0,0	0,8	999,2	1000
169	0,0	0,8	999,2	1000
170	0,0	0,7	999,3	1000
171	0,0	0,7	999,3	1000
172	0,0	0,7	999,3	1000
173	0,0	0,6	999,4	1000
174	0,0	0,6	999,4	1000
175	0,0	0,6	999,4	1000
176	0,0	0,6	999,4	1000
177	0,0	0,5	999,47	1000
178	0,0	0,5	999,49	1000
179	0,0	0,5	999,51	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	975,0	4,0	21,0	1000
2	950,6	7,7	41,7	1000
3	926,9	11,1	62,1	1000
4	903,7	14,2	82,1	1000
5	881,1	17,1	101,8	1000
6	859,1	19,7	121,2	1000
7	837,6	22,1	140,3	1000
8	816,7	24,3	159,1	1000
9	796,2	26,2	177,5	1000
10	776,3	28,0	195,6	1000
11	756,9	29,7	213,4	1000
12	738,0	31,1	230,9	1000
13	719,5	32,4	248,0	1000
14	701,6	33,6	264,9	1000
15	684,0	34,6	281,4	1000
16	666,9	35,5	297,6	1000
17	650,2	36,3	313,5	1000
18	634,0	37,0	329,0	1000
19	618,1	37,5	344,3	1000
20	602,7	38,0	359,3	1000
21	587,6	38,4	374,0	1000
22	572,9	38,7	388,3	1000
23	558,6	39,0	402,4	1000
24	544,6	39,1	416,2	1000
25	531,0	39,2	429,7	1000
26	517,7	39,3	443,0	1000
27	504,8	39,3	455,9	1000
28	492,2	39,2	468,6	1000
29	479,9	39,1	481,0	1000
30	467,9	39,0	493,2	1000
31	456,2	38,8	505,1	1000
32	444,8	38,5	516,7	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
33	433,7	38,3	528,1	1000
34	422,8	38,0	539,2	1000
35	412,3	37,7	550,1	1000
36	401,9	37,3	560,7	1000
37	391,9	36,9	571,2	1000
38	382,1	36,5	581,4	1000
39	372,5	36,1	591,3	1000
40	363,2	35,7	601,1	1000
41	354,2	35,3	610,6	1000
42	345,3	34,8	619,9	1000
43	336,7	34,4	629,0	1000
44	328,2	33,9	637,9	1000
45	320,0	33,4	646,6	1000
46	312,0	32,9	655,0	1000
47	304,2	32,4	663,3	1000
48	296,6	31,9	671,5	1000
49	289,2	31,4	679,4	1000
50	282,0	30,9	687,1	1000
51	274,9	30,4	694,7	1000
52	268,1	29,9	702,1	1000
53	261,4	29,4	709,3	1000
54	254,8	28,9	716,3	1000
55	248,5	28,3	723,2	1000
56	242,2	27,8	729,9	1000
57	236,2	27,3	736,5	1000
58	230,3	26,8	742,9	1000
59	224,5	26,3	749,1	1000
60	218,9	25,8	755,3	1000
61	213,4	25,3	761,2	1000
62	208,1	24,8	767,0	1000
63	202,9	24,4	772,7	1000
64	197,8	23,9	778,3	1000
65	192,9	23,4	783,7	1000
66	188,1	22,9	789,0	1000
67	183,4	22,5	794,2	1000
68	178,8	22,0	799,2	1000
69	174,3	21,6	804,1	1000
70	170,0	21,1	808,9	1000
71	165,7	20,7	813,6	1000
72	161,6	20,2	818,2	1000
73	157,5	19,8	822,7	1000
74	153,6	19,4	827,0	1000
75	149,7	19,0	831,3	1000
76	146,0	18,6	835,4	1000
77	142,3	18,2	839,5	1000
78	138,8	17,8	843,4	1000
79	135,3	17,4	847,3	1000
80	131,9	17,0	851,0	1000
81	128,6	16,6	854,7	1000
82	125,4	16,3	858,3	1000
83	122,3	15,9	861,8	1000
84	119,2	15,6	865,2	1000
85	116,2	15,2	868,5	1000
86	113,3	14,9	871,8	1000
87	110,5	14,5	875,0	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
88	107,7	14,2	878,0	1000
89	105,1	13,9	881,1	1000
90	102,4	13,6	884,0	1000
91	99,9	13,3	886,9	1000
92	97,4	13,0	889,7	1000
93	94,9	12,7	892,4	1000
94	92,6	12,4	895,1	1000
95	90,2	12,1	897,7	1000
96	88,0	11,8	900,2	1000
97	85,8	11,5	902,7	1000
98	83,6	11,3	905,1	1000
99	81,6	11,0	907,4	1000
100	79,5	10,7	909,7	1000
101	77,5	10,5	912,0	1000
102	75,6	10,2	914,2	1000
103	73,7	10,0	916,3	1000
104	71,9	9,8	918,4	1000
105	70,1	9,5	920,4	1000
106	68,3	9,3	922,4	1000
107	66,6	9,1	924,3	1000
108	64,9	8,9	926,2	1000
109	63,3	8,7	928,0	1000
110	61,7	8,5	929,8	1000
111	60,2	8,3	931,6	1000
112	58,7	8,1	933,3	1000
113	57,2	7,9	934,9	1000
114	55,8	7,7	936,5	1000
115	54,4	7,5	938,1	1000
116	53,0	7,3	939,7	1000
117	51,7	7,1	941,2	1000
118	50,4	7,0	942,6	1000
119	49,2	6,8	944,0	1000
120	47,9	6,6	945,4	1000
121	46,7	6,5	946,8	1000
122	45,6	6,3	948,1	1000
123	44,4	6,2	949,4	1000
124	43,3	6,0	950,7	1000
125	42,2	5,9	951,9	1000
126	41,2	5,7	953,1	1000
127	40,1	5,6	954,3	1000
128	39,1	5,5	955,4	1000
129	38,2	5,3	956,5	1000
130	37,2	5,2	957,6	1000
131	36,3	5,1	958,7	1000
132	35,4	4,9	959,7	1000
133	34,5	4,8	960,7	1000
134	33,6	4,7	961,7	1000
135	32,8	4,6	962,6	1000
136	32,0	4,5	963,6	1000
137	31,2	4,4	964,5	1000
138	30,4	4,3	965,4	1000
139	29,6	4,2	966,2	1000
140	28,9	4,1	967,1	1000
141	28,2	4,0	967,9	1000
142	27,5	3,9	968,7	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
143	26,8	3,8	969,5	1000
144	26,1	3,7	970,2	1000
145	25,4	3,6	971,0	1000
146	24,8	3,5	971,7	1000
147	24,2	3,4	972,4	1000
148	23,6	3,3	973,1	1000
149	23,0	3,2	973,8	1000
150	22,4	3,2	974,4	1000
151	21,9	3,1	975,1	1000
152	21,3	3,0	975,7	1000
153	20,8	2,9	976,3	1000
154	20,3	2,9	976,9	1000
155	19,8	2,8	977,5	1000
156	19,3	2,7	978,0	1000
157	18,8	2,7	978,6	1000
158	18,3	2,6	979,1	1000
159	17,9	2,5	979,6	1000
160	17,4	2,5	980,1	1000
161	17,0	2,4	980,6	1000
162	16,5	2,3	981,1	1000
163	16,1	2,3	981,6	1000
164	15,7	2,2	982,0	1000
165	15,3	2,2	982,5	1000
166	15,0	2,1	982,9	1000
167	14,6	2,1	983,4	1000
168	14,2	2,0	983,8	1000
169	13,9	2,0	984,2	1000
170	13,5	1,9	984,6	1000
171	13,2	1,9	985,0	1000
172	12,8	1,8	985,3	1000
173	12,5	1,8	985,7	1000
174	12,2	1,7	986,1	1000
175	11,9	1,7	986,4	1000
176	11,6	1,6	986,7	1000
177	11,3	1,6	987,1	1000
178	11,0	1,6	987,4	1000
179	10,8	1,5	987,7	1000
180	10,5	1,5	988,0	1000
181	10,2	1,5	988,3	1000
182	10,0	1,4	988,6	1000
183	9,7	1,4	988,9	1000
184	9,5	1,3	989,2	1000
185	9,2	1,3	989,4	1000
186	9,0	1,3	989,7	1000
187	8,8	1,2	990,0	1000
188	8,6	1,2	990,2	1000
189	8,4	1,2	990,5	1000
190	8,1	1,2	990,7	1000
191	7,9	1,1	990,9	1000
192	7,7	1,1	991,2	1000
193	7,5	1,1	991,4	1000
194	7,4	1,0	991,6	1000
195	7,2	1,0	991,8	1000
196	7,0	1,0	992,0	1000
197	6,8	1,0	992,2	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (*devamı*)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
198	6,7	0,9	992,4	1000
199	6,5	0,9	992,6	1000
200	6,3	0,9	992,8	1000
201	6,2	0,9	993,0	1000
202	6,0	0,9	993,1	1000
203	5,9	0,8	993,3	1000
204	5,7	0,8	993,5	1000
205	5,6	0,8	993,6	1000
206	5,4	0,8	993,8	1000
207	5,3	0,8	993,9	1000
208	5,2	0,7	994,1	1000
209	5,0	0,7	994,2	1000
210	4,9	0,7	994,4	1000
211	4,8	0,7	994,5	1000
212	4,7	0,7	994,7	1000
213	4,5	0,6	994,8	1000
214	4,4	0,6	994,9	1000
215	4,3	0,6	995,1	1000
216	4,2	0,6	995,2	1000
217	4,1	0,6	995,3	1000
218	4,0	0,6	995,4	1000
219	3,9	0,6	995,5	1000
220	3,8	0,5	995,6	1000
221	3,7	0,5	995,8	1000
222	3,6	0,5	995,9	1000
223	3,5	0,5	996,0	1000
224	3,4	0,5	996,1	1000
225	3,4	0,5	996,2	1000
226	3,3	0,5	996,3	1000
227	3,2	0,5	996,4	1000
228	3,1	0,4	996,4	1000
229	3,0	0,4	996,5	1000
230	3,0	0,4	996,6	1000
231	2,9	0,4	996,7	1000
232	2,8	0,4	996,8	1000
233	2,7	0,4	996,9	1000
234	2,7	0,4	996,9	1000
235	2,6	0,4	997,0	1000
236	2,5	0,4	997,1	1000
237	2,5	0,4	997,2	1000
238	2,4	0,3	997,2	1000
239	2,4	0,3	997,3	1000
240	2,3	0,3	997,4	1000
241	2,2	0,3	997,4	1000
242	2,2	0,3	997,5	1000
243	2,1	0,3	997,6	1000
244	2,1	0,3	997,6	1000
245	2,0	0,3	997,7	1000
246	2,0	0,3	997,7	1000
247	1,9	0,3	997,8	1000
248	1,9	0,3	997,9	1000
249	1,8	0,3	997,9	1000
250	1,8	0,3	998,0	1000
251	1,7	0,2	998,0	1000
252	1,7	0,2	998,1	1000

Tablo 38. Sunitinib Tedavisine İlişkin Markov Kohort Simülasyonu (*devamı*)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
253	1,7	0,2	998,1	1000
254	1,6	0,2	998,2	1000
255	1,6	0,2	998,2	1000
256	1,5	0,2	998,2	1000
257	1,5	0,2	998,3	1000
258	1,5	0,2	998,3	1000
259	1,4	0,2	998,4	1000
260	1,4	0,2	998,4	1000
261	1,3	0,2	998,5	1000
262	1,3	0,2	998,5	1000
263	1,3	0,2	998,5	1000
264	1,3	0,2	998,6	1000
265	1,2	0,2	998,6	1000
266	1,2	0,2	998,6	1000
267	1,2	0,2	998,7	1000
268	1,1	0,2	998,7	1000
269	1,1	0,2	998,7	1000
270	1,1	0,2	998,8	1000
271	1,0	0,1	998,8	1000
272	1,0	0,1	998,8	1000
273	1,0	0,1	998,9	1000
274	1,0	0,1	998,9	1000
275	0,9	0,1	998,9	1000
276	0,9	0,1	998,9	1000
277	0,9	0,1	999,0	1000
278	0,9	0,1	999,0	1000
279	0,9	0,1	999,0	1000
280	0,8	0,1	999,0	1000
281	0,8	0,1	999,1	1000
282	0,8	0,1	999,1	1000
283	0,8	0,1	999,1	1000
284	0,8	0,1	999,1	1000
285	0,7	0,1	999,2	1000
286	0,7	0,1	999,2	1000
287	0,7	0,1	999,2	1000
288	0,7	0,1	999,2	1000
289	0,7	0,1	999,2	1000
290	0,6	0,1	999,3	1000
291	0,6	0,1	999,3	1000
292	0,6	0,1	999,3	1000
293	0,6	0,1	999,3	1000
294	0,6	0,1	999,3	1000
295	0,6	0,1	999,3	1000
296	0,6	0,1	999,4	1000
297	0,5	0,1	999,4	1000
298	0,5	0,1	999,4	1000
299	0,5	0,1	999,4	1000
300	0,5	0,1	999,4	1000
301	0,5	0,1	999,4	1000
302	0,5	0,1	999,45	1000
303	0,5	0,1	999,47	1000
304	0,5	0,1	999,48	1000
305	0,4	0,1	999,49	1000
306	0,4	0,1	999,51	1000

Tablo 39. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	892,0	70,0	38,0	1000
2	795,7	129,5	74,8	1000
3	709,7	179,8	110,5	1000
4	633,1	221,9	145,0	1000
5	564,7	256,9	178,4	1000
6	503,7	285,6	210,7	1000
7	449,3	308,9	241,8	1000
8	400,8	327,3	271,9	1000
9	357,5	341,6	300,9	1000
10	318,9	352,3	328,8	1000
11	284,5	359,8	355,7	1000
12	253,7	364,6	381,7	1000
13	226,3	367,0	406,6	1000
14	201,9	367,5	430,6	1000
15	180,1	366,2	453,8	1000
16	160,6	363,4	476,0	1000
17	143,3	359,3	497,4	1000
18	127,8	354,3	517,9	1000
19	114,0	348,3	537,7	1000
20	101,7	341,7	556,6	1000
21	90,7	334,4	574,9	1000
22	80,9	326,7	592,4	1000
23	72,2	318,7	609,2	1000
24	64,4	310,3	625,3	1000
25	57,4	301,8	640,8	1000
26	51,2	293,1	655,7	1000
27	45,7	284,4	669,9	1000
28	40,8	275,6	683,6	1000
29	36,4	266,9	696,7	1000
30	32,4	258,2	709,3	1000
31	28,9	249,6	721,4	1000
32	25,8	241,2	733,0	1000
33	23,0	232,8	744,1	1000
34	20,5	224,7	754,8	1000
35	18,3	216,7	765,0	1000
36	16,3	208,8	774,8	1000
37	14,6	201,2	784,2	1000
38	13,0	193,8	793,2	1000
39	11,6	186,5	801,9	1000
40	10,3	179,5	810,1	1000
41	9,2	172,7	818,1	1000
42	8,2	166,1	825,7	1000
43	7,3	159,7	833,0	1000
44	6,5	153,5	840,0	1000
45	5,8	147,5	846,7	1000
46	5,2	141,7	853,1	1000
47	4,6	136,1	859,3	1000
48	4,1	130,7	865,1	1000
49	3,7	125,5	870,8	1000
50	3,3	120,5	876,2	1000
51	2,9	115,7	881,4	1000
52	2,6	111,0	886,4	1000
53	2,3	106,5	891,1	1000
54	2,1	102,2	895,7	1000

Tablo 39. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
55	1,9	98,1	900,1	1000
56	1,7	94,1	904,3	1000
57	1,5	90,2	908,3	1000
58	1,3	86,5	912,1	1000
59	1,2	83,0	915,8	1000
60	1,1	79,6	919,4	1000
61	0,9	76,3	922,7	1000
62	0,8	73,2	926,0	1000
63	0,7	70,2	929,1	1000
64	0,7	67,3	932,1	1000
65	0,6	64,5	934,9	1000
66	0,5	61,8	937,7	1000
67	0,5	59,3	940,3	1000
68	0,4	56,8	942,8	1000
69	0,4	54,4	945,2	1000
70	0,3	52,2	947,5	1000
71	0,3	50,0	949,7	1000
72	0,3	47,9	951,8	1000
73	0,2	45,9	953,8	1000
74	0,2	44,0	955,8	1000
75	0,2	42,2	957,6	1000
76	0,2	40,4	959,4	1000
77	0,2	38,7	961,1	1000
78	0,1	37,1	962,7	1000
79	0,1	35,6	964,3	1000
80	0,1	34,1	965,8	1000
81	0,1	32,7	967,2	1000
82	0,1	31,3	968,6	1000
83	0,1	30,0	969,9	1000
84	0,1	28,7	971,2	1000
85	0,1	27,5	972,4	1000
86	0,1	26,4	973,6	1000
87	0,0	25,3	974,7	1000
88	0,0	24,2	975,7	1000
89	0,0	23,2	976,8	1000
90	0,0	22,2	977,7	1000
91	0,0	21,3	978,7	1000
92	0,0	20,4	979,6	1000
93	0,0	19,5	980,4	1000
94	0,0	18,7	981,3	1000
95	0,0	17,9	982,0	1000
96	0,0	17,2	982,8	1000
97	0,0	16,5	983,5	1000
98	0,0	15,8	984,2	1000
99	0,0	15,1	984,9	1000
100	0,0	14,5	985,5	1000
101	0,0	13,9	986,1	1000
102	0,0	13,3	986,7	1000
103	0,0	12,7	987,3	1000
104	0,0	12,2	987,8	1000
105	0,0	11,7	988,3	1000
106	0,0	11,2	988,8	1000
107	0,0	10,7	989,3	1000
108	0,0	10,3	989,7	1000

Tablo 39. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
109	0,0	9,8	990,2	1000
110	0,0	9,4	990,6	1000
111	0,0	9,0	991,0	1000
112	0,0	8,7	991,3	1000
113	0,0	8,3	991,7	1000
114	0,0	7,9	992,1	1000
115	0,0	7,6	992,4	1000
116	0,0	7,3	992,7	1000
117	0,0	7,0	993,0	1000
118	0,0	6,7	993,3	1000
119	0,0	6,4	993,6	1000
120	0,0	6,1	993,9	1000
121	0,0	5,9	994,1	1000
122	0,0	5,6	994,4	1000
123	0,0	5,4	994,6	1000
124	0,0	5,2	994,8	1000
125	0,0	5,0	995,0	1000
126	0,0	4,7	995,3	1000
127	0,0	4,5	995,5	1000
128	0,0	4,4	995,6	1000
129	0,0	4,2	995,8	1000
130	0,0	4,0	996,0	1000
131	0,0	3,8	996,2	1000
132	0,0	3,7	996,3	1000
133	0,0	3,5	996,5	1000
134	0,0	3,4	996,6	1000
135	0,0	3,2	996,8	1000
136	0,0	3,1	996,9	1000
137	0,0	3,0	997,0	1000
138	0,0	2,8	997,2	1000
139	0,0	2,7	997,3	1000
140	0,0	2,6	997,4	1000
141	0,0	2,5	997,5	1000
142	0,0	2,4	997,6	1000
143	0,0	2,3	997,7	1000
144	0,0	2,2	997,8	1000
145	0,0	2,1	997,9	1000
146	0,0	2,0	998,0	1000
147	0,0	1,9	998,1	1000
148	0,0	1,8	998,2	1000
149	0,0	1,8	998,2	1000
150	0,0	1,7	998,3	1000
151	0,0	1,6	998,4	1000
152	0,0	1,6	998,4	1000
153	0,0	1,5	998,5	1000
154	0,0	1,4	998,6	1000
155	0,0	1,4	998,6	1000
156	0,0	1,3	998,7	1000
157	0,0	1,3	998,7	1000
158	0,0	1,2	998,8	1000
159	0,0	1,2	998,8	1000
160	0,0	1,1	998,9	1000
161	0,0	1,1	998,9	1000
162	0,0	1,0	999,0	1000

Tablo 39. Pazopanib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
163	0,0	1,0	999,0	1000
164	0,0	0,9	999,1	1000
165	0,0	0,9	999,1	1000
166	0,0	0,9	999,1	1000
167	0,0	0,8	999,2	1000
168	0,0	0,8	999,2	1000
169	0,0	0,7	999,3	1000
170	0,0	0,7	999,3	1000
171	0,0	0,7	999,3	1000
172	0,0	0,7	999,3	1000
173	0,0	0,6	999,4	1000
174	0,0	0,6	999,4	1000
175	0,0	0,6	999,4	1000
176	0,0	0,6	999,4	1000
177	0,0	0,5	999,47	1000
178	0,0	0,5	999,49	1000
179	0,0	0,5	999,51	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	975,0	4,0	21,0	1000
2	950,6	7,7	41,7	1000
3	926,8	11,1	62,1	1000
4	903,6	14,2	82,1	1000
5	881,0	17,1	101,9	1000
6	859,0	19,7	121,3	1000
7	837,5	22,1	140,4	1000
8	816,6	24,3	159,1	1000
9	796,1	26,3	177,6	1000
10	776,2	28,1	195,7	1000
11	756,8	29,7	213,5	1000
12	737,9	31,1	231,0	1000
13	719,4	32,4	248,1	1000
14	701,4	33,6	265,0	1000
15	683,9	34,6	281,5	1000
16	666,8	35,5	297,7	1000
17	650,1	36,3	313,6	1000
18	633,9	37,0	329,1	1000
19	618,0	37,6	344,4	1000
20	602,5	38,1	359,4	1000
21	587,5	38,5	374,1	1000
22	572,8	38,8	388,5	1000
23	558,4	39,0	402,5	1000
24	544,5	39,2	416,3	1000
25	530,9	39,3	429,9	1000
26	517,6	39,3	443,1	1000
27	504,6	39,3	456,0	1000
28	492,0	39,3	468,7	1000
29	479,7	39,1	481,1	1000
30	467,7	39,0	493,3	1000
31	456,0	38,8	505,2	1000
32	444,6	38,6	516,8	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
33	433,5	38,3	528,2	1000
34	422,6	38,0	539,3	1000
35	412,1	37,7	550,2	1000
36	401,8	37,3	560,9	1000
37	391,7	37,0	571,3	1000
38	381,9	36,6	581,5	1000
39	372,4	36,2	591,5	1000
40	363,1	35,7	601,2	1000
41	354,0	35,3	610,7	1000
42	345,1	34,9	620,0	1000
43	336,5	34,4	629,1	1000
44	328,1	33,9	638,0	1000
45	319,9	33,4	646,7	1000
46	311,9	32,9	655,2	1000
47	304,1	32,4	663,5	1000
48	296,5	31,9	671,6	1000
49	289,0	31,4	679,5	1000
50	281,8	30,9	687,3	1000
51	274,8	30,4	694,8	1000
52	267,9	29,9	702,2	1000
53	261,2	29,4	709,4	1000
54	254,7	28,9	716,5	1000
55	248,3	28,4	723,3	1000
56	242,1	27,9	730,1	1000
57	236,0	27,4	736,6	1000
58	230,1	26,8	743,0	1000
59	224,4	26,3	749,3	1000
60	218,8	25,8	755,4	1000
61	213,3	25,4	761,4	1000
62	207,9	24,9	767,2	1000
63	202,7	24,4	772,9	1000
64	197,7	23,9	778,4	1000
65	192,7	23,4	783,8	1000
66	187,9	23,0	789,1	1000
67	183,2	22,5	794,3	1000
68	178,6	22,0	799,3	1000
69	174,2	21,6	804,3	1000
70	169,8	21,1	809,1	1000
71	165,6	20,7	813,7	1000
72	161,4	20,3	818,3	1000
73	157,4	19,8	822,8	1000
74	153,4	19,4	827,1	1000
75	149,6	19,0	831,4	1000
76	145,9	18,6	835,5	1000
77	142,2	18,2	839,6	1000
78	138,7	17,8	843,5	1000
79	135,2	17,4	847,4	1000
80	131,8	17,0	851,2	1000
81	128,5	16,7	854,8	1000
82	125,3	16,3	858,4	1000
83	122,2	15,9	861,9	1000
84	119,1	15,6	865,3	1000
85	116,1	15,2	868,7	1000
86	113,2	14,9	871,9	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
87	110,4	14,5	875,1	1000
88	107,6	14,2	878,2	1000
89	104,9	13,9	881,2	1000
90	102,3	13,6	884,1	1000
91	99,8	13,3	887,0	1000
92	97,3	13,0	889,8	1000
93	94,8	12,7	892,5	1000
94	92,5	12,4	895,2	1000
95	90,1	12,1	897,8	1000
96	87,9	11,8	900,3	1000
97	85,7	11,5	902,8	1000
98	83,5	11,3	905,2	1000
99	81,5	11,0	907,5	1000
100	79,4	10,7	909,8	1000
101	77,4	10,5	912,1	1000
102	75,5	10,2	914,3	1000
103	73,6	10,0	916,4	1000
104	71,8	9,8	918,5	1000
105	70,0	9,5	920,5	1000
106	68,2	9,3	922,5	1000
107	66,5	9,1	924,4	1000
108	64,9	8,9	926,3	1000
109	63,2	8,7	928,1	1000
110	61,6	8,5	929,9	1000
111	60,1	8,3	931,6	1000
112	58,6	8,1	933,3	1000
113	57,1	7,9	935,0	1000
114	55,7	7,7	936,6	1000
115	54,3	7,5	938,2	1000
116	53,0	7,3	939,7	1000
117	51,6	7,1	941,2	1000
118	50,3	7,0	942,7	1000
119	49,1	6,8	944,1	1000
120	47,9	6,6	945,5	1000
121	46,7	6,5	946,9	1000
122	45,5	6,3	948,2	1000
123	44,4	6,2	949,5	1000
124	43,2	6,0	950,7	1000
125	42,2	5,9	952,0	1000
126	41,1	5,7	953,2	1000
127	40,1	5,6	954,3	1000
128	39,1	5,5	955,5	1000
129	38,1	5,3	956,6	1000
130	37,1	5,2	957,7	1000
131	36,2	5,1	958,7	1000
132	35,3	4,9	959,7	1000
133	34,4	4,8	960,7	1000
134	33,6	4,7	961,7	1000
135	32,7	4,6	962,7	1000
136	31,9	4,5	963,6	1000
137	31,1	4,4	964,5	1000
138	30,3	4,3	965,4	1000
139	29,6	4,2	966,3	1000
140	28,8	4,1	967,1	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
141	28,1	4,0	967,9	1000
142	27,4	3,9	968,7	1000
143	26,7	3,8	969,5	1000
144	26,1	3,7	970,3	1000
145	25,4	3,6	971,0	1000
146	24,8	3,5	971,7	1000
147	24,1	3,4	972,4	1000
148	23,5	3,3	973,1	1000
149	23,0	3,2	973,8	1000
150	22,4	3,2	974,5	1000
151	21,8	3,1	975,1	1000
152	21,3	3,0	975,7	1000
153	20,7	2,9	976,3	1000
154	20,2	2,9	976,9	1000
155	19,7	2,8	977,5	1000
156	19,2	2,7	978,1	1000
157	18,7	2,7	978,6	1000
158	18,3	2,6	979,1	1000
159	17,8	2,5	979,7	1000
160	17,4	2,5	980,2	1000
161	16,9	2,4	980,7	1000
162	16,5	2,3	981,1	1000
163	16,1	2,3	981,6	1000
164	15,7	2,2	982,1	1000
165	15,3	2,2	982,5	1000
166	14,9	2,1	983,0	1000
167	14,6	2,1	983,4	1000
168	14,2	2,0	983,8	1000
169	13,8	2,0	984,2	1000
170	13,5	1,9	984,6	1000
171	13,1	1,9	985,0	1000
172	12,8	1,8	985,4	1000
173	12,5	1,8	985,7	1000
174	12,2	1,7	986,1	1000
175	11,9	1,7	986,4	1000
176	11,6	1,6	986,8	1000
177	11,3	1,6	987,1	1000
178	11,0	1,6	987,4	1000
179	10,7	1,5	987,7	1000
180	10,5	1,5	988,0	1000
181	10,2	1,5	988,3	1000
182	10,0	1,4	988,6	1000
183	9,7	1,4	988,9	1000
184	9,5	1,3	989,2	1000
185	9,2	1,3	989,5	1000
186	9,0	1,3	989,7	1000
187	8,8	1,2	990,0	1000
188	8,5	1,2	990,2	1000
189	8,3	1,2	990,5	1000
190	8,1	1,2	990,7	1000
191	7,9	1,1	990,9	1000
192	7,7	1,1	991,2	1000
193	7,5	1,1	991,4	1000
194	7,3	1,0	991,6	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
195	7,2	1,0	991,8	1000
196	7,0	1,0	992,0	1000
197	6,8	1,0	992,2	1000
198	6,6	0,9	992,4	1000
199	6,5	0,9	992,6	1000
200	6,3	0,9	992,8	1000
201	6,1	0,9	993,0	1000
202	6,0	0,9	993,1	1000
203	5,8	0,8	993,3	1000
204	5,7	0,8	993,5	1000
205	5,6	0,8	993,6	1000
206	5,4	0,8	993,8	1000
207	5,3	0,8	994,0	1000
208	5,2	0,7	994,1	1000
209	5,0	0,7	994,3	1000
210	4,9	0,7	994,4	1000
211	4,8	0,7	994,5	1000
212	4,7	0,7	994,7	1000
213	4,5	0,6	994,8	1000
214	4,4	0,6	994,9	1000
215	4,3	0,6	995,1	1000
216	4,2	0,6	995,2	1000
217	4,1	0,6	995,3	1000
218	4,0	0,6	995,4	1000
219	3,9	0,6	995,5	1000
220	3,8	0,5	995,7	1000
221	3,7	0,5	995,8	1000
222	3,6	0,5	995,9	1000
223	3,5	0,5	996,0	1000
224	3,4	0,5	996,1	1000
225	3,3	0,5	996,2	1000
226	3,3	0,5	996,3	1000
227	3,2	0,5	996,4	1000
228	3,1	0,4	996,5	1000
229	3,0	0,4	996,5	1000
230	3,0	0,4	996,6	1000
231	2,9	0,4	996,7	1000
232	2,8	0,4	996,8	1000
233	2,7	0,4	996,9	1000
234	2,7	0,4	997,0	1000
235	2,6	0,4	997,0	1000
236	2,5	0,4	997,1	1000
237	2,5	0,4	997,2	1000
238	2,4	0,3	997,2	1000
239	2,3	0,3	997,3	1000
240	2,3	0,3	997,4	1000
241	2,2	0,3	997,4	1000
242	2,2	0,3	997,5	1000
243	2,1	0,3	997,6	1000
244	2,1	0,3	997,6	1000
245	2,0	0,3	997,7	1000
246	2,0	0,3	997,8	1000
247	1,9	0,3	997,8	1000
248	1,9	0,3	997,9	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
249	1,8	0,3	997,9	1000
250	1,8	0,3	998,0	1000
251	1,7	0,2	998,0	1000
252	1,7	0,2	998,1	1000
253	1,6	0,2	998,1	1000
254	1,6	0,2	998,2	1000
255	1,6	0,2	998,2	1000
256	1,5	0,2	998,3	1000
257	1,5	0,2	998,3	1000
258	1,5	0,2	998,3	1000
259	1,4	0,2	998,4	1000
260	1,4	0,2	998,4	1000
261	1,3	0,2	998,5	1000
262	1,3	0,2	998,5	1000
263	1,3	0,2	998,5	1000
264	1,2	0,2	998,6	1000
265	1,2	0,2	998,6	1000
266	1,2	0,2	998,6	1000
267	1,2	0,2	998,7	1000
268	1,1	0,2	998,7	1000
269	1,1	0,2	998,7	1000
270	1,1	0,2	998,8	1000
271	1,0	0,1	998,8	1000
272	1,0	0,1	998,8	1000
273	1,0	0,1	998,9	1000
274	1,0	0,1	998,9	1000
275	0,9	0,1	998,9	1000
276	0,9	0,1	998,9	1000
277	0,9	0,1	999,0	1000
278	0,9	0,1	999,0	1000
279	0,9	0,1	999,0	1000
280	0,8	0,1	999,0	1000
281	0,8	0,1	999,1	1000
282	0,8	0,1	999,1	1000
283	0,8	0,1	999,1	1000
284	0,8	0,1	999,1	1000
285	0,7	0,1	999,2	1000
286	0,7	0,1	999,2	1000
287	0,7	0,1	999,2	1000
288	0,7	0,1	999,2	1000
289	0,7	0,1	999,2	1000
290	0,6	0,1	999,3	1000
291	0,6	0,1	999,3	1000
292	0,6	0,1	999,3	1000
293	0,6	0,1	999,3	1000
294	0,6	0,1	999,3	1000
295	0,6	0,1	999,4	1000
296	0,6	0,1	999,4	1000
297	0,5	0,1	999,4	1000
298	0,5	0,1	999,4	1000
299	0,5	0,1	999,4	1000
300	0,5	0,1	999,4	1000
301	0,5	0,1	999,4	1000
302	0,5	0,1	999,5	1000

Tablo 40. Sunitinib Tedavisine İlişkin Normal Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
303	0,5	0,1	999,5	1000
304	0,5	0,1	999,5	1000
305	0,4	0,1	999,496	1000
306	0,4	0,1	999,508	1000

Tablo 41. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	899,8	70,0	30,2	1000
2	809,7	130,2	60,1	1000
3	728,5	181,6	89,8	1000
4	655,6	225,3	119,1	1000
5	589,9	262,1	148,0	1000
6	530,8	292,9	176,3	1000
7	477,6	318,2	204,2	1000
8	429,8	338,8	231,4	1000
9	386,7	355,3	258,0	1000
10	348,0	368,0	284,0	1000
11	313,1	377,5	309,4	1000
12	281,7	384,2	334,0	1000
13	253,5	388,5	358,0	1000
14	228,1	390,5	381,4	1000
15	205,3	390,8	404,0	1000
16	184,7	389,4	425,9	1000
17	166,2	386,6	447,2	1000
18	149,5	382,6	467,8	1000
19	134,6	377,7	487,8	1000
20	121,1	371,9	507,1	1000
21	108,9	365,3	525,7	1000
22	98,0	358,2	543,7	1000
23	88,2	350,7	561,1	1000
24	79,4	342,7	577,9	1000
25	71,4	334,4	594,2	1000
26	64,3	325,9	609,8	1000
27	57,8	317,3	624,9	1000
28	52,0	308,5	639,4	1000
29	46,8	299,7	653,4	1000
30	42,1	290,9	666,9	1000
31	37,9	282,1	679,9	1000
32	34,1	273,4	692,5	1000
33	30,7	264,8	704,5	1000
34	27,6	256,2	716,1	1000
35	24,9	247,8	727,3	1000
36	22,4	239,6	738,0	1000
37	20,1	231,5	748,4	1000
38	18,1	223,6	758,3	1000
39	16,3	215,8	767,9	1000
40	14,7	208,3	777,1	1000
41	13,2	200,9	785,9	1000
42	11,9	193,7	794,4	1000
43	10,7	186,7	802,6	1000
44	9,6	179,9	810,5	1000

Tablo 41. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
45	8,6	173,3	818,0	1000
46	7,8	167,0	825,3	1000
47	7,0	160,8	832,2	1000
48	6,3	154,8	838,9	1000
49	5,7	149,0	845,4	1000
50	5,1	143,4	851,5	1000
51	4,6	137,9	857,5	1000
52	4,1	132,7	863,2	1000
53	3,7	127,6	868,6	1000
54	3,3	122,7	873,9	1000
55	3,0	118,0	879,0	1000
56	2,7	113,5	883,8	1000
57	2,4	109,1	888,5	1000
58	2,2	104,9	892,9	1000
59	2,0	100,8	897,2	1000
60	1,8	96,9	901,4	1000
61	1,6	93,1	905,3	1000
62	1,4	89,4	909,1	1000
63	1,3	85,9	912,8	1000
64	1,2	82,6	916,3	1000
65	1,0	79,3	919,6	1000
66	0,9	76,2	922,9	1000
67	0,8	73,2	926,0	1000
68	0,8	70,3	929,0	1000
69	0,7	67,5	931,8	1000
70	0,6	64,8	934,6	1000
71	0,6	62,3	937,2	1000
72	0,5	59,8	939,7	1000
73	0,4	57,4	942,1	1000
74	0,4	55,1	944,5	1000
75	0,4	52,9	946,7	1000
76	0,3	50,8	948,9	1000
77	0,3	48,8	950,9	1000
78	0,3	46,8	952,9	1000
79	0,2	45,0	954,8	1000
80	0,2	43,2	956,6	1000
81	0,2	41,4	958,4	1000
82	0,2	39,8	960,0	1000
83	0,2	38,2	961,6	1000
84	0,1	36,7	963,2	1000
85	0,1	35,2	964,7	1000
86	0,1	33,8	966,1	1000
87	0,1	32,4	967,5	1000
88	0,1	31,1	968,8	1000
89	0,1	29,9	970,0	1000
90	0,1	28,7	971,2	1000
91	0,1	27,5	972,4	1000
92	0,1	26,4	973,5	1000
93	0,1	25,4	974,6	1000
94	0,0	24,3	975,6	1000
95	0,0	23,4	976,6	1000
96	0,0	22,4	977,5	1000
97	0,0	21,5	978,4	1000

Tablo 41. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
98	0,0	20,7	979,3	1000
99	0,0	19,8	980,1	1000
100	0,0	19,0	980,9	1000
101	0,0	18,3	981,7	1000
102	0,0	17,5	982,4	1000
103	0,0	16,8	983,2	1000
104	0,0	16,1	983,8	1000
105	0,0	15,5	984,5	1000
106	0,0	14,9	985,1	1000
107	0,0	14,3	985,7	1000
108	0,0	13,7	986,3	1000
109	0,0	13,1	986,8	1000
110	0,0	12,6	987,4	1000
111	0,0	12,1	987,9	1000
112	0,0	11,6	988,4	1000
113	0,0	11,2	988,8	1000
114	0,0	10,7	989,3	1000
115	0,0	10,3	989,7	1000
116	0,0	9,9	990,1	1000
117	0,0	9,5	990,5	1000
118	0,0	9,1	990,9	1000
119	0,0	8,7	991,3	1000
120	0,0	8,4	991,6	1000
121	0,0	8,0	992,0	1000
122	0,0	7,7	992,3	1000
123	0,0	7,4	992,6	1000
124	0,0	7,1	992,9	1000
125	0,0	6,8	993,2	1000
126	0,0	6,5	993,5	1000
127	0,0	6,3	993,7	1000
128	0,0	6,0	994,0	1000
129	0,0	5,8	994,2	1000
130	0,0	5,5	994,5	1000
131	0,0	5,3	994,7	1000
132	0,0	5,1	994,9	1000
133	0,0	4,9	995,1	1000
134	0,0	4,7	995,3	1000
135	0,0	4,5	995,5	1000
136	0,0	4,3	995,7	1000
137	0,0	4,2	995,8	1000
138	0,0	4,0	996,0	1000
139	0,0	3,8	996,2	1000
140	0,0	3,7	996,3	1000
141	0,0	3,5	996,5	1000
142	0,0	3,4	996,6	1000
143	0,0	3,2	996,8	1000
144	0,0	3,1	996,9	1000
145	0,0	3,0	997,0	1000
146	0,0	2,9	997,1	1000
147	0,0	2,8	997,2	1000
148	0,0	2,6	997,4	1000
149	0,0	2,5	997,5	1000
150	0,0	2,4	997,6	1000

Tablo 41. Pazopanib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
151	0,0	2,3	997,7	1000
152	0,0	2,2	997,8	1000
153	0,0	2,2	997,8	1000
154	0,0	2,1	997,9	1000
155	0,0	2,0	998,0	1000
156	0,0	1,9	998,1	1000
157	0,0	1,8	998,2	1000
158	0,0	1,8	998,2	1000
159	0,0	1,7	998,3	1000
160	0,0	1,6	998,4	1000
161	0,0	1,5	998,5	1000
162	0,0	1,5	998,5	1000
163	0,0	1,4	998,6	1000
164	0,0	1,4	998,6	1000
165	0,0	1,3	998,7	1000
166	0,0	1,3	998,7	1000
167	0,0	1,2	998,8	1000
168	0,0	1,2	998,8	1000
169	0,0	1,1	998,9	1000
170	0,0	1,1	998,9	1000
171	0,0	1,0	999,0	1000
172	0,0	1,0	999,0	1000
173	0,0	0,9	999,1	1000
174	0,0	0,9	999,1	1000
175	0,0	0,9	999,1	1000
176	0,0	0,8	999,2	1000
177	0,0	0,8	999,2	1000
178	0,0	0,8	999,2	1000
179	0,0	0,7	999,3	1000
180	0,0	0,7	999,3	1000
181	0,0	0,7	999,3	1000
182	0,0	0,7	999,3	1000
183	0,0	0,6	999,4	1000
184	0,0	0,6	999,4	1000
185	0,0	0,6	999,4	1000
186	0,0	0,6	999,4	1000
187	0,0	0,5	999,47	1000
188	0,0	0,5	999,49	1000
189	0,0	0,5	999,51	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	975,8	4,0	20,1	1000
2	952,2	7,8	40,0	1000
3	929,2	11,2	59,6	1000
4	906,7	14,4	78,9	1000
5	884,8	17,3	97,9	1000
6	863,4	20,0	116,6	1000
7	842,6	22,5	135,0	1000
8	822,2	24,8	153,1	1000
9	802,3	26,8	170,9	1000
10	782,9	28,7	188,4	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
11	764,0	30,4	205,6	1000
12	745,5	32,0	222,5	1000
13	727,5	33,4	239,1	1000
14	709,9	34,6	255,5	1000
15	692,7	35,7	271,5	1000
16	676,0	36,7	287,3	1000
17	659,6	37,6	302,7	1000
18	643,7	38,4	317,9	1000
19	628,1	39,0	332,8	1000
20	612,9	39,6	347,4	1000
21	598,1	40,1	361,8	1000
22	583,7	40,5	375,8	1000
23	569,6	40,8	389,6	1000
24	555,8	41,0	403,2	1000
25	542,3	41,2	416,4	1000
26	529,2	41,3	429,4	1000
27	516,4	41,4	442,2	1000
28	504,0	41,4	454,7	1000
29	491,8	41,3	466,9	1000
30	479,9	41,2	478,9	1000
31	468,3	41,1	490,6	1000
32	457,0	40,9	502,1	1000
33	445,9	40,7	513,4	1000
34	435,1	40,5	524,4	1000
35	424,6	40,2	535,2	1000
36	414,3	39,9	545,8	1000
37	404,3	39,5	556,1	1000
38	394,6	39,2	566,3	1000
39	385,0	38,8	576,2	1000
40	375,7	38,4	585,9	1000
41	366,6	38,0	595,4	1000
42	357,8	37,5	604,7	1000
43	349,1	37,1	613,8	1000
44	340,7	36,6	622,7	1000
45	332,4	36,2	631,4	1000
46	324,4	35,7	639,9	1000
47	316,6	35,2	648,2	1000
48	308,9	34,7	656,4	1000
49	301,4	34,2	664,4	1000
50	294,1	33,7	672,2	1000
51	287,0	33,2	679,8	1000
52	280,1	32,7	687,2	1000
53	273,3	32,2	694,5	1000
54	266,7	31,7	701,6	1000
55	260,3	31,1	708,6	1000
56	254,0	30,6	715,4	1000
57	247,8	30,1	722,1	1000
58	241,8	29,6	728,6	1000
59	236,0	29,1	734,9	1000
60	230,3	28,6	741,2	1000
61	224,7	28,1	747,2	1000
62	219,3	27,5	753,2	1000
63	214,0	27,0	759,0	1000
64	208,8	26,5	764,6	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
65	203,8	26,1	770,2	1000
66	198,8	25,6	775,6	1000
67	194,0	25,1	780,9	1000
68	189,3	24,6	786,1	1000
69	184,8	24,1	791,1	1000
70	180,3	23,7	796,0	1000
71	175,9	23,2	800,9	1000
72	171,7	22,7	805,6	1000
73	167,5	22,3	810,2	1000
74	163,5	21,8	814,7	1000
75	159,5	21,4	819,1	1000
76	155,7	21,0	823,4	1000
77	151,9	20,5	827,6	1000
78	148,2	20,1	831,6	1000
79	144,7	19,7	835,6	1000
80	141,2	19,3	839,5	1000
81	137,7	18,9	843,4	1000
82	134,4	18,5	847,1	1000
83	131,2	18,1	850,7	1000
84	128,0	17,7	854,3	1000
85	124,9	17,4	857,8	1000
86	121,9	17,0	861,1	1000
87	118,9	16,6	864,4	1000
88	116,1	16,3	867,7	1000
89	113,2	15,9	870,8	1000
90	110,5	15,6	873,9	1000
91	107,8	15,2	876,9	1000
92	105,2	14,9	879,9	1000
93	102,7	14,6	882,7	1000
94	100,2	14,3	885,5	1000
95	97,8	13,9	888,3	1000
96	95,4	13,6	890,9	1000
97	93,1	13,3	893,6	1000
98	90,9	13,0	896,1	1000
99	88,7	12,8	898,6	1000
100	86,5	12,5	901,0	1000
101	84,4	12,2	903,4	1000
102	82,4	11,9	905,7	1000
103	80,4	11,6	908,0	1000
104	78,5	11,4	910,2	1000
105	76,6	11,1	912,3	1000
106	74,7	10,9	914,4	1000
107	72,9	10,6	916,5	1000
108	71,1	10,4	918,5	1000
109	69,4	10,2	920,4	1000
110	67,7	9,9	922,3	1000
111	66,1	9,7	924,2	1000
112	64,5	9,5	926,0	1000
113	62,9	9,3	927,8	1000
114	61,4	9,0	929,5	1000
115	59,9	8,8	931,2	1000
116	58,5	8,6	932,9	1000
117	57,1	8,4	934,5	1000
118	55,7	8,2	936,1	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
119	54,3	8,1	937,6	1000
120	53,0	7,9	939,1	1000
121	51,7	7,7	940,6	1000
122	50,5	7,5	942,0	1000
123	49,3	7,3	943,4	1000
124	48,1	7,2	944,7	1000
125	46,9	7,0	946,1	1000
126	45,8	6,8	947,4	1000
127	44,7	6,7	948,6	1000
128	43,6	6,5	949,9	1000
129	42,5	6,4	951,1	1000
130	41,5	6,2	952,3	1000
131	40,5	6,1	953,4	1000
132	39,5	5,9	954,5	1000
133	38,6	5,8	955,6	1000
134	37,6	5,7	956,7	1000
135	36,7	5,5	957,7	1000
136	35,8	5,4	958,8	1000
137	35,0	5,3	959,8	1000
138	34,1	5,1	960,7	1000
139	33,3	5,0	961,7	1000
140	32,5	4,9	962,6	1000
141	31,7	4,8	963,5	1000
142	31,0	4,7	964,4	1000
143	30,2	4,6	965,2	1000
144	29,5	4,5	966,1	1000
145	28,8	4,4	966,9	1000
146	28,1	4,2	967,7	1000
147	27,4	4,1	968,5	1000
148	26,7	4,0	969,2	1000
149	26,1	4,0	970,0	1000
150	25,4	3,9	970,7	1000
151	24,8	3,8	971,4	1000
152	24,2	3,7	972,1	1000
153	23,6	3,6	972,8	1000
154	23,1	3,5	973,4	1000
155	22,5	3,4	974,1	1000
156	22,0	3,3	974,7	1000
157	21,4	3,3	975,3	1000
158	20,9	3,2	975,9	1000
159	20,4	3,1	976,5	1000
160	19,9	3,0	977,0	1000
161	19,4	3,0	977,6	1000
162	19,0	2,9	978,1	1000
163	18,5	2,8	978,7	1000
164	18,1	2,8	979,2	1000
165	17,6	2,7	979,7	1000
166	17,2	2,6	980,2	1000
167	16,8	2,6	980,7	1000
168	16,4	2,5	981,1	1000
169	16,0	2,4	981,6	1000
170	15,6	2,4	982,0	1000
171	15,2	2,3	982,5	1000
172	14,9	2,3	982,9	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
173	14,5	2,2	983,3	1000
174	14,1	2,2	983,7	1000
175	13,8	2,1	984,1	1000
176	13,5	2,1	984,5	1000
177	13,1	2,0	984,8	1000
178	12,8	2,0	985,2	1000
179	12,5	1,9	985,6	1000
180	12,2	1,9	985,9	1000
181	11,9	1,8	986,3	1000
182	11,6	1,8	986,6	1000
183	11,3	1,7	986,9	1000
184	11,1	1,7	987,2	1000
185	10,8	1,7	987,5	1000
186	10,5	1,6	987,8	1000
187	10,3	1,6	988,1	1000
188	10,0	1,5	988,4	1000
189	9,8	1,5	988,7	1000
190	9,6	1,5	989,0	1000
191	9,3	1,4	989,2	1000
192	9,1	1,4	989,5	1000
193	8,9	1,4	989,8	1000
194	8,7	1,3	990,0	1000
195	8,5	1,3	990,2	1000
196	8,3	1,3	990,5	1000
197	8,1	1,2	990,7	1000
198	7,9	1,2	990,9	1000
199	7,7	1,2	991,2	1000
200	7,5	1,2	991,4	1000
201	7,3	1,1	991,6	1000
202	7,1	1,1	991,8	1000
203	7,0	1,1	992,0	1000
204	6,8	1,0	992,2	1000
205	6,6	1,0	992,4	1000
206	6,5	1,0	992,5	1000
207	6,3	1,0	992,7	1000
208	6,2	0,9	992,9	1000
209	6,0	0,9	993,1	1000
210	5,9	0,9	993,2	1000
211	5,7	0,9	993,4	1000
212	5,6	0,9	993,6	1000
213	5,4	0,8	993,7	1000
214	5,3	0,8	993,9	1000
215	5,2	0,8	994,0	1000
216	5,1	0,8	994,2	1000
217	4,9	0,8	994,3	1000
218	4,8	0,7	994,4	1000
219	4,7	0,7	994,6	1000
220	4,6	0,7	994,7	1000
221	4,5	0,7	994,8	1000
222	4,4	0,7	995,0	1000
223	4,3	0,7	995,1	1000
224	4,2	0,6	995,2	1000
225	4,1	0,6	995,3	1000
226	4,0	0,6	995,4	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
227	3,9	0,6	995,5	1000
228	3,8	0,6	995,6	1000
229	3,7	0,6	995,8	1000
230	3,6	0,6	995,9	1000
231	3,5	0,5	996,0	1000
232	3,4	0,5	996,1	1000
233	3,3	0,5	996,1	1000
234	3,3	0,5	996,2	1000
235	3,2	0,5	996,3	1000
236	3,1	0,5	996,4	1000
237	3,0	0,5	996,5	1000
238	3,0	0,5	996,6	1000
239	2,9	0,4	996,7	1000
240	2,8	0,4	996,8	1000
241	2,7	0,4	996,8	1000
242	2,7	0,4	996,9	1000
243	2,6	0,4	997,0	1000
244	2,6	0,4	997,1	1000
245	2,5	0,4	997,1	1000
246	2,4	0,4	997,2	1000
247	2,4	0,4	997,3	1000
248	2,3	0,4	997,3	1000
249	2,3	0,3	997,4	1000
250	2,2	0,3	997,5	1000
251	2,1	0,3	997,5	1000
252	2,1	0,3	997,6	1000
253	2,0	0,3	997,6	1000
254	2,0	0,3	997,7	1000
255	1,9	0,3	997,8	1000
256	1,9	0,3	997,8	1000
257	1,9	0,3	997,9	1000
258	1,8	0,3	997,9	1000
259	1,8	0,3	998,0	1000
260	1,7	0,3	998,0	1000
261	1,7	0,3	998,1	1000
262	1,6	0,3	998,1	1000
263	1,6	0,2	998,2	1000
264	1,6	0,2	998,2	1000
265	1,5	0,2	998,2	1000
266	1,5	0,2	998,3	1000
267	1,5	0,2	998,3	1000
268	1,4	0,2	998,4	1000
269	1,4	0,2	998,4	1000
270	1,3	0,2	998,4	1000
271	1,3	0,2	998,5	1000
272	1,3	0,2	998,5	1000
273	1,3	0,2	998,6	1000
274	1,2	0,2	998,6	1000
275	1,2	0,2	998,6	1000
276	1,2	0,2	998,7	1000
277	1,1	0,2	998,7	1000
278	1,1	0,2	998,7	1000
279	1,1	0,2	998,8	1000
280	1,1	0,2	998,8	1000

Tablo 42. Sunitinib Tedavisine İlişkin Ki-Kare Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
281	1,0	0,2	998,8	1000
282	1,0	0,2	998,8	1000
283	1,0	0,2	998,9	1000
284	1,0	0,1	998,9	1000
285	0,9	0,1	998,9	1000
286	0,9	0,1	998,9	1000
287	0,9	0,1	999,0	1000
288	0,9	0,1	999,0	1000
289	0,8	0,1	999,0	1000
290	0,8	0,1	999,0	1000
291	0,8	0,1	999,1	1000
292	0,8	0,1	999,1	1000
293	0,8	0,1	999,1	1000
294	0,8	0,1	999,1	1000
295	0,7	0,1	999,2	1000
296	0,7	0,1	999,2	1000
297	0,7	0,1	999,2	1000
298	0,7	0,1	999,2	1000
299	0,7	0,1	999,2	1000
300	0,6	0,1	999,3	1000
301	0,6	0,1	999,3	1000
302	0,6	0,1	999,3	1000
303	0,6	0,1	999,3	1000
304	0,6	0,1	999,3	1000
305	0,6	0,1	999,3	1000
306	0,6	0,1	999,4	1000
307	0,5	0,1	999,4	1000
308	0,5	0,1	999,4	1000
309	0,5	0,1	999,4	1000
310	0,5	0,1	999,4	1000
311	0,5	0,1	999,4	1000
312	0,5	0,1	999,4	1000
313	0,5	0,1	999,46	1000
314	0,5	0,1	999,47	1000
315	0,4	0,1	999,48	1000
316	0,4	0,1	999,49	1000
317	0,4	0,1	999,51	1000

Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılımı ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	900,2	70,0	29,7	1000
2	810,4	130,3	59,3	1000
3	729,6	181,9	88,6	1000
4	656,8	225,7	117,5	1000
5	591,3	262,7	146,0	1000
6	532,3	293,7	174,0	1000
7	479,2	319,3	201,6	1000
8	431,4	340,1	228,5	1000
9	388,3	356,8	254,9	1000
10	349,6	369,8	280,6	1000
11	314,7	379,5	305,8	1000
12	283,3	386,5	330,2	1000

Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
13	255,0	390,9	354,0	1000
14	229,6	393,2	377,2	1000
15	206,7	393,6	399,7	1000
16	186,1	392,4	421,5	1000
17	167,5	389,8	442,6	1000
18	150,8	386,1	463,1	1000
19	135,8	381,2	483,0	1000
20	122,2	375,6	502,2	1000
21	110,0	369,2	520,8	1000
22	99,0	362,2	538,8	1000
23	89,2	354,7	556,1	1000
24	80,3	346,8	572,9	1000
25	72,3	338,6	589,1	1000
26	65,0	330,2	604,7	1000
27	58,6	321,6	619,8	1000
28	52,7	312,9	634,4	1000
29	47,5	304,1	648,4	1000
30	42,7	295,3	661,9	1000
31	38,5	286,6	675,0	1000
32	34,6	277,9	687,5	1000
33	31,2	269,2	699,6	1000
34	28,1	260,7	711,3	1000
35	25,3	252,3	722,5	1000
36	22,7	244,0	733,3	1000
37	20,5	235,9	743,7	1000
38	18,4	227,9	753,7	1000
39	16,6	220,1	763,3	1000
40	14,9	212,5	772,5	1000
41	13,4	205,1	781,5	1000
42	12,1	197,9	790,0	1000
43	10,9	190,8	798,3	1000
44	9,8	184,0	806,2	1000
45	8,8	177,4	813,8	1000
46	7,9	170,9	821,1	1000
47	7,2	164,7	828,2	1000
48	6,4	158,6	834,9	1000
49	5,8	152,8	841,4	1000
50	5,2	147,1	847,7	1000
51	4,7	141,6	853,7	1000
52	4,2	136,3	859,5	1000
53	3,8	131,1	865,0	1000
54	3,4	126,2	870,4	1000
55	3,1	121,4	875,5	1000
56	2,8	116,8	880,4	1000
57	2,5	112,3	885,2	1000
58	2,3	108,0	889,7	1000
59	2,0	103,9	894,1	1000
60	1,8	99,9	898,3	1000
61	1,6	96,0	902,3	1000
62	1,5	92,3	906,2	1000
63	1,3	88,8	909,9	1000
64	1,2	85,3	913,5	1000
65	1,1	82,0	916,9	1000
66	1,0	78,8	920,2	1000

Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
67	0,9	75,7	923,4	1000
68	0,8	72,8	926,4	1000
69	0,7	69,9	929,3	1000
70	0,6	67,2	932,1	1000
71	0,6	64,6	934,8	1000
72	0,5	62,0	937,4	1000
73	0,5	59,6	939,9	1000
74	0,4	57,3	942,3	1000
75	0,4	55,0	944,6	1000
76	0,3	52,9	946,8	1000
77	0,3	50,8	948,9	1000
78	0,3	48,8	950,9	1000
79	0,2	46,9	952,9	1000
80	0,2	45,0	954,8	1000
81	0,2	43,2	956,6	1000
82	0,2	41,5	958,3	1000
83	0,2	39,9	960,0	1000
84	0,1	38,3	961,6	1000
85	0,1	36,8	963,1	1000
86	0,1	35,3	964,5	1000
87	0,1	33,9	966,0	1000
88	0,1	32,6	967,3	1000
89	0,1	31,3	968,6	1000
90	0,1	30,1	969,9	1000
91	0,1	28,9	971,1	1000
92	0,1	27,7	972,2	1000
93	0,1	26,6	973,3	1000
94	0,1	25,6	974,4	1000
95	0,0	24,6	975,4	1000
96	0,0	23,6	976,4	1000
97	0,0	22,6	977,3	1000
98	0,0	21,7	978,2	1000
99	0,0	20,9	979,1	1000
100	0,0	20,1	979,9	1000
101	0,0	19,3	980,7	1000
102	0,0	18,5	981,5	1000
103	0,0	17,8	982,2	1000
104	0,0	17,0	982,9	1000
105	0,0	16,4	983,6	1000
106	0,0	15,7	984,3	1000
107	0,0	15,1	984,9	1000
108	0,0	14,5	985,5	1000
109	0,0	13,9	986,1	1000
110	0,0	13,4	986,6	1000
111	0,0	12,8	987,2	1000
112	0,0	12,3	987,7	1000
113	0,0	11,8	988,2	1000
114	0,0	11,4	988,6	1000
115	0,0	10,9	989,1	1000
116	0,0	10,5	989,5	1000
117	0,0	10,1	989,9	1000
118	0,0	9,7	990,3	1000
119	0,0	9,3	990,7	1000
120	0,0	8,9	991,1	1000

Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
121	0,0	8,6	991,4	1000
122	0,0	8,2	991,8	1000
123	0,0	7,9	992,1	1000
124	0,0	7,6	992,4	1000
125	0,0	7,3	992,7	1000
126	0,0	7,0	993,0	1000
127	0,0	6,7	993,3	1000
128	0,0	6,4	993,6	1000
129	0,0	6,2	993,8	1000
130	0,0	5,9	994,1	1000
131	0,0	5,7	994,3	1000
132	0,0	5,5	994,5	1000
133	0,0	5,3	994,7	1000
134	0,0	5,0	995,0	1000
135	0,0	4,8	995,2	1000
136	0,0	4,6	995,3	1000
137	0,0	4,5	995,5	1000
138	0,0	4,3	995,7	1000
139	0,0	4,1	995,9	1000
140	0,0	4,0	996,0	1000
141	0,0	3,8	996,2	1000
142	0,0	3,6	996,4	1000
143	0,0	3,5	996,5	1000
144	0,0	3,4	996,6	1000
145	0,0	3,2	996,8	1000
146	0,0	3,1	996,9	1000
147	0,0	3,0	997,0	1000
148	0,0	2,9	997,1	1000
149	0,0	2,7	997,3	1000
150	0,0	2,6	997,4	1000
151	0,0	2,5	997,5	1000
152	0,0	2,4	997,6	1000
153	0,0	2,3	997,7	1000
154	0,0	2,2	997,8	1000
155	0,0	2,1	997,9	1000
156	0,0	2,1	997,9	1000
157	0,0	2,0	998,0	1000
158	0,0	1,9	998,1	1000
159	0,0	1,8	998,2	1000
160	0,0	1,8	998,2	1000
161	0,0	1,7	998,3	1000
162	0,0	1,6	998,4	1000
163	0,0	1,6	998,4	1000
164	0,0	1,5	998,5	1000
165	0,0	1,4	998,6	1000
166	0,0	1,4	998,6	1000
167	0,0	1,3	998,7	1000
168	0,0	1,3	998,7	1000
169	0,0	1,2	998,8	1000
170	0,0	1,2	998,8	1000
171	0,0	1,1	998,9	1000
172	0,0	1,1	998,9	1000
173	0,0	1,0	999,0	1000
174	0,0	1,0	999,0	1000

Tablo 43. Pazopanib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
175	0,0	1,0	999,0	1000
176	0,0	0,9	999,1	1000
177	0,0	0,9	999,1	1000
178	0,0	0,8	999,2	1000
179	0,0	0,8	999,2	1000
180	0,0	0,8	999,2	1000
181	0,0	0,7	999,3	1000
182	0,0	0,7	999,3	1000
183	0,0	0,7	999,3	1000
184	0,0	0,7	999,3	1000
185	0,0	0,6	999,4	1000
186	0,0	0,6	999,4	1000
187	0,0	0,6	999,4	1000
188	0,0	0,6	999,4	1000
189	0,0	0,5	999,46	1000
190	0,0	0,5	999,48	1000
191	0,0	0,5	999,50	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
0	1000	0	0	1000
1	976,0	4,0	20,0	1000
2	952,6	7,7	39,7	1000
3	929,7	11,2	59,1	1000
4	907,4	14,3	78,3	1000
5	885,6	17,2	97,1	1000
6	864,4	19,9	115,7	1000
7	843,6	22,4	133,9	1000
8	823,4	24,7	151,9	1000
9	803,6	26,7	169,6	1000
10	784,4	28,6	187,0	1000
11	765,5	30,3	204,1	1000
12	747,2	31,9	220,9	1000
13	729,2	33,3	237,5	1000
14	711,7	34,6	253,7	1000
15	694,7	35,7	269,7	1000
16	678,0	36,7	285,3	1000
17	661,7	37,6	300,7	1000
18	645,8	38,4	315,8	1000
19	630,3	39,0	330,6	1000
20	615,2	39,6	345,2	1000
21	600,4	40,1	359,4	1000
22	586,0	40,5	373,5	1000
23	572,0	40,8	387,2	1000
24	558,2	41,1	400,7	1000
25	544,9	41,3	413,9	1000
26	531,8	41,4	426,8	1000
27	519,0	41,5	439,5	1000
28	506,6	41,5	452,0	1000
29	494,4	41,4	464,1	1000
30	482,5	41,4	476,1	1000
31	471,0	41,2	487,8	1000
32	459,7	41,1	499,3	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
33	448,6	40,9	510,5	1000
34	437,9	40,6	521,5	1000
35	427,4	40,3	532,3	1000
36	417,1	40,0	542,9	1000
37	407,1	39,7	553,2	1000
38	397,3	39,4	563,3	1000
39	387,8	39,0	573,2	1000
40	378,5	38,6	582,9	1000
41	369,4	38,2	592,4	1000
42	360,5	37,8	601,7	1000
43	351,9	37,3	610,8	1000
44	343,4	36,9	619,7	1000
45	335,2	36,4	628,4	1000
46	327,2	35,9	636,9	1000
47	319,3	35,5	645,2	1000
48	311,6	35,0	653,4	1000
49	304,2	34,5	661,4	1000
50	296,9	34,0	669,2	1000
51	289,7	33,5	676,8	1000
52	282,8	33,0	684,3	1000
53	276,0	32,4	691,5	1000
54	269,4	31,9	698,7	1000
55	262,9	31,4	705,7	1000
56	256,6	30,9	712,5	1000
57	250,4	30,4	719,2	1000
58	244,4	29,9	725,7	1000
59	238,6	29,4	732,1	1000
60	232,8	28,9	738,3	1000
61	227,3	28,4	744,4	1000
62	221,8	27,9	750,3	1000
63	216,5	27,4	756,2	1000
64	211,3	26,9	761,9	1000
65	206,2	26,4	767,4	1000
66	201,3	25,9	772,9	1000
67	196,4	25,4	778,2	1000
68	191,7	24,9	783,4	1000
69	187,1	24,4	788,4	1000
70	182,6	24,0	793,4	1000
71	178,3	23,5	798,2	1000
72	174,0	23,0	803,0	1000
73	169,8	22,6	807,6	1000
74	165,7	22,1	812,1	1000
75	161,7	21,7	816,5	1000
76	157,9	21,3	820,9	1000
77	154,1	20,8	825,1	1000
78	150,4	20,4	829,2	1000
79	146,8	20,0	833,2	1000
80	143,2	19,6	837,2	1000
81	139,8	19,2	841,0	1000
82	136,5	18,8	844,8	1000
83	133,2	18,4	848,4	1000
84	130,0	18,0	852,0	1000
85	126,9	17,6	855,5	1000
86	123,8	17,3	858,9	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
87	120,9	16,9	862,2	1000
88	118,0	16,5	865,5	1000
89	115,1	16,2	868,7	1000
90	112,4	15,8	871,8	1000
91	109,7	15,5	874,8	1000
92	107,0	15,2	877,8	1000
93	104,5	14,8	880,7	1000
94	102,0	14,5	883,5	1000
95	99,5	14,2	886,3	1000
96	97,1	13,9	889,0	1000
97	94,8	13,6	891,6	1000
98	92,5	13,3	894,2	1000
99	90,3	13,0	896,7	1000
100	88,1	12,7	899,2	1000
101	86,0	12,4	901,6	1000
102	83,9	12,2	903,9	1000
103	81,9	11,9	906,2	1000
104	80,0	11,6	908,4	1000
105	78,0	11,4	910,6	1000
106	76,2	11,1	912,7	1000
107	74,3	10,9	914,8	1000
108	72,6	10,6	916,8	1000
109	70,8	10,4	918,8	1000
110	69,1	10,1	920,7	1000
111	67,5	9,9	922,6	1000
112	65,8	9,7	924,5	1000
113	64,3	9,5	926,3	1000
114	62,7	9,3	928,0	1000
115	61,2	9,0	929,7	1000
116	59,7	8,8	931,4	1000
117	58,3	8,6	933,0	1000
118	56,9	8,4	934,6	1000
119	55,6	8,2	936,2	1000
120	54,2	8,1	937,7	1000
121	52,9	7,9	939,2	1000
122	51,6	7,7	940,7	1000
123	50,4	7,5	942,1	1000
124	49,2	7,3	943,5	1000
125	48,0	7,2	944,8	1000
126	46,9	7,0	946,1	1000
127	45,7	6,8	947,4	1000
128	44,6	6,7	948,7	1000
129	43,6	6,5	949,9	1000
130	42,5	6,4	951,1	1000
131	41,5	6,2	952,3	1000
132	40,5	6,1	953,4	1000
133	39,5	5,9	954,5	1000
134	38,6	5,8	955,6	1000
135	37,7	5,7	956,7	1000
136	36,8	5,5	957,7	1000
137	35,9	5,4	958,7	1000
138	35,0	5,3	959,7	1000
139	34,2	5,2	960,7	1000
140	33,4	5,0	961,6	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
141	32,6	4,9	962,5	1000
142	31,8	4,8	963,4	1000
143	31,0	4,7	964,3	1000
144	30,3	4,6	965,1	1000
145	29,5	4,5	966,0	1000
146	28,8	4,4	966,8	1000
147	28,1	4,3	967,6	1000
148	27,5	4,2	968,4	1000
149	26,8	4,1	969,1	1000
150	26,2	4,0	969,9	1000
151	25,5	3,9	970,6	1000
152	24,9	3,8	971,3	1000
153	24,3	3,7	972,0	1000
154	23,7	3,6	972,6	1000
155	23,2	3,5	973,3	1000
156	22,6	3,4	973,9	1000
157	22,1	3,4	974,6	1000
158	21,5	3,3	975,2	1000
159	21,0	3,2	975,8	1000
160	20,5	3,1	976,3	1000
161	20,0	3,1	976,9	1000
162	19,5	3,0	977,5	1000
163	19,1	2,9	978,0	1000
164	18,6	2,8	978,5	1000
165	18,2	2,8	979,0	1000
166	17,7	2,7	979,5	1000
167	17,3	2,6	980,0	1000
168	16,9	2,6	980,5	1000
169	16,5	2,5	981,0	1000
170	16,1	2,5	981,4	1000
171	15,7	2,4	981,9	1000
172	15,3	2,3	982,3	1000
173	15,0	2,3	982,7	1000
174	14,6	2,2	983,2	1000
175	14,3	2,2	983,6	1000
176	13,9	2,1	984,0	1000
177	13,6	2,1	984,3	1000
178	13,3	2,0	984,7	1000
179	12,9	2,0	985,1	1000
180	12,6	1,9	985,4	1000
181	12,3	1,9	985,8	1000
182	12,0	1,8	986,1	1000
183	11,7	1,8	986,5	1000
184	11,5	1,8	986,8	1000
185	11,2	1,7	987,1	1000
186	10,9	1,7	987,4	1000
187	10,7	1,6	987,7	1000
188	10,4	1,6	988,0	1000
189	10,1	1,6	988,3	1000
190	9,9	1,5	988,6	1000
191	9,7	1,5	988,8	1000
192	9,4	1,5	989,1	1000
193	9,2	1,4	989,4	1000
194	9,0	1,4	989,6	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
195	8,8	1,4	989,9	1000
196	8,6	1,3	990,1	1000
197	8,4	1,3	990,4	1000
198	8,2	1,3	990,6	1000
199	8,0	1,2	990,8	1000
200	7,8	1,2	991,0	1000
201	7,6	1,2	991,3	1000
202	7,4	1,1	991,5	1000
203	7,2	1,1	991,7	1000
204	7,0	1,1	991,9	1000
205	6,9	1,1	992,1	1000
206	6,7	1,0	992,3	1000
207	6,6	1,0	992,4	1000
208	6,4	1,0	992,6	1000
209	6,2	1,0	992,8	1000
210	6,1	0,9	993,0	1000
211	5,9	0,9	993,1	1000
212	5,8	0,9	993,3	1000
213	5,7	0,9	993,5	1000
214	5,5	0,9	993,6	1000
215	5,4	0,8	993,8	1000
216	5,3	0,8	993,9	1000
217	5,1	0,8	994,1	1000
218	5,0	0,8	994,2	1000
219	4,9	0,8	994,3	1000
220	4,8	0,7	994,5	1000
221	4,7	0,7	994,6	1000
222	4,6	0,7	994,7	1000
223	4,4	0,7	994,9	1000
224	4,3	0,7	995,0	1000
225	4,2	0,7	995,1	1000
226	4,1	0,6	995,2	1000
227	4,0	0,6	995,3	1000
228	3,9	0,6	995,5	1000
229	3,8	0,6	995,6	1000
230	3,7	0,6	995,7	1000
231	3,7	0,6	995,8	1000
232	3,6	0,6	995,9	1000
233	3,5	0,5	996,0	1000
234	3,4	0,5	996,1	1000
235	3,3	0,5	996,2	1000
236	3,2	0,5	996,3	1000
237	3,2	0,5	996,3	1000
238	3,1	0,5	996,4	1000
239	3,0	0,5	996,5	1000
240	2,9	0,5	996,6	1000
241	2,9	0,4	996,7	1000
242	2,8	0,4	996,8	1000
243	2,7	0,4	996,8	1000
244	2,7	0,4	996,9	1000
245	2,6	0,4	997,0	1000
246	2,5	0,4	997,1	1000
247	2,5	0,4	997,1	1000
248	2,4	0,4	997,2	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu (devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
249	2,4	0,4	997,3	1000
250	2,3	0,4	997,3	1000
251	2,3	0,3	997,4	1000
252	2,2	0,3	997,5	1000
253	2,1	0,3	997,5	1000
254	2,1	0,3	997,6	1000
255	2,0	0,3	997,6	1000
256	2,0	0,3	997,7	1000
257	1,9	0,3	997,8	1000
258	1,9	0,3	997,8	1000
259	1,9	0,3	997,9	1000
260	1,8	0,3	997,9	1000
261	1,8	0,3	998,0	1000
262	1,7	0,3	998,0	1000
263	1,7	0,3	998,1	1000
264	1,6	0,3	998,1	1000
265	1,6	0,2	998,2	1000
266	1,6	0,2	998,2	1000
267	1,5	0,2	998,2	1000
268	1,5	0,2	998,3	1000
269	1,5	0,2	998,3	1000
270	1,4	0,2	998,4	1000
271	1,4	0,2	998,4	1000
272	1,4	0,2	998,4	1000
273	1,3	0,2	998,5	1000
274	1,3	0,2	998,5	1000
275	1,3	0,2	998,5	1000
276	1,2	0,2	998,6	1000
277	1,2	0,2	998,6	1000
278	1,2	0,2	998,7	1000
279	1,1	0,2	998,7	1000
280	1,1	0,2	998,7	1000
281	1,1	0,2	998,7	1000
282	1,1	0,2	998,8	1000
283	1,0	0,2	998,8	1000
284	1,0	0,2	998,8	1000
285	1,0	0,2	998,9	1000
286	1,0	0,1	998,9	1000
287	0,9	0,1	998,9	1000
288	0,9	0,1	998,9	1000
289	0,9	0,1	999,0	1000
290	0,9	0,1	999,0	1000
291	0,9	0,1	999,0	1000
292	0,8	0,1	999,0	1000
293	0,8	0,1	999,1	1000
294	0,8	0,1	999,1	1000
295	0,8	0,1	999,1	1000
296	0,8	0,1	999,1	1000
297	0,7	0,1	999,1	1000
298	0,7	0,1	999,2	1000
299	0,7	0,1	999,2	1000
300	0,7	0,1	999,2	1000
301	0,7	0,1	999,2	1000
302	0,7	0,1	999,2	1000

Tablo 44. Sunitinib Tedavisine İlişkin Poisson Dağılım ile Üretilen Monte Carlo Simülasyonu
(devamı)

Döngü	Progresyonsuz	Progresyonlu	Ölüm	Toplam
303	0,6	0,1	999,3	1000
304	0,6	0,1	999,3	1000
305	0,6	0,1	999,3	1000
306	0,6	0,1	999,3	1000
307	0,6	0,1	999,3	1000
308	0,6	0,1	999,3	1000
309	0,6	0,1	999,4	1000
310	0,5	0,1	999,4	1000
311	0,5	0,1	999,4	1000
312	0,5	0,1	999,4	1000
313	0,5	0,1	999,4	1000
314	0,5	0,1	999,4	1000
315	0,5	0,1	999,45	1000
316	0,5	0,1	999,46	1000
317	0,5	0,1	999,48	1000
318	0,4	0,1	999,49	1000
319	0,4	0,1	999,50	1000

EK 2. ANKET FORMU

TÜRKİYE’DE İLERİ EVRE BÖBREK KANSERİNDE PAZOPANİB VE SUNİTİNİB TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ İÇİN ANKET FORMU

Sayın Katılımcı,

Bu form “Türkiye’de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi” adlı tez çalışmasında kullanılmak üzere hazırlanmıştır. Bu çalışma ileri evre böbrek kanseri tedavisinde pazopanib ve sunitinib tedavilerini maliyet-etkililik açısından araştırmaktadır. Çalışmanın bu kısmında hastaların demografik özelliklerinin yanı sıra, PB ve SB tedavilerinin yaşam kalitesine ne düzeyde etki ettiği ve tedavi için katlanılan cepten harcamaların ne düzeyde olduğunu saptanması için araştırma yürütülmektedir.

Vereceğiniz cevaplar sadece bu araştırma için kullanılacak olup gizli tutulacaktır. Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalı olduğundan herhangi bir nedenle ya da hiçbir neden göstermeden araştırmadan çekilme hakkınız bulunmaktadır. İhtiyaç duyduğunuzda aşağıda yer alan e-mail adresi üzerinden bizimle iletişim kurabilirsiniz. Araştırmaya katılmayı kabul ediyorsanız lütfen soru formundaki soruları cevaplayınız.

Araştırmaya katılım ve desteklerinizden ötürü şimdiden teşekkür ederiz.

Arş. Gör. Hüseyin DEMİR

huseyin.demir@ikcu.edu.tr

A. DEMOGRAFİK FAKTÖRLER

Aşağıda demografik özelliklerinize ilişkin ifadeler yer almaktadır. Uygun gördüğünüz kutucuğu işaretlemeniz rica edilmektedir.

1. Cinsiyetiniz
 - Erkek
 - Kadın
2. Doğum tarihiniz:
3. Medeni durumunuz?
 - Evli
 - Bekar
4. Eğitim durumunuz?
 - İlkokul mezunu
 - Ortaokul mezunu
 - Lise mezunu
 - Üniversite mezunu
 - Lisansüstü
5. Geliriniz
6. Herhangi bir işte çalışıyor musunuz?
 - İşsiz
 - Öğrenci

- Ev hanımı
 - Yarım gün çalışan
 - Tam gün çalışan
 - Emekli
7. Sosyal güvenceniz var mı?
- Evet
 - Hayır
8. Kronik hastalığınız var mı?
- Evet
 - Hayır
9. Hastalığınıza bağlı olarak son 1 ay içinde bir hastane acil servisine başvuru yaptınız mı?
- Evet
 - Hayır
10. Hastalığınıza bağlı olarak son 1 ay içinde bir hastaneye yatış yaptınız mı?
- Evet
 - Hayır

B. YAŞAM KALİTESİ

Bu kısımda aldığınız tedavinin yaşam kalitenizi nasıl etkilediği araştırılmaktadır. Bu nedenle aldığınız tedaviyi düşünerek her başlık altında bugünkü sağlık durumunuzu en iyi ifade eden yalnızca bir kutuyu işaretlemeniz rica edilmektedir.

HAREKET EDEBİLME

- Yürüyerek dolaşırken bir güçlük yaşamıyorum
- Yürüyerek dolaşırken çok az güçlük yaşıyorum
- Yürüyerek dolaşırken orta derecede güçlük yaşıyorum
- Yürüyerek dolaşırken şiddetli güçlük yaşıyorum
- Yürüyerek dolaşamıyorum

KENDİ KENDİNE BAKABİLME

- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken bir güçlük yaşamıyorum
- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken çok az güçlük yaşıyorum
- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken orta derecede güçlük yaşıyorum
- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken şiddetli güçlük yaşıyorum
- Kendi kendime yıkanacak veya giyinebilecek durumda değilim

OLAĞAN İŞLER (iş, ev işi, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

- Olağan işlerimi yaparken bir güçlük yaşamıyorum
- Olağan işlerimi yaparken çok az güçlük yaşıyorum
- Olağan işlerimi yaparken orta derecede güçlük yaşıyorum
- Olağan işlerimi yaparken şiddetli güçlük yaşıyorum
- Olağan işlerimi yapabilecek durumda değilim

AĞRI / RAHATSIZLIK

- Ağrı veya rahatsızlığım yok
- Hafif ağrı veya rahatsızlığım var
- Orta derecede ağrı veya rahatsızlığım var
- Şiddetli ağrı veya rahatsızlığım var
- Aşırı derecede ağrı veya rahatsızlığım var

ENDİŞE / MORAL BOZUKLUĞU

- Endişeli veya moral bozukluğu içinde değilim
- Hafif derecede endişeliyim veya moralim bozuk
- Orta derecede endişeliyim veya moralim bozuk
- Şiddetli derecede endişeliyim veya moralim bozuk
- Aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk

C. TEDAVİ VE KATLANILAN MALİYETLER

Bu kısımda böbrek kanseri hastalığının teşhis ve tedavisi süresince cepten yaptığınız harcamalar araştırılmaktadır. Son 6 içinde tedavi için yaptığınız harcamaları göz önünde bulundurarak aşağıda yer alan sorulara cevap vermeniz rica edilmektedir.

1. Kullandığınız kemoterapi ilacı nedir.....
2. Tedavi için katlandığınız ulaşım maliyetleri ne kadardır.....
3. Tedavi için katlandığınız yeme-içme maliyetleri ne kadardır
4. Tedavi için katlandığınız konaklama maliyetleri ne kadardır
5. Tedavi için katlandığınız işgücü kaybı maliyetleri ne kadardır
6. Tedavi için katlandığınız ilaç maliyetleri ne kadardır
7. Tedavi için katlandığınız hizmet (tetkik, görüntüleme vb.) maliyetleri ne kadardır
8. Tedavi için katlandığınız malzeme maliyetleri ne kadardır
9. Tedavi için katlandığınız diğer maliyetler ne kadardır.....

EK 3. İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ SOSYAL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ETİK ONAY BELGESİ

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ETİK ONAY BELGESİ


ARAŞTIRMANIN BAŞLIĞI	Türkiye'de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Ekonomik Değerlendirmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACININ ADI SOYADI	Hüseyin DEMİR
ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ KARAR	Bu çalışmanın amacı, ileri evre böbrek kanseri (İEBK) tedavisinde Pazopanib (PB) ve Sunitinib (SB) tedavilerinin ekonomik değerlendirme çalışmasını ödeyici kurum ve hasta perspektiflerinden yapmaktır.
ETİK KURUL KARARI	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın / çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın / çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen kişilerle gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYESİNİN ADI SOYADI

İMZA/14.07.2021

1. Prof. Dr. Muhsin AKBAŞ (izinli)	
2. Prof. Dr. Özer KÜPELİ	
3. Prof. Dr. Kerem BATIR	
4. Prof. Dr. Çiğdem ÜNAL	
5. Prof. Dr. Cengiz DEMİR	
6. Prof. Dr. Sinan NARDALI	
7. Prof. Dr. Kurtuluş ÖNGEL	
8. Doç. Dr. Levent ÇETİN (katılmadı)	
9. İmge ERCAN DİKÇAM (katılmadı)	

Bu evrakın 5070 Sayılı Kanun gereğince
E-İMZA ile imzalandığını tasdik ederim.
(Güvenli Elektronik İmza/Aslı ile Aynıdır)

26.10.2021

ALİ GÖKBİDİK



EK 4. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ ARAŞTIRMA İZİNİ



T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü
S.B.Ü. Tepecik Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

S.B.Ü. İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ - S.B.Ü. İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
30/07/2021 16:16 / 6887892 / 799 / E-6887892-799-16692
00344395969

Sayı : E-68878892-799
Konu : Tez Çalışması

Sayın Hüseyin DEMİR

İlgi : HÜSEYİN DEMİR'in 26/07/2021 tarihli dilekçesi.

İlgi tarih sayılı yazınıza istinaden; bilimsel araştırma ve tez başvurusu formunda bahsi geçen Hacettepe Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü Doç. Dr. Pınar YALÇIN BALÇIK danışmanlığında 15.07.2021-30.11.2021 tarihleri arasında yürütülecek olan "Türkiye'de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Ekonomik Değerlendirilmesi " adlı doktora tez çalışmanız, 14.07.2021 tarihli İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sosyal Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında 2021/14-03 karar numarası ile incelenmiş olup, çalışmanızın hastanemizde yapılmasına ilişkin ön izin Başhekimliğimizce uygun görülmüştür.

T.C İzmir Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü Bilimsel Araştırmalar Protokolu kapsamında, Kurumunuzdan aldığımız Sosyal Araştırmalar Etik Kurulu onayı ile birlikte T.C İzmir Valiliği İl Sağlık Müdürlüğü -1 Ar-Ge ve Sağlık İnavasyonu Birimine başvuru yapılması gerekmektedir.

Doç.Dr. Mustafa EMİROĞLU
Başhekim

güney mahallesi gaziler caddesi

Telefon: Faks No:

e-Posta: ali.yavuz8@saglik.gov.tr İnternet Adresi: .

Belge Doğrulama Kodu: 78e423e6-58e9-4d6d-95d2-b3a328ce0e7e

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için: Ali YAVUZ

Hamşire

Telefon No: (0 232) 449 49 49

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys>

EK 5. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ ARAŞTIRMA İZNI

T.C.
İZMİR VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

Sayı : E-42056799-619
Konu : Doktora Programı Öğrencisi
Hüseyin DEMİR'in Bilimsel
Araştırması

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE
(İİBF, Sağlık Yönetimi Bölümü)

Müdürlüğümüz Araştırma İzin Taleplerini Değerlendirme Komisyonu tarafından, sorumlu araştırmacı "Doç. Dr. Pınar YALÇIN BALÇIK" danışmanlığında Doktora Programı Öğrencisi Hüseyin DEMİR'in hazırlanmış oldukları "Türkiye'de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pazopanib ve Sunitinib Tedavilerinin Ekonomik Değerlendirilmesi" konulu araştırma proje başvuru dosyası incelenmiş olup, komisyon kararı ektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi M. Burak ÖZTOP
İl Sağlık Müdürü

Ek: Araştırma İzin Taleplerini Değerlendirme Komisyon Rp.(1 Sayfa)

İzmir İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Hizmetleri, İlaç ve Tıbbi Cihaz Hizmetleri
Başkanlığı İsmet Kaptan Mahallesi Hüriyet Bulvarı No: 1 / KONAK


Telefon: 0232 445 24 95 Faks No: 0232 441 26 34

e-Posta: leyla.karlıdag@saglik.gov.tr İnternet Adresi: Sağlık Hizmetleri Birimi

Bilgi için: Leyla KARLIDAG

Uzman

Telefon No: (0 232) 445 24 95

	T.C. İZMİR VALİLİĞİ İl Sağlık Müdürlüğü	<i>Kod</i>	ARGE 1-FR-01
		<i>Yayın Tarihi</i>	08.10.2018
	SAGLIK HİZMETLERİ, İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ HİZMETLERİ BAŞKANLIĞI AR-GE VE SAĞLIK İNOVASYONU BİRİMİ ARAŞTIRMA İZİN TALEPLERİNİ DEĞERLENDİRME KOMİSYONU	<i>Rev.No/Tarihi</i>	00/
		<i>Sayfa</i>	1/1

Araştırma İzin Taleplerini Değerlendirme Komisyonu

26.08.2021 tarih ve 57 no'lu karara ektir.

İlgi: Doktora Programı Öğrencisi Hüseyin DEMİR'in 04.02.2022 tarihli ve E-77597247-000-11419 sayılı itiraz dilekçesi.

26.08.2021 tarih ve 57 no'lu Komisyon kararındaki uyarılarda:

Sosyal Bilimler Etik Kurulu'ndan izin alınmış olması nedeniyle ;

-Tıbbi araştırmalar kapsamına girmeden

-'' İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkındaki Yönetmelik'' kapsamına girmeden

Araştırma Başvuru Formunda C.7 bölümünde talep edilen hastaların kullandıkları ilaç, hizmet, malzeme miktarı ve maliyetlerine ilişkin verilerin (6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu kapsamında) **elde edilebileceği** ifade edilmiştir. 17.02.2022

Komisyon Üyelerinin İmzası

Üye

Uz.Dr. Songül NURHOĞLU

Üye

Uz.Dr. Leyla SÜNDÜS ARSLAN

Komisyon Başkanı

Dr. Öğr. Üyesi SÖNMEZ




Dr. Öğr. Üyesi M. Burak ÖZTOP

İl Sağlık Müdürü

İsmet Kaptan Mah. Hürriyet Bulvarı No:1 Konak /İZMİR
Tel: (0232) 445 24 95
E-posta adresi : izmir.arge@saglik.gov.tr

Bilgi : Uzman Leyla KARLIDAĞ
Dahili :423

EK 6. TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK FORMU

 <div style="text-align: center; margin-left: 50px;"> HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU </div>
<div style="text-align: center;"> HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ SAĞLIK YÖNETİMİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;">Tarih: 16/01/2023</div> <p>Tez Başlığı : Türkiye'de İleri Evre Böbrek Kanserinde Pasopapir ve Sunitinib Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi</p> <p>Yukarıda başlığı gösterilen tez çalışmamın a) Kapak sayfası, b) Giriş, c) Ana bölümler ve d) Sonuç kısımlarından oluşan toplam 132 sayfalık kısmına ilişkin, 16/01/2023 tarihinde şahsım tarafından Turnio adlı intihal tespit programından aşağıda işaretlenmiş filtrelemeler uygulanarak şahsım olan orijinallik raporuna göre, tezin benzerlik oranı % 3'tür.</p> <p>Uygulanan filtrelemeler:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- <input checked="" type="checkbox"/> Kabul/Onay ve Bildirim sayfaları hariç 2- <input checked="" type="checkbox"/> Kaynakça hariç 3- <input type="checkbox"/> Alıntılar hariç 4- <input checked="" type="checkbox"/> Alıntılar dâhil 5- <input checked="" type="checkbox"/> 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç <p>Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Uygulama Esasları'nı inceledim ve bu Uygulama Esasları'nda belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuksî sorumluluğa kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.</p> <p>Gereğini saygılarımla arz ederim.</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;">16.01.2023</div> <p>Adı Soyadı: Hüseyin Demir</p> <p>Öğrenci No: N16144171</p> <p>Anabilim Dalı: Sağlık Yönetimi</p> <p>Programı: Sağlık Yönetimi</p> <p>Statüsü: <input checked="" type="checkbox"/> Doktora <input type="checkbox"/> Bitirimsizlik Dr.</p>
<p>DANIŞMAN ONAYI</p> <p style="margin-top: 20px;">UYGUNDUR.</p> <p style="margin-top: 20px;">(Doç. Dr. Pinar YALÇIN BALCIK)</p>