

FARMAKOEKONOMİ

Kevin A. Schulman, Henry A. Glick,
Daniel Polsky, K. R. John,
Wohn M. Eisenberg

Farmasötik ürünler gibi yeni tıbbi teknolojilerin geleneksel değerlendirmesi yarar, etkililik ve güvenlik üzerine dikkati içermektedir. Bu tarz analizler için metodoloji iyi oluşturulmuştur ve ilacın pazarlanması öncesinde çoğu kez güvenlik ve etkililik çalışmalarına gereksinim duyulmuştur. Son zamanlarda, çok çeşitli alandan sağlık araştırmacıları klinik bakımın ekonomik etkilerini değerlendirmek için yeni teknolojiler ve yeni tıbbi teknolojiler geliştirdiler. Klinisyenler, eczacılar, ekonomistler, epidemiolojistler, işletim araştırmacıları ve başkaları yeni klinik ekonomi alanına katkıda bulunmuşlardır ve gelişmekte olan bir alan hasta bakım ve tedavisinde farklı yaklaşımların klinik tıpta tüketilen kaynakları nasıl etkilediği üzerine çalışmalara adanmıştır. (Drummond 1980; Weinstein 1981,1990; Warner & Luce 1982; Eisenberg et al. 1988; Bombardier & Eisenberg 1985; Drummond et al.1987; Eisen-

berg 1989; Glick et al. 1988; Detsky & Naglie 1990; Drummond & Davies 1991; Eddy 1992).

Sağlık bakım kaynaklarının artan bir şekilde sınırlandığı bir dönemde sağlık politikası üreticileri yeni klinik tedavi bütçeleri hakkında bir dizi karar alma durumuyla yüz yüze geldiği için, klinik ekonominin büyümesi hızlı bir şekilde ilerledi. Yeni tedavilerin değerlendirmeleri, yeni tedavi için gereken kaynakların muhasebesini, yeni tedavinin var olan tedaviyi ikamesinin kapsamını ve eğer varsa tedavi edici müdahaleden doğan sağlıkla ilgili sonuçları içermektedir. Bu nedenle, klinik ekonomi sadece yeni tedavinin maliyetinin bir değerlendirmesini değil onun geniş kapsamlı ekonomik ve klinik sonuçlarını değerlendirmesini içerir.

Bu bölüm eczacılık çalışmasına ekonomik kavramları uygulama ihtiyacını tartışmaktadır ve kli-

nik ekonomi kavramlarını ve bunların farmasötik araştırmalara uygulanmasını tanıtır. Farmasötik ekonomisi çalışan araştırmacıların işaret ettiği metodolojik konuların bir kısmını inceler ve son olarak bu tip araştırmalara örnekler önerir.

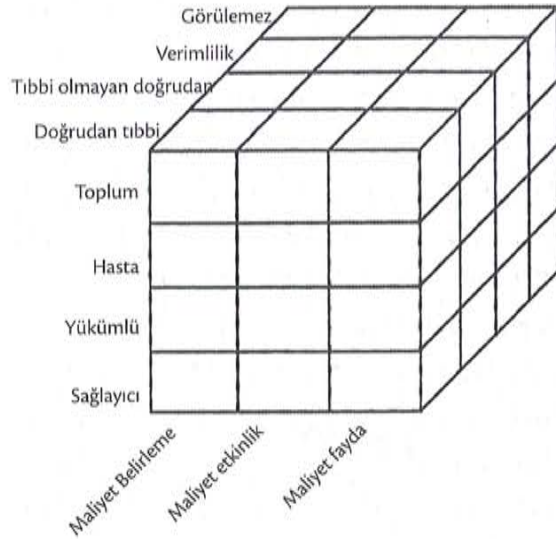
II. FARMAKOEKONOMİ ARAŞTIRMALARIYLA ÇÖZÜLECEK METODOLOJİK PROBLEMLER

II.a. Klinik Ekonomi Teknikleri

Ekonomistler maliyetin yalnızca nakit akışından fazlası olduğuna vurgu yaparlar. Maliyet, aksi halde başka bir amaç için kullanılacak olan bir kaynağın tüketimini ifade eder. Bir kaynağın değeri, kaynak bir kere kullanıldıktan sonra artık mümkün olmayan onun en yakın en iyi kullanımıdır. Bu değere kaynağın "fırsat maliyeti" adı verilir. Örneğin, bu makaleyi okumak okuyucu için bir maliyettir çünkü bu bir daha kullanılamayacak bir zamandır, onu başka amaçlar için kullanma fırsatı kaçmıştır. Yatırımdan alınacak yarar (örn. öğrendikleriniz) kaçırılan fırsatların (örn. bu bölümü okuyor olmasaydınız yapacaklarınız) değerinden büyük ya da onlara eşitse iyi yatırımlar yapılmış olur.

Bütün maliyetlerin para akışı içermediği olgusuna ek olarak, en azından bir bütün olarak toplumun bakış açısından, bütün para akışlarının da düşünülmüş maliyetler olmadığını hatırlatmakta yarar var. Örneğin, kaynakların tüketimini (örn.; sosyal güvenlik harcamaları, engellilik harcamaları ya da diğer emeklilik yardımları) ifade etmeyen parasal işlemler bu tanıma göre maliyet değildir. Bunlar sadece parayla ifade edilen kaynakların bir bireyden diğerine aktarılmasıdır.

Tıbbi bakımın ekonomik analizinin dikkate alınmasında, okuyucuların alışık hale gelmesi gereken analizin üç boyutu (Figür 4.1'deki küpün üç ekseninde temsil edilen) vardır. (Bombardier&Eisenberg 1985). X eksenı boyunca üç tip ekonomik analiz bulunmakta: maliyet-belirleme, maliyet-etkinliği, maliyet-fayda. Y eksenı boyunca, kişinin analizi tamamlarken alabileceği dört görüş yada bakış açısı görünmekte. Kişi maliyetleri ve yeni bir tıbbi tedaviyi değerlendirirken, toplumun bakış açısını alabilir. Alternatif olarak kişi hastanın, ödeyicinin ya da tedarikçinin bakış açısını da alabilir. 3. Eksen Z eksenı boyunca, tıbbi bakımın ekonomik analizinin içine giren maliyet ve fayda tiplerine yer verilmektedir. Aşağıda tanımlanan bu maliyet ve faydalar doğrudan maliyet ve faydaları, verimlilik maliyeti ve faydalarını ve görülemez maliyet ve faydaları kapsar.



Figür 4.1 Klinik bakımın ekonomik değerlendirilmesinin üç boyutu. (Bombardier C& Eisenberg J 1985'den, Looking into the crystal ball: Can we estimate the lifetime cost of rheumatoid arthritis? J Rheumatol 1985, 12 201-4, izinli.)

II.b. Analiz Tipleri

II.b.1. Maliyet-Fayda Analizi

Sağlık bakımının maliyet-fayda bir müdahale-nin maliyetini onun faydasıyla karşılaştırır. Hem maliyet hem de fayda aynı (genellikle parasal) birimlerle (örn. dolar) ölçülür.

Bu ölçümler, ya harcanan dolarların biriktirilen dolarlara oranını, ya net birikimi ya da net harcamayı belirlemede kullanılır. Başka her şey eşitse, faydalar maliyeti geçiyorsa yatırıma girişmelidir.

Maliyetler ve faydalar ya pozitif yada negatif olarak düşünülür. Bir maliyete maruz kalınır yada ondan kaçınılır ve bir fayda elde edilir yada kaybedilir. Dolayısıyla maliyet-fayda oranı manipulasyona açıktır. Örneğin, kaybedilmiş bir fayda olarak maruz kalınan bir maliyeti yeniden sınırlandırarak, kişi terimi maliyet olarak düşünüleceği paydan, negatif fayda olarak düşünüleceği paydaya hareket ettirebilir. Maliyet ve faydaların birlikte toplandığı net tasarruf hesaplamaları bu şekilde kullanılamaz ve bu yüzden genelde tercih edilir.

Maliyet-fayda analizinin yöntemleri, maliyet-fayda oranlarını ya da net faydalarını analiziy-le karşılaştırılan müdahalelerin toplam maliyeti ve faydasını değerlendirmek için uygulanabilir. Dahası müdahalelerin ek ya da artan maliyetleri (yani yeni bir tedavi maliyeti ile geleneksek tıbbi bakım maliyeti arasındaki fark) onu ek ya da artan faydalarıyla karşılaştırılabilir. Aşamalı analiz, genellikle toplamaları karşılaştırmada tercih edi-

lir çünkü analizcinin iki tedavi biçimi arasındaki farklara odaklanmasını olanaklı kılar.

Araştırmacının, bir müdahalenin maliyetini ve sonucunu aynı birimlerle ifade etmesini gerektirmesi maliyet-fayda analizinin potansiyel bir zorludur. Dolayısıyla parasal değerler hastalığa bağlı kaybedilen yıllar hastalık ve müdahaleyle kazanılan yıllar ve önlenemeyen hastalıklarla ilişkilendirilmelidir. Maliyetleri bu şekilde ifade etmek sağlık bakım analizlerinde açıkçası güçtür. Sonuçları (tedavinin faydalarını) para birimleriyle ölçmek zor olabilir. Hastalığı ve tedavi sonuçlarını parasal ölçümlere dönüştürmek, kazanılan yıllar ve bu yılların nitelik için ayarlanması gibi klinik sonuç ölçümüne dönüştürmekten çok daha zordur.

II.b.2. Maliyet- etkinliği Analizi

Maliyet etkinliği analizi, değerlendirmenin bir parçası olarak sağlık sonuçlarına parasal bir değer biçme ikilemine bir yaklaşım sağlamaktadır. Maliyet hala genellikle harcanan dolarla hesaplanırken, etkinlik bağımsız bir şekilde belirlenir ve anlamlı herhangi bir kliniksel birim kullanılarak sadece kliniksel değerlerle ölçülebilir. Örneğin, kişi klinik sonuçları kurtarılan hayatlar olarak, önlenemeyen karışıkları ya da iyileştirilen hastalıklar olarak ölçeklenebilir. Alternatif olarak, sağlık sonuçları kan kolesterol düzeyindeki yüzde başına maliyet gibi arada olan bir klinik sonuçtaki değişim olarak rapor edilebilir. Böyle sonuçlar genellikle maliyetin klinik faydalara oranı olarak rapor edilir. Maliyet parasal birimlerle ve faydalar ilişkili sonuç ölçüm birimiyle (örn. kurtarılan yıl başına düşen dolar) ölçülür.

Tıbbi müdahalelerden çeşitli sonuçlar (örn. hem sakatlığın hem de ölümün önlenmesi) meydana geldiğinde, maliyet-fayda analizi ancak sonuç için ortak bir ölçü geliştirdiğinde sonuçları ile birlikte dikkate alabilir. Analizciler, farklı kategorilerdeki klinik sonuçları arzu edilebilirliğine ve tedavinin sonuçlarına göre bütün olarak ağırlıklı bir kullanım ve değer tahsis ederek sık sık birleştirirler. (Drummond vd.1987) Kullanım ağırlığı, sağlık durumu veya bir müdahalenin sonucu için hastanın tercihlerinin bir ölçümüdür. Maliyetlerin ve faydaların karşılaştırması bazen maliyet-fayda analizi olarak anlaşılmaktadır.

Maliyet-fayda analizindeki gibi maliyet-etkinlik analizi bir tedavini toplam maliyetini ve toplam etkinliğini veya sadece artan maliyetini ve artan etkinliğini karşılaştırabilir. İlkinde, her müdahalenin maliyet-etkinlik oranı hesaplanır ve iki oran karşılaştırılır. (örn. her müdahaleyle kurtarılan hayat başına maliyet) Artan maliyetleri ve faydaları değerlendiren ikinci yaklaşımda, müdahalenin artan maliyeti, artan fayda olduğu gibi, hesaplanır ve analizci ilave her tedavi için harcanan dolara denk düşen ilave etkinliğini (örn. kurtarılan hayatlar) hesaplayabilir. Daha az masraflı olan ve ileri ya da eşit tedavi sonuçları gösteren programların baskın olduğu ve bunların benimsenmesi gerektiği söylenmektedir. Daha masraflı ve daha etkili olan programlar eğer maliyet-etkinlik ve artan maliyet- etkinlik oranları kabul edilebilir bir düzeyde düşüyorsa ve program için bütçe kabul edilebilirse, benimsenmelidir. Daha masraflı ve kötü klinik sonuçları olan programların hakim olduğu ve kesinlikle uygulanmaması

gerektiği dile getirilmektedir. Daha az maliyeti olan ve klinik sonuçları azaltan programlar maliyet ve sonuçtaki değişikliklerin büyüklüğüne bağlı olarak uygulanabilir.

Klinik sonuçların parasal ölçülere dönüştürülmesinde olduğu gibi, farklı sonuçları ortak bir ölçüyle birleştirmekle ilişkilendirilen zorluklar da maliyet-fayda analizinde görülmektedir. Bununla birlikte, maliyet-fayda analizi amacıyla bütün sağlık faydalarını parasal birimlere dönüştürmenin klinik sonuç ölçülerini bir araya getirmekten genelde daha zor olduğu düşünülür. Bu nedenle, tıbbi bakım literatüründe maliyet-etkinlik analizi maliyet-fayda analizinden daha sık kullanılır.

III.b.3. Maliyet-belirleme Analizi

Maliyet-fayda ya da maliyet-etkinlik analizinden daha az karmaşık bir yaklaşım tıbbi bakımın içerdiği masrafları basitçe tek tek saymak ve o bakımdan ortaya çıkan sonuçları yok saymak olacaktır. Bu yaklaşım maliyet-belirleme analizi olarak bilinir. Maliyet-belirleme analizi uygulayarak, araştırmacı bir hizmeti sağlamanın farklı yollarını belirleyebilir. Analiz sağlanan servisin birim başı maliyeti olarak ifade edilebilir. Örneğin, bir maliyet-belirleme çalışması bir antibiyotik tedavisi süresinin maliyetini ölçebilir ama klinik sonuçları (maliyet-etkinlik analizi) veya sonuçların değerini parasal olarak (maliyet-fayda analizi) hesaplayamaz. Farklı tedavilerin yalnızca maliyetleri temelli bir karşılaştırmasını içeren, maliyet-belirleme çalışmaları sadece tedavi sonuçları ya da faydaları değerlendirilen tedavilere eşdeğerse uygundur.

III.b.4. Duyarlılık Analizi

Çoğu maliyet-fayda ve maliyet-etkinlik analizi güvenilirlik, geçerlilik veya çalışmanın bütün sonuçlarının etkisi hususlarında çeşitlilik gösteren büyük miktarda veriyi gerektirmektedir. Bu özellikle ikincil veri kaynakları kullanılarak ekonomik analiz için model geliştirildiğinde, geriye dönük olarak veri toplama uygulandığında veya kritik veri ögeleri ölçülmediğinde ya da bilinmediğinde geçerli olan bir durumdur. Duyarlılık analizi, sonuçların değiştirilen özelliklere duyarlılığını test etmek amacıyla -bazı çalışmaların değişkenleri için- değişimli değerler kullanarak çalışmaların sonuçlarının yeniden hesaplandığı bir işlemler serisidir. Böyle bir analiz; belirli varsayımlar üzerinde sonuçların bağımlılığı veya bağımsızlığını göstererek, bir programı uygulamak yada reddetmekte kullanılacak bir tavsiyeyi etkileyen değişkenin maksimum ya da minimum değerlerini ortaya koyarak ve daha fazla araştırmayı gerektiren klinik ve ekonomik belirsizlikleri tanımlayarak birçok önemli sonuç sağlayabilir. Genelde, duyarlılık analizleri çalışmanın sonuçları üzerinde önemli bir etkisi bulunan ama değerlerinin belirsiz olduğu değişkenler üzerinde uygulanır.

III. MALİYET TÜRLERİ

Klinik uygulamanın ekonomik analizinin bir başka boyutu, figür 4.1 ile gösterilen, bir tedavinin masraflarının değerlendirmesidir. Ekonomistler üç tür maliyeti dikkate alırlar: doğrudan, verimlilik ve görülemez.

III.a.Doğrudan Tıbbi Maliyetler

Doğrudan tıbbi masraflar çoğunlukla parasal işlemlerle ilişkilendirilir ve bakımın tedariki sırasında maruz kalınan masrafları ifade eder. Doğrudan tıbbi masraf örnekleri, farmasötik bir ürünün satın alınmasını, doktor vizitesi için yapılan harcamalarını, bağlı sağlık uzmanlarının maaşlarını yada tanışal testlerin satın alınmasını içerir. Tıbbi bakım için masraflar (charge) tüketilen kaynakları doğru bir şekilde yansıtmayabileceğinden, doğrudan masrafları belirlemek için muhasebe yada istatistiksel tekniklere ihtiyaç duyulabilir. (Finkler 1982; Eisenberg et al. 1984; Bridges & Jacobs 1986; Granneman et al. 1986; Hsaio et al. 1992).

III.b. Tıbbi Olmayan Doğrudan Maliyetler

Hastalığı bulmak, önlemek ve tedavi etmek için bir hastalığın ya da sağlık bakımının sonucu olarak üstlenilen parasal işlemler doğrudan tıbbi masraflarla sınırlı değildir. Çoğunlukla gözden kaçırılan başka bir maliyet tipi vardır: tıbbi olmayan doğrudan masraflar Bu masraflara hastalık yada sağlık bakımına araştırma ihtiyacı nedeniyle maruz kalınır. Bunlar, hastaneye ya da doktorun muayenesine nakli, hastalık nedeniyle ihtiyaç duyulan özel kıyafetin tutarını, uzak bir tıbbi tesiste alınan tıbbi tedavi için konaklama masraflarını ve özel barınmanın maliyetini (örn. hasta bir kişinin konaklaması için evin değiştirilmesinin masrafları) kapsar. Genellikle hastaların ve ailelerinin kendi ceplerinden ödedikleri tıbbi olmayan doğrudan masraflar üçüncü bir kurum tarafından karşılanan doğrudan tıbbi masraflar kadar maliyetlidir.

Doğrudan tedavi masrafları, hastaların kaynak tüketim modellerini değiştirme yeteneğine dayanarak bir tedavinin potansiyel etkilerini belirlemede yardımcı olacak biçimde daha başka sınıflandırılabilir. Eğer masraflar artan etkinlik hacmiyle artıyorsa, bunlar değişken maliyetler olarak tanımlanır. Ne var ki, eğer aynı masraflar aynı etkinlik hacmine aldırılmadan tutuluyorsa, sabit maliyet olarak tanımlanırlar. Örneğin, her kopyalama bir kağıt şeridi kullanıldığından, elektrokardiyogramda kullanılan kağıt değişken maliyettir. Oysa, elektrokardiyogram makinesi sabit bir maliyettir, çünkü bir ya da daha fazla kopyalama gereksin, o satın alınmak zorundadır. Tabii ki sabit maliyetler sadece belirli sınırlar içinde sabittir. Etkinlikteki büyük bir artış başka bir teçhizat parçasını satın alınmasını gerektirecektir. Bir hastane inşasının sabit maliyeti bile sadece belirli etkinlik sınırlarında ve belirli bir zaman çerçevesinde sabittir. Faaliyette yeterli artış olursa, yeni bir binaya ihtiyaç duyulabilir. Alternatif olarak, eğer hasta bakımı yatan hastadan ayakta tedavi gören hasta düzenine aktarılsa, binanın bir kısmı kapatılabilir ve çalışan sayısı düşürülebilir. Yine de, klinik uygulamadaki çoğu kararın gayesiyle maliyetler değişken yada sabit düşünülebilir.

III.c. Verimlilik Maliyetleri

Doğrudan maliyetlerin aksine, verimlilik maliyetleri mal ya da hizmet alışverişinden doğmaz. Bunun yerine morbidite (örn. işten kaybedilen zaman) ya da mortalite maliyetini (örn. işgücünden ayrılmaya neden olan erken ölüm) Bunlar maliyettir, çünkü alternatif şekillerde kullanılacak olan değerli bir kaynağı, bir hayatı, kullanma fırsatlarının kaybını ifade eder. Hastalıkların ve

sağlık bakımlarının verimlilik maliyetini tahmin etmede çok çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. (Shelling&Chase 1968; Landefeld&Seskin 1982; Rise & Hodgson 1982, Thompson et al. 1984; Mishan 1992) Zaman zaman, bağışıklık sistemini güçsüzleştiren virüsten mikrop alan hastalarda olduğu gibi (Lynn et al. 1992) bir hastalığın verimlilik maliyeti hastalığın doğrudan maliyetlerinden oldukça büyüktür.

III.d. Görülemez Maliyetler

Görülemez maliyetler, ağrı, acı ve üzüntüdür. Bu maliyetler hastalığın kendisinden ve iyileştirmek için kullanılan hizmetlerden kaynaklanır. Bunları farmakoeconomik çalışmanın bir parçası olarak ölçmek zor olmasına rağmen, potansiyel alternatif tedaviler düşünülürken hastalar ve klinisyenler tarafından açıkça dikkate alınır. Her ne kadar, araştırmacılar görülemez maliyetler ölçmek için, hastaların görülemez maliyetlere parasal bir değer biçmelerinin istendiği ödemeye gönüllük analizleri (Drummond et al. 1987) gibi yollar geliştirse de, bu maliyetler bugün klinik ekonomi araştırmalarında çoğu kez dahil edilmemektedir.

IV. ANALİZ PERSPEKTİFİ

Figür 4.1'deki üçüncü eksen tıbbi bakımın ekonomik analizinin perspektifidir. Maliyetler ve faydalar toplumun, hastanın, ödeyicinin ve tedarikçinin bakış açısına göre hesaplanabilir. Bir çalışmanın perspektifi maliyetlerin ve faydaların nasıl ölçüleceğini belirler ve ekonomistlerin katı maliyet tanımı (başka bir amaç olarak kullanılacak bir kaynağın tüketimi), toplumun genelinden farklı bakış açıları kullanıldığında artık uygun

olmayabilir. Alınan bakış açısına bağlı olarak ekonomik müdahalenin etkisi farklı rapor edilecektir.

Örneğin, bir hastanenin bir hizmeti sağlama maliyeti, onun için istenen fiyattan daha ucuz olabilir. O zaman, hastanenin bakış açısından bazı hizmetler için istenen fiyat, tüketilen kaynakların abartılması olabilir. Buna rağmen, hasta fiyatın hepsini ödemek zorunda kalırsa, bu hizmetin maliyetinin hastaya doğru bir yansımasıdır. Alternatif olarak, eğer hastane hastaları önceden tahliye ederek maliyetini azaltırsa, maliyetini azaltabilir ama ayakta tedavi gören hastaların harcamalarına artan gereksinim nedeniyle hasta masrafları artabilir.

Benzer bir şekilde, topluma maliyeti de, tüketilen kaynaklar yüzünden kaçırılan fırsatların değeri, fırsat maliyetidir. Toplumun bakış açısı genellikle potansiyel verimli hayatların kaybını da içeren gerçek kaynakların tüketimini ölçülmesiyle elde edilir. Daha önce belirtildiği gibi, bu maliyet sosyal yardımlar gibi transfer ödemelerini hesaplamaz. (Halbuki hükümetin bakış açısından bu tür ödemeler maliyettir, çünkü hükümetin bakış açısı toplumun bakış açısı değildir.)

Tıbbi bakım maliyetlerine sadece ondan yararlanmaya uygun olan aynı şahıslar tarafından üstlenilmeyebileceği için, tıbbi bakımın ekonomik analizi eşitlik, kaynakların dağılımı ve toplumun öğelerinin sağlığı için sorumluluk gibi can sıkıcı ahlaki problemler çıkarabilir. (Strosberg et al. 1992; Sulmasy 1992)

Özet olarak, tıbbi teknolojinin ya da tıbbi bakımın ekonomik analizi; bir tıbbi hizmeti, parasal maliyetiyle parasal faydasını (maliyet-fayda) karşılaştırarak, sonuçlarıyla ilişkili olarak parasal maliyetini ölçerek (maliyet-etkinlik) ya da sadece dahil olan masrafları sıralayarak (maliyet-belirleme) değerlendirir. Doğrudan masraflar hizmetler sağlandığı sürece oluşur. Ayrıca, özellikle hastalığı veya ölümü azaltan bir hizmetin faydası belirlenirken verimlilik masrafları göz önünde tutulmalıdır. Son olarak, çalışmanın bakış açısı analizde ölçülen maliyet ve faydaları belirler ve duyarlılık analizleri tahmin edilen ölçümler üstüne çeşitli açıklamalardaki değişikliklerin çalışmanın sonuçları üzerindeki etkilerini test eder.

V.TEDAVİLERİN FARMAKOEKONOMİK DEĞERLENDİRMELERİNDEKİ METODOLOJİK KONULAR

V.a. Sorun

Klinik deneyler tedavi edici araçların etkililiğini belirlemede yararlıdır. Fakat geçerlilikten çok etkililiğe odaklanmaları, test ve tedavi etmek için tutanak kullanmaları maliyet-etkinlik analizi hususunda problemler arz etmektedir. Klinik deneyde son nokta olarak ilacın ekonomik etkisini değerlendirmede bir zorluk bir çalışmanın sonucunun varlığını veya yokluğunu belirlemek için rutin test etme işidir. Örneğin, trombolizm durumlarına karşı önlem çalışmasında, hasta bu durumların belirtisini gösterebilir ya da göstermez; tutanak bütün hastaların derin damar pıhtılaşmaları (örn. Fibrojen taraması, venogramlar ve Dopler testi) için test edilmesini açıkça belirtir. Bu

tanısal strateji uygun olabilirken, bu mutlaka yaygın bir uygulama değildir. Aynı zamanda, bakımın hesaplanan masraf ve sonuçları üzerinde geniş kapsamlı etkiye sahip olabilir.

Öncelikle, tutanak, hastaların olağan bakımında hiç tutanak kullanılmadığında fark edilmemiş kalacak durumlar olan ek durumların araştırılmasını teşvik eder. Bu durumlar/vakalar olağan bakımda olacağından daha önce ortaya çıkarılır. Yukarıdaki profilaksi örneğinde, tüm hastaların tekrarlanan testleri saptanan derin damar pıhtılaşmalarının sayısını muhtemelen artıracaktır, özellikle eğer olağan bakımda sadece derin damar pıhtılaşmasının klinik belirtilerini ortaya çıkardığında hastalar test ediliyorsa. Bu ek ya da erken saptama, bulunan her durumun ortalama maliyetini de azaltabilir, çünkü belirti göstermeyen ya da erken saptanan durumların tedavisi klinik olarak saptanan durumların tedavisinden daha az maliyetli olabilir. Her ne kadar, her biri daha az tutacak potansiyel iki eğilim ve daha fazla durum karşıt yönlerde işlese de, deneydeki hastaların bakımının toplam maliyeti olağan bakımda ortaya çıkacak maliyeti aşabilir ya da aşmayabilir.

İkinci olarak, tutanağa bağlı test etme başka yolla fark edilmeyecek olan olumsuz ilaç etkilerinin saptanmasını sağlayabilir. Yukarıdaki gibi, her birinin ortalama maliyeti daha az olabilir çünkü olumsuz etkiler daha hafif olacaktır. Ancak, sıklıkları açıkça daha fazla olacaktır ve ilave test ve tedavi ile sonuçlanabilecektir.

Üçüncüsü, tutanağa bağlı test etme, bir farmasötik üründen olağan bakımda olacağından daha az olumsuz durumun meydana gelmesi-

ni sağlayabilir. Tutanağa uyumlu yürütülen ilave testler klinisyenlerin olumsuz durumları ve bunların sonucu olan masrafları önlemede adımlar atmasını olanaklı kılarak, aksi taktirde ulaşamayacakları bilgileri onlara sağlar. Örneğin, bir antibiyotik protokolü kreatinin düzeylerinin olağan bakımda uygulanacak olandan daha sık test edilmesini talep edebilir. Bu testler ilaç dozajını veya antibiyotiği değiştirmelerini sağlayarak, doktorları (olması) yakın renal problemlere karşı uyarabilir. Böylece, olağan bakımda ortaya çıkacak nefrotoksik vakalar önlenabilir. Yan etkilerin ve olumsuz etkilerin maliyetini azaltma potansiyel eğilimi, olağan bakımla karşılaştırıldığında deneyde gözlemlenen bakımın bütün masraflarını azaltmaya yönelecektir.

Dördüncüsü, hastalar deneye kaydedildiğinde ortaya çıkan ahlaki yükümlülükler nedeniyle, deneyde bulgularan sonuçlara olağan bakımda olacağından daha saldırgan yaklaşılabilir. Deneylerde, beklenen doktorların bulgularan bütün işlenebilir sonuçları elden geçirmesidir. Olağan bakımda doktorlar sadece kararlarıyla klinik olarak ilişkili sonuçları elden geçirir. Bu potansiyel eğilim olağan bakımla karşılaştırıldığında deneyde gözlemlenen bakımın maliyetini artırmaya yatkın olacaktır.

Beşincisi, bir ürünün etkililiğini belirlemek veya bütün yan etkilerin -klinik olarak saptanabilir olsun yada olmasın- ortaya çıkışını izlemek için tutanağa bağlı test etme genellikle deneydeki tanısal testin maliyetini artıracaktır; çünkü bu testlerin birçoğu muhtemelen olağan bakımda gözden kaçırılacaktır. Alternatif olarak, tutanak

test etmenin aşırı kullanımının olduğu çevrelerde bu masrafları azaltacaktır. Eğitim ortamında, örneğin, bazı sakinler (resident) normal olarak gerekenden fazla test talep edebilirler ve bu aşırı test etme tutanağın test etme önerileriyle sınırlandırılabilir.

Altıncısı, klinik tutanaklar hastalara rutin olarak klinik uygulamada bulunmayan ilave kaynaklar sunabilir. Bu ek kaynaklar hastalara sağlık yardımı sağlayabilir. Örneğin, eğer hemşirelik müdahalesi hastanın rahatsızlığının yönetimini ilerletebiliyorsa kapsamlı ev bakım hizmetleri sunan tutanaklar, bir tedavinin gözlemlenen faydalarını etkileyebilir. Bu, eğer tedavideki ve bir deneyin kontrol kollarındaki hastalara sağlanan ev bakım hizmetleri miktarında farklılıklar varsa çalışmanın tasarımı bir eğilim veya bütün çalışma hastalarına ek sağlık yardımıyla sonuçlanır.

Yedincisi, deneylerdeki hastalar çoğu kez dikkatlice seçilir. Eğer çalışma, 45 yıl hasta yaş ortalamasına sahipse, deneyin sonucu çok yaşlı veya genç nüfuslara kolayca genelleştirilemez. Benzer şekilde, klinik tutanaklardaki hariç tutma kriteri özel klinik belirtileri olan (örn. 1. Tip diyabet) hastaları yok sayabilir. Bu hastalar ek kaynaklara gereksinim duyabilir veya yaşam süreleri kısa olduğu için tedaviden daha az fayda alabilirler. Bu hariç tutmalar etkililik çalışmaları bulguların genelleştirilmesini daha fazla sınırlandırabilir.

Farmakoeconomik deneylerle ilişkili bir konu çalışmadaki hastaların sağlık hizmetleri teslimat sisteminin genelleştirilebilirliğidir. Sağlık bakım örgütlenmesi- üyelerini denek olarak kullanan- aracılığıyla uygulanan bir farmakoeconomik ça-

alışma, uzman doktorlar için, başka bir uygulama ortamındaki aynı klinik deneyde olacağından daha az gönderme gözlemleyebilir. Bu etki, sağlık hizmet sistemlerinin, doktor eğitiminin ve hastanın tedaviden beklentilerinin farklı olduğu çok uluslu klinik deneylerde daha fazla vurgulanabilir.

Klinik deneylerin tasarlanmasındaki olağan bakıma göre diğer problemler, klinik deneylerdeki hastaların genellikle olağan bakımdaki hastalardan daha bütünüyle tedavilerine uymaları; öngörülen bakım modellerini kabul etmeleri ve plasebo etkisinin potansiyel varlığının aracının etkililiğini olağan bakımda kullanıldığında olacağından daha eksik gösterme eğilimi nedenleriyle ortaya çıkmaktadır.

Düzenli olarak klinik deneylere ekonomik değerlendirmeler eklemenin, sonuçları olağan bakım ortamlarında uygulanan maliyet-etkinlik analizinin sonuçlarından esasen farklı olan maliyet-etkililik analizlerini sağlaması olasıdır. Genelleştirilebilirlik sorunu klinik epidemioloji araştırmasında bulunan sorunla benzerlik gösterir. Ancak, klinik ekonomi, klinik tutanaklardan ve çok merkezli klinik deneylerdeki farklı sağlık sistemlerinin gözlemlenmesinden elde edilen, farklı kaynağa bağlı maliyet ve faydaya sahip olmanın ek karmaşıklığının açıkça farkına varmaktadır.

V.b.Potansiyel Çözümler

Bu probleme olası bir çözüm olağan bakım dalının klinik deneye eklenen üçüncü bir kol olarak dahil edilmesidir. Böyle bir üç kollu çalışmada, çalışmanın olağan bakım koluna rasgele yerleştirilen

hastalara, çalışma protokolüyle idare ediliyormuş gibi değil, deneyin dışındaymış gibi işlem yapılır ve olağan bakımdaki ekonomik veriler ve sonuç verileri böylece toplanmış olur. Bu veriler olağan bakımda saptanması muhtemel olan sonuçların sayısını ve bu sonuçların maliyetini ölçmeyi mümkün hale getirecektir.

Bu yönteme bir engel, deneydeki doktorların çalışmanın protokole dayalı veya olağan bakım kolunda olsun bütün hastalara benzer şekilde davranabilmeleridir. Bu bozulma (contamination) doktorların bu kollara rasgele yerleştirilmeleleriyle kısmen bakım alanlarının rasgele hale getirilmeleriyle (örn. çalışmanın farklı kolları için farklı hastaneler) de tamamen çözülebilir. Ancak, bu seçenekler çok sayıda doktor ya da bakım alanı gerektirir ve bu yüzden gerçekleştirmek maliyetlidir.

Bu sorunların üstesinden gelmede kullanılan ikinci bir yöntem (Eisenberg et al.1984) deneyde olmayan ama onun giriş kriterini karşılayan hastalardan geriye dönük olarak veri toplama ve bu verileri olağan bakımdaki olası sonuç ve maliyetleri tahmin etmede kullanmaktır. Bu hastalar bakımlarını deney öncesi (tarihsel karşılaştırma grubu) ya da deneyle aynı zamanda (eşzamanlı karşılaştırma grubu) almış olabilir. İki durumda da, deneyde kullanılabilir olan verilerin bir kısmı karşılaştırma gruplarındaki hastalar için uygun olmayabilir. Bu nedenle, olağan bakımdaki ve deneydeki hastalara ait verilerin karşılaştırılmasının sağlama alınması için deneydeki hastalar için olan verilerin de geriye dönük toplanması ek olarak gerekebilir.

Bir deneyin olağan bakıma göre sonuçlarını tasarlamak için eşzamanlı karşılaştırma grubu kullanırken iki problem ortaya çıkar. Birincisi yukarıdaki rasgele hale getirme (randomization) şemasında olduğu gibi, deneyde protokol kullanımı deneyde olmayan hastalara verilen bakımı etkileyebilir. Eğer öyleyse, olağan bakım hastaları deney uygulanmadığı taktirde alacakları bakımın aynısını alamayabilirler. Bu nedenle deneyin sonuçları başka ortamlara genelleştirilebilme niteliğini kaybedebilir. İkincisi, eşzamanlı karşılaştırma grubuna dahil olması için, belki taraf bir örneği (örn.daha hasta ve komplike hastalar) kenarda bırakarak, deney özel bir tip hasta kaydedebilir (örn. araştırmacılar en az komplikasyonları gösteren en sağlıklı hastaları kaydederek yüzeysel bir şekilde gözden geçirebilir.) Bu potansiyel taraflılık (bias) olağan bakımda görülen tedavi masraflarının hesabını etkilemeye yatkın olacaktır. Tarihsel karşılaştırma grubunun benimsenmesi veri bozulması sorununu dengeleyecektir. Bu hastalar bakım aldığında deney devam etmediğinden, bu onların nasıl tedavi edildiklerini etkileyememişti. Bir tarihsel karşılaştırma grubu seçme taraflılığını dengelemeye yatkın olacaktır: deneyde dahil edilecek olan hasta alt kümesi, eğer deney belirli tarihsel dönemde uygulanmış olsaydı karşılaştırma grubunun adayları olacaktı. Yine de, tarihsel karşılaştırma grubunun kullanılmasının, bu taraflılığı bütünüyle dengelemesi mümkün görünmüyor. Bu grup geriye dönük olarak tanımlandığından, özelliklerinin deneye kaydedilecek hastalar altkümesinden. (örn. eğer kaymak tabakayı alma meydana gelirse) ziyade deney için seçilebilir olan ortalama hastaların özelliklerini yansıtmaması muhtemeldir.

Bununla birlikte, deneydeki ve bu gruptaki hastalara sağlanan bakımlar arasındaki farklar bir çalışma protokolünün benimsenmesine olduğu kadar tıbbi bakımın sağlanmasındaki dünyevi yönelimlere de bağlıdır. Örneğin, ABD’de 1980lerin başından beri kalma süresi kısmen Prospektif Sağlık Sigortası Ödeme Sisteminin uygulanmasına bağlı olarak azalma göstermiştir. Bu yüzden, eski dönemlerdeki tarihi kohortların, yatan hastaların kalma süreleri klinik uygulamalarda bugün görüldenden daha uzun olmuştur. Bu veriler kişi gerçekten orada bulunmadığında, kalma süresinde protokole bağlı bir düşüşe işaret etmektedir.

Bu zorlukları önlemek için, olağan bakım karşılaştırma grubu hem tarihi hem de eşzamanlı karşılaştırma gruplarını içerebilir. Bu durumda, tarihi ve eşzamanlı karşılaştırma grupları arasındaki farkların yanında karşılaştırma grupları ve deneydeki hastalar arasındaki farkları kontrol etmek için çoklu regresyon analizi veya başka analitik teknikler gibi çok değişkenli yöntemler kullanılmalıdır. Örneğin, deneyde ve olağan bakımda kalma süresinin bir regresyon analizinde, her grubu temsil eden değişkenler seküler yönelimlerin büyüklüğünü, seçim taraflılığını ve deneyin protokol etkilerini işaret edecektir.

Klinik deneylerdeki kaynağa bağlı maliyet ve faydaların potansiyel taraflılığının üstesinden gelmeye yardım etmek için birkaç yöntem hala araştırılmaktadır. Bu yaklaşımlar; ‘büyük ve basit klinik deneyler’in gelişimini, çalışma tasarımında hasta seçiminin geliştirilebilirliğine artan bir ilgiyi ve farklı teslim/alım ortamlarında (örn: bü-

yük bir sağlık bakım/koruma organizasyonunun klinik test alanı olarak kullanılması) tedavinin etkisini değerlendirmek için deneyi eş zamanlı olarak farklı sağlık sistemlerinde uygulamayı kapsamaktadır.

V.c. Olası Farmakoekonomi Çalışmaların Tasarımındaki Konular

Farmakoeconomik çalışmaların tasarımı ve yorumlanmasındaki genel konuların bazılarını çoktan değindik. Şimdiye kadar, olası farmakoeconomik çalışmaları, özellikle faz III klinik deneydekiler, bu araçlar için geri ödemeleri ve formüller kapsamı dikkate alan kararlar alınmadan önce, yeni terapötik ürünler üzerine bilgi toplama ve analizi için çoğu kez bizim tek şansımız olmuştur. Bugün bu çalışmaların tasarımında ortaya çıkan sorunları işaret ediyoruz.

V.c.1. Örnek Boyutu

Anlamlı bir ekonomik fark tanımlayabilmek için gereken örnek boyutu sıklıkla sorundur. Bu klinik deneyleri kuranlar çoğunlukla öncelikli kliniksel soru olan örnek boyutu geliştirmenin ne zaman hesaplanacağına odaklanırlar. Deneyde ortaya atılan ekonomik sorulara değinmek için gerekli olan örneğin öncelikli klinik soru ihtiyacına göre değişebileceği olgusunu dikkate almakta başarısız olurlar. Bazı durumlarda ekonomik analiz için gereken örnek boyutu klinik soruya hitap etmek için gerekenden daha küçüktür. Buna rağmen, maliyet ve hasta seçimlerindeki değişiklik verilerinin klinik veriler için olanlardan daha büyük olduğu hususunda, çoğunlukla bunun tersi doğrudur. Dahası, bir çok durumda farmakoe-

ekonomik analize dair değişiklikler bilinmemektedir. Güç hesaplamaları uygulanabilir; ancak sabit bir hasta popülasyonunun verildiği çalışma kolları ile maliyet ve hasta seçimleri verileri etrafındaki değişik standart sapmalar arasındaki bulgulanabilir farkları belirlemede uygulanabilir. (Tablo 4.1). Daha yakınlarda, çeşitli araştırmacılar ekonomik değerlendirmeler için örnek boyutu hesaplamak için yöntemler önermektedir.

Tablo 4.1 Sabit bir örnek boyutu verilmiş saptanan çalışma farkları. Tablodaki sırada gösterilen standart sapma verili olacak şekilde, değerler, deney kolları arasında en az saptanabilen farkları ve deneyin her kolu için sabit bir örnek boyutunu göstermektedir.

Standart Sapma (kalış süresi/US\$)	Ortak değişkenler için saptanabilen fark r2			
n=150/grup	0.0	0.1	0.2	0.3
5	2	2	1	1
10	3	3	3	3
20	6	6	6	6
30	10	9	9	8
40	13	12	12	11
50	16	15	14	14
100	32	31	29	27
500	162	153	145	135
1000	324	307	289	271
2500	809	767	723	677
5000	1618	1535	1447	1354
n=300(grup)				
5	1	1	1	1
10	2	2	2	2
20	4	4	4	4
30	7	7	6	6
40	9	9	8	8
50	11	11	10	10
100	23	22	20	19
500	114	109	102	96

1000	229	217	205	191
2500	572	543	512	479
5000	1144	1085	1024	957
n=450/grup				
5	1	1	1	1
10	2	2	2	2
20	4	4	3	3
30	6	5	5	5
40	7	7	7	6
50	9	9	8	8
100	19	18	17	16
500	93	89	84	78
1000	187	177	167	156
2500	467	443	418	391
5000	934	886	836	782

V.c.2. Hastaların Katılımı

Faz III klinik deneylerini planlayanlar deneyin ekonomik sonuçlarından çok klinik sonuçlarına odaklanırlar; deneyi tamamlamak için gerekli merkezleri genellikle en az sayıda tutmak isterler ve geç bir zamandansa deneyi çok geçmeden bitirirler. Bu nedenle, hastaların klinik deneye katılmada anlaşılabildiklerini ama deneyin ekonomik kısmına katılmaya gönüllü olmayacaklarına dair bir kaygı taşırlar. Böyle bir durumda, araştırmacılar çoğunlukla hastaların deneyin klinik kısmına katılmalarına imkan verilmesi ama ekonomik kısmına dahil edilmemeleri gerektiğini iddia ederler. Kendi kendine seçim klinik deneyler için her zaman zorluklar ortaya çıkarırken, böyle bir öneri özel olarak kaygı verici. Ekonomik değerlendirme, örneğin bütününden sonuçların hesaplanmasıyla tüm örneğin rasgele olmayan bir altkümesinden maliyetlerin hesaplanmasını karşılaştırarak ve böylece önemli bir eğilimin/bias analize girmesine izin vererek biter. Bazen hastaların ekonomik

bilgilerine erişimi olanaklı kılan ikinci bir rızayı dahil ederken; protokoller kaynak tüketiminin ve hasta seçimi verilerinin olası birikimine izin vermelidir. Bu, hasta seçim önyargılarını engelleyerek, hastaların klinik protokole uymalarını ve ekonomik veri toplamaya katılımın düşmesini mümkün kılar. Ne var ki, ekonomik bilgilerin serbest bırakılmasının reddedilmesinin düşük oranlarına bakılırsa, bütün deney verileri için tek bir rıza formu hesaba katılmalıdır.

V.c. Veri Toplama

Birçok durumda, klinik araştırmacıların ekonomik değerlendirmeleri deneylerine dahil etmeyi düşünmeleriyle, veri toplayıcılardan çok fazla veri istendi. Bu veriler o kadar çoktu ki veri toplayanlardan herhangi bir ekonomik veri toplamalarını talep etmek neredeyse imkansızdı. Birincil veya ikincil kaynaklardan kaynak tüketimi verilerinin toplanması bir farmasötik tedavinin prospektif ekonomik değerlendirilmesi için zorunludur. Hasta seçimi değerlendirmeleri gibi bazı veri elemanları yalnızca prospektif bir temelde toplanabilir. Yatan hastanın ve ayakta tedavi gören hastanın tedavisinin ekonomik değerlendirmesine bağlı ayakta doktor tedavisi kayıtları veya merkezi bir fatura çıkarma sistemi olmayan hastaneler için hasta kaynak tüketim bilgisi gibi diğer veri elemanları, çalışmadaki veri toplama sürecini kolaylaştırmak için, beklenen şekilde toplanmalıdır.

Neredeyse bütün farmakoekonomik çalışmalarda birtakım prospektif veri toplama gereklilikleri, farmakoekonomik değerlendirme için toplanması için gereken veri miktarı bir çok tar-

tışmanın hala konusudur. Bugün bu konuyu işaret etmenin kesin bir aracı yoktur. Ekonomik değerlendirme analizlerinde esas olan hangi kaynak tüketim maddelerinin belirleneceğine yardımcı olacak verileri geliştirmek için faz II çalışmaları kullanılabilir. Öncelikli veri toplama için fırsat olmadan, gene de, çalışmada izlenecek başlıca kaynak tüketim maddelerini ileri sürmek için uzman bir görüşe itimat etmeliyiz. Veri toplama stratejilerinin kritik veri elemanlarını gözden kaçırmadığından emin olmak adına çift veri toplama stratejileri (hastane faturalarından alınan kaynak tüketiminin geriye dönük değerlendirmesinin olduğu çalışmanın durum rapor formundaki kaynak tüketiminin prospektif değerlendirmesi) kullanılabilir.

Kaynaklar prospektif veri birikiminin değerlendirmesinde özel kategorilere ayrılırlar: yatan hasta kaynak kullanımı, ayakta tedavi gören hasta kaynak kullanımı ve akut olmayan bakım kaynak kullanımı. Bu kategorilerin her birindeki veriler çeşitli alt kategorilere bölünebilir: uzman servisler (doktorlar, hemşireler, uzman yardımcılar), hastane ortamları (yoğun bakım üniteleri, step-down birimi, genel tıbbi döşemeler) temel tanısal testler (radyoloji testleri, laboratuvar testleri), temel cerrahi işlemler (operasyonlar ve kullanılmayan oda prosedürleri) ve ilaçlar. Son zamanlarda ekonomik çalışmalar için veri toplanmasına ilişkin konular incelenmektedir. (Brown et al. 1998)

V.c.4. Uygun Komparatörler

Bir çalışmada uygun tedavi alternatiflerinin seçilmesi farmasötik tedavinin yararlı bir ekonomik değerlendirmesi için zorunludur. Bu konu hem ekonomik hem klinik bir konu. Sıklıkla kullanı-

masalar bile komparatörler olası en düşük maliyet alternatifleri veya koşulu için en yaygın tedavi alternatifleri olabilirler. Ancak, farmakoekonomik çalışmalarda, tedavi komparatörleri, görece yüksek olan fiyatlarında olduğu gibi olası etkililiklerine göre uygunsuz bir şekilde seçilebilirler. Faz III çalışmaları bu bakımdan özel sınırlılıklara sahiptir ,çünkü araçlar aracının görece etkinliğini değerlendiren alternatif tedavilerle değil etkililiğini değerlendirmek için plasebolarla karşılaştırılacaktır.

V.c.5 Çokmerkezli Değerlendirmeler

Araştırma sonuçları, bir çalışmadaki hastaların maliyetinin genelde deneydeki herhangi bir merkezin temsilcisi olmadığı göz önünde tutularak tedavinin ortalama bir maliyet-etkinlik oranı rapor eder. Buradaki tartışma klinik sonuçların ulusal sınırlardan görece etkilenmeyen biyoloji üstüne olduğudur. Diğer taraftan, ekonomik sonuçlar bakımın alındığı ortama ziyadesiyle bağlıdır. Bu özellikle belirli klinik koşullardaki hastalar için farklı tedavi modellerine ve farklı sağlık sistemlerine sahip farklı ülkelerdeki farklı merkezlerdeki deneyler için geçerlidir.

Kaynak tüketimi ve kaynak fiyatlandırmaları arasındaki potansiyel farklara bakılırsa,kişi ekonomik sonuçların merkezler arası karşılaştırılmaması gerektiği sonucuna varabilir.Ancak bu argüman bir hastanın bakımında kullanılan kaynakların tedavinin sonucunu etkilemediği varsayımına dayanır.Böyle bir varsayımı destekleyen herhangi bir kanıttan habersiziz.Gerçekte, kaynaklar tedavi sonucuna doğrudan katkıda bulunabilir (örn. bir merkezdeki ek izleme kaynak yoğunluklu bir komplikasyonun gelişmesinin önlemek için bir

zamanda yeni bir tedavinin advers yan etkilerini keşfedebilir; ev bakıcılığı/hemşireliği ziyaretleri deney hastaları için ilave hastaneye yatmaları önleyebilir.)İnsanlar etkililik sonuçlarının alt analizlerini uygulamaya gönüllü olurlarsa, ekonomistler ekonomik sonuçların alt analizlerini uygulamaya gönüllü olmalılar. Buna rağmen, eğer klinik verilerin sadece kıta gibi çok büyük düzeylerde dağılımı ortaya çıkarsa, maliyetteki sadece kıtaya özgü farklılıklar beyan edilmelidir.

VI.KAYNAK TÜKETİMİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Farmakoekonomik araştırma temel bir varsayım olarak hastalığın klinik şiddetinin hastaların kaynak kullanımının yegane belirleyicisi olduğu önermesini kabul eder. Perrin ve diğerlerinin (1989) yaptıkları gibi bölgesel çeşitlilik çalışmaları, bu varsayımın eksikliklerini vurgu yapmışlardır. Bu sağlık hizmeti araştırmalarına ve özellikle de farmakoekonomiye önemli bir karşı çıkış yaratmıştır. Örneğin, bir ağrının şiddetini azaltacak yeni bir tedavi benzer şekilde hatalığın şiddetini azaltan doktor hizmetlerinin bir yedeği olmak üzere ortaya çıkarıldığında, eğer doktorlar klinik uygulamalarını korumak için hizmeti sağlamaya devam ediyorsa yada hizmet sağladığı hastanın özelliklerini değiştiriyorsa (örn. Daha az şiddetli hastalarla uğraşmak), yeni tedaviyle hasıl edilen potansiyel ekonomik avantajlara ulaşamayız.

VI.a. Ekonomik Veriler

Analistler genellikle kalma süresi, uygulana izleme testleri ve alınan farmasötik araçlar gibi kaynak kullanım verilerine ulaşabilirler. Fiyat ve-

rilerinden çok maliyet verilerini gerektiren bir bakış açısıyla bir tedavi değerlendirilirken ne ölçüde olursa olsun bu kaynakları maliyete dönüştürmek zor olabilir. Örneğin, hastabakıcılık zamanını serbestleştiren bir teknoloji maliyetleri azaltır mı yoksa hastabakıcılık masrafları teknolojinin hastanenin ücret bordrosu üzerinde muhtemel az etkisi olması yada etkisi olmaması bakımından sabit midir? Sosyal bakış açısıyla ekonomistler gerçek kaynak tüketiminin azaldığını dolayısıyla hastabakıcılığın değişken bir maliyet olduğunu savunacaklardır. Muhasebeciler veya diğer hastane bakış açısını benimseyenler, değişim tüm personel alımını veya fazla mesaiye ihtiyacı etkilemedikçe bunun bir kazanım olmadığını iddia edebilirler. Bu konu kısmen analistin aldığı geçici bakış açısına dayanmaktadır. Kısa vadede hastabakıcılık tasarruflarının geri alınması/telafi edilmesi olası görünmüyor ancak uzun vadede büyük olasılıkla hizmetlerin yeniden yönetilmesi söz konusu olacaktır. Bu analiz, daha fazla zamanı olan hemşirelerin hastalarına sağlayacakları bakım niteliğindeki potansiyel artışla karmaşık bir hale gelebilir. Hastane yatağı sıkıntısı çeken ülkelerde, hastane yöneticileri erken tahliyeden kazanılan personel tasarruflarının çok defa farkına varmazlar çünkü eski hastanın boşalttığı yatak kısa bir zamanda yeni hasta tarafından kullanılacaktır.

VI.b.Bakış Açısı

Toplumsal bakış açısından başka bakış açıları benimsendiğinde, hangi faydaların yada sonuçların analizde hesaplanması gerektiği belirsizdir. Örneğin, eğer bir idari kurumun bakış açısı benimsenirse emekli aylığı gibi transfer ödemeleri maliyet

olarak hesaplanırsa, 65 yaşındaki hızlı ölümlere uzun ve masraflı olan 75 yaşındaki ölümlerden daha çok önem atfedilir. Bu bakış açısına göz yumup yummayacağımızdan bağımsız olarak, sağlık durumunun bağımsız bir amaç olarak analizde dahil edilip edilmeyeceğini belirlemeliyiz.

Özet olarak, klinik protokolleri kullanımlarına, etkilik üzerine odaklanmalarına bağlı olarak, faz III deneylerine dayanan farmasötik ürünlerin ekonomik değerlendirmeleri sorunsuz değildir. Ne var ki, bu konular farmakoeconomik analiz planlarında yada klinik deneylerle eşzamanlı uygulanan tamamlayıcı veri toplama faaliyetleri aracılığıyla beklenen şekilde ele alınacaktır.

VII. MALİYET VERİLERİ İÇİN ANALİZ PLANI

Maliyet verilerinin analizi klinik veri analiziyle birçok özellik paylaşmaktadır. En önemlilerden bir tanesi analizi uygulamadan önce bir analiz planı geliştirme gerekliliğidir. Tablo 4.2 böyle bir planda değinilmesi gereken bir görevler takımı tanımlamaktadır. Analiz planı çalışma tasarımını (örn. Deneyin rasgele ve çift kör olduğu üzerine bir rapor, rasgele grupların belirtilmesi, toplama stratejilerinin taslağının çizilmesi, hasta değerlendirme kriterinin açıklanması) ve tasarımın maliyet analizleri üzerindeki her türlü implikasyonlarını (örn. Kişinin devirli kabul ve sabit durma tarihi gibi alım stratejilerini nasıl hesaba katacağı) açıklamalıdır. Ayrıca analiz planı hipotezi ve çalışmanın amaçlarını açıkça belirtmeli, birincil ve ikincil son noktaları tanımlamalı ve son noktaların nasıl kurgulanacağını açıklamalıdır. (Örn. Deney dışındaki ölçülen bir maliyet birim takımını deneyde ölç-

çülen kaynak sayılarıyla çarparak) ilaveten, analiz planı analizde kullanılacak olan potansiyel ortak değişkenleri tanımlamalı ve ilginin zaman aralığını açıkça belirtmelidir. (Örn. 6 aydaki maliyet ve klinik sonuçlar öncelikli sonuçlar olabilir, 12 aydaki maliyet ve klinik sonuçlar ikincil sonuçlar olabilirken)

Analiz planı kullanılacak istatistiki yöntemlerini ve hipotezin nasıl test edileceğini (örn. bir P değeri kesintisi veya 0ı dışlayan fark için güven aralığı) de tanımlamalı. Ve plan geçici/interim analizleri planlanıp planlanmadığını öncesinde açıkça belirtmeli, çoklu test etme konularının nasıl ele alınacağını göstermeli ve uygulanacak herhangi bir altgrup analizini öncesinde tanımlamalıdır. Son olarak, analiz planı örnek boyut ve güç hesaplamaları sonuçlarını içermelidir.

Eğer klinik ve ekonomik değerlendirmeler için ayrı analiz planları varsa, bunları mümkün olduğunca tutarlı hale getirmek için çaba harcanmalıdır. (örn., tedavi etme maksatlı analizin paylaşılan kullanımı, iki tür analiz için de ortak kullanılan değişkenler için istatistiksel testlerin ortak kullanımı, vb.) Aynı zamanda, klinik ve ekonomik çalışmaların sonucu farklılık gösterebilir (Örn. Klinik değerlendirmenin öncelikli sonucu olaydan bağımsız hayatta kalmaya odaklanabilirken, ekonomik değerlendirmenin öncelikli sonucu niteliğe göre düzenlenmiş hayatta kalmaya odaklanabilir) Dolayısıyla, iki planın özdeş olması gerekmemektedir.

Analiz planı analiste empoze edilecek olan körleştirme seviyesini de göstermelidir. Hepsi olmasa da çoğu analitik karar tedavi gruplarına

körleştirilmiş. Bir analist tarafından alınmalıdır. (yani basitçe tedavi B'ye karşı tedavi A'ya körleştirilmiş değil tamamıyla körleştirilmiş.) Araştırmacılar hesaplanacak modelleri tam olarak açıkça belirtmediklerinde ama bu konularda karar vermede daha ziyade verilerin yapısına güvendiğinde, körleştirme özellikle önemlidir.

VII.a.Maliyet Analizi Yöntemleri

Kişi rasgele deneylerden türetilen maliyet verilerini analiz ettiğinde, çalışmadaki gruplar için maliyet araçlarının yanında, araçlardaki farkları, değişkenlik ve doğruluk ölçütlerini -masrafların sıklık derecesi ve standart sapma (özellikle veriler çarpık olduğunda)- ve masrafların birbirinden ekonomik anlamda anlamlı bir farklarının olup olmadığının gösterimini beyan etmelidir.

Geleneksel olarak gruplar arasındaki masraflardaki bir farkın belirlenmesi öğrencilerin t-testi veya varyans analizi (ANOVA, tek değişkenli analiz) ve sıradan en küçük kareler regresyonu (çok değişkenli analiz) kullanılarak yapılmaktaydı. Son zamanlarda bu tarz belirlemeler yapmak için artan sayıda yöntemler kullanılmaktadır.

VII.a.1.Tek değişkenli Analiz

T-testlerin ve ANOVA'nın (parametrik testler) temelini oluşturan temel bir varsayım maliyet verilerinin normal dağıldığıdır. Bu verilerin dağıtımının, bu varsayımı çoğu kez ihlal ettiğine bakılırsa, çok sayıda analist maliyetin temelini oluşturan dağılım hakkında hiçbir varsayımda bulunmayan Wilcoxon sıra toplam testi (medyan maliyet testi) ve Kolmogorov-Smirnov testi (maliyet dağılı-

mındaki farklar üzerine bir test) gibi parametrik olmayan testleri kullanmaya başlamışlardır. Wilcoxon sıra toplamları testi dağılım normal dağılıdığında t-testle karşılaştırıldığında %96 verimlilik rapor eder ve maliyetler normal dağılmadığında t-testten daha güçlüdür. (Eisenberg ve diğerleri 1984)

Tablo 4.3 araç alan kişiler arasında ölçülen hastane masraflarının tek değişkenli analizinin ve anevrizmal subaraknoid kanama tedavisi üstüne tetkiksel ilaç tedavisinin sonuçlarını göstermektedir. (Glick ve diğerleri 1998)

Tablo 4.3 Erkeklerdeki subaraknoid kanama için tirilizad mesylatein hastane maliyetleri

Değişken	Tedavi Grupları	
	Araç	Günde 6mg/kg Tirilizad
Maliyet (US\$)	20 287	25185
SD (Standart Sapma)	(22 542)	(22 619)
Dağılım		
5%	4506	10490
25%	9691	13765
50%	13773	18834
75%	23044	31069
95%	53728	51771
Farklılık Karşılaştırmaları (P)		
t-test	0.15	
t-test (maliyet kütüğü)	0.02	
Wilcoxon sıra toplamları	0.001	
Kolmogorov-Smirnov	0.001	

Araç alan hastalar için ortalama maliyet 20 287US\$ (Standart sapma (SD); 22 542 US\$),

tetkiksel tedavi alan hastalar için ortalama maliyet 25 185 US\$(SD 22619 US\$)dolardı. Dağılım (İki grup için maliyet dağılımını gösteren Tablo 4.3'de bildirilen sıklık derecelerinde görüldüğü üzere) çarpıktır. Örneğin, 25. ve 50. yüzlük değerler arasındaki fark iki tedavi grubu için yaklaşık 4500US\$'dir ama bu 50. ve 75. yüzlük değerler arasında yaklaşık 10 000US\$'dir.

Önemli bir nokta da, 5.den 75.yüzlük değere, iki tedavi grubu arasında yaklaşık 5000US\$ fark varken; 95. yüzlük değerle, iki grubun maliyeti aynı olmuştur. Bu dağılımlar maliyetlerin iki grup arasında farklılık göstereceğine dair kanıt sağlamaktadır.

Ne var ki, parametrik ve parametrik olmayan istatistiksel testler, maliyet farklarının istatistiksel olarak birbirinden farklı olup olmadıkları çelişen sonuçlara yerini bırakmıştır. Gruplar arası ortalama maliyeti karşılaştıran t-testler önemsiz bir fark ($P=0.15$) gösterirken, maliyetlerin kütük ortalamasını karşılaştıran t-testler ve parametrik olmayan istatistiksel testlerin her ikisi de farklılık olduğunu ($P<0.02$) göstermiştir. Bu durumda, verinin normal olmama durumu göz önünde tutulursa, 0.15'lik P değerinin iki grubun masrafları arasındaki farkları gizlemesi ve maliyet kütüğü testi ve parametrik olmayan testler maliyetlerin gruplar arasında anlamlı bir şekilde farklılaştığını doğru bir şekilde göstermesi olasıdır. Benzer şekilde, masraflarda gözlemlenen farkların istatistiksel önemi üzerine çelişen sonuçlar başka çalışmalarda da belirtilmiştir. (Zhou et al. 1997)

Masrafların iki grup arasında farklılaşp farklılaşmadığına karar vermek için maliyet kütüğü veya maliyet ortalamalarında istatistiksel testlerin kullanılması yeni tedavi maliyetinin değeri (örn. Maliyet-etkinlik oranı) için analiz adına önemli olan bir sonuç üzerine potansiyel bir karışıklığa neden olabilir. Bu belirlemede kullanılan istatistiksel testten bağımsız olarak maliyet-etkinlik oranının payında kullanılan sonuç her zaman ortalama maliyetteki farklılık olmalıdır. Başka bir deyişle, eğer teknik nedenlerle maliyet kütüğündeki veya medyanlardaki farkları -iki tedavi grubu arasında farklılaşma olup olmadığına karar vermek için- kişi istatistiksel olarak değerlendirirse, ilginin sonucu hala ortalama maliyetteki farklar olmalı, maliyet kaydı yada medyanındaki farklılık değil.

VII.a.2. Çok Değişkenli Analiz

Kısmen ekonomik farklılıkları bulmak için gereken örnek boyutu klinik farklılıkları bulmak için gerekenden büyük olabileceğinden, regresyon analizi çoğunlukla maliyetteki farkları değerlendirmek için kullanılır. (yani güç problemleriyle başa çıkabilmek için) Geleneksel olarak, sıradan en küçük kareler regresyonu tedavi grubunun bir fonksiyonu olarak, hastalık şiddeti rastgeleliğe öncel masraflar gibi ortak değişkenleri kontrol ederken, maliyetleri (yada onların kaydını) öngörebilmek için kullanılmaktadır. (Dönüştürülmüş masraflar tarafından ortaya çıkarılan, basitçe istatistiksel problemleri önleyen sonuç değişkeni olarak maliyet kayıtlarının kullanımını kişiyi bu

sonucun kendisiyle ilgilenmiyor oluşumuz problemiyle bırakır; biz daha ziyade dönüştürülmemiş masraflardaki farklarla ilgileniyoruz. Ek olarak, maliyet kayıtlarında öngörülen farkın maliyetlerde öngörülen bir farkın hesabına yeniden dönüştürülmesi değersiz değildir. [Duan1983; Manning 1998])

Tek değişkenli t-testleri ve ANOVA maliyet verilerinin normal dağılımını varsayarken, sıradan en küçük kareler regresyonu maliyet öngörüsü tarafından hata sürelerinin normal dağıldığını varsayar. Bununla birlikte, bu varsayımın potansiyel ihlalinin dolaylı, son zamanlarda çok sayıda alternatif çok değişkenli yöntemler masrafları analiz etmek için önerilmiştir. Bunlar parametrik olmayan rizikolar (Dudley et al. 1993; Fenn et al. 1995,1996; Schulman et al. 1996; Lin et al. 1997) parametrik hata süresi modelleri(failure-time) (Dudley et al. 1993), Cox yarıparametrik regresyonu (Harrell et al.1996) ve maliyet ve hayatta kalmanın birleştirilmiş dağılımlarını (Lancaster&Intrator 1995) kapsamaktadır. Bu yöntemlerden birkaçının görece hünnerleri Lipscomb ve diğerleri (1998) tarafından karşılaştırılmıştır ancak verili bir analitik durumda hangi modelin en iyisi olduğuna dair sonuçlandırıcı çok az kanıt vardır.

Tablo 4.4 araç kullanan insanlar arasında ölçülen hastane maliyetlerini ve anevrizmal subararaknoid kanama tedavisi üstüne tetkiksel ilaç tedavisini hesaplayan sıradan bir en küçük kareli regresyonun seçili sonuçlarını göstermektedir. Ortalama olarak, tetkiksel tedavi alanlar arasın-

daki maliyet, araç alan hastalar($P=0.03$) arasındaki maliyetten 6058 US\$ daha fazladır. Subaraknoid kanamanın nevrogradındaki çalışmaya giriş şartıyla artan düzey (subaraknoid kanama seviyesi- V'in en şiddetli olduğu- I ile V arasında oynamaktadır.) genellikle artan maliyetlerle ilişkilendirilmişlerdir; seviye V'tekiler arasındaki maliyetlerdeki düşüş çoğunlukla bu kategorideki çok sayıdaki hastanın hastanede ölmesinin sonucudur. Diğer hastane maliyetleri habercileri (prediktörleri) subaraknoid kanamanın başlangıcı ile deneyde, yaşta ve ülkede rasgele hale getirme süresi arasındaki ilave günleri de kapsamışlardır.

Tablo 4.4 Subaraknoid kanama için tirilizad mesylate alanlar için seçili katsayılar ve hastane maliyetleri regresyonuna dair P değerleri.

	Katsayı	P
Kesişim	1747	0.90
Rasgeleleme grubu	*	0.05
Günde 6mg/kg	6058	
Günde 2mg/kg	-100	
Günde 0.6 mg/kg	-247	
Subaraknoid kanamanın nevrograd(seviye)ı		0.0001
Seviye 2	3950	
Seviye 3	3904	
Seviye 4	9132	
Seviye 5	5406	

*Araca karşı günde 6mg/kg, 2mg/kg ve 0.6mg/kg, sırasıyla $P=0.03$, 0.03 ve 0.02 ; istatistiksel olarak başka herhangi bir karşılaştırma önemli değildir.

VIII. EKONOMİK DEĞERLENDİRMEDE BELİRSİZLİK

Ekonomik değerlendirmelerin sonuçlarını kuşatan çok sayıda belirsizlik kaynağı vardır. Kaynakların biri örnekleme hatasıyla (stokastik/türel belirsizlik) ilişkilidir. Hesaplanan noktalar bir popülasyondan alınan tek örneğin sonuçlarıdır. Eğer deneyi çok defa yaparsak, point estimate'lerin değişmesini bekleriz. Bu belirsizliğe işaret ederken bir yaklaşım, hem etki ve maliyetlerin ayrı hesapları için hem de maliyet-etkinlik oranı sonucu için bir güven aralığı oluşturmaktır. Son zamanlarda, maliyet-etkinlik oranları için bir güven aralığı oluşturulmasına ilişkin güçlü bir literatür ortaya çıkmıştır. (Hayse&Cook 1992; O'Brien ve diğerleri 1994; Chaudhary& Stearns 1996; Willan & O'Brien 1996; Polsky ve diğerleri,1997)

Maliyet-etkinlik oranları için %95 güven aralığı elde etmek için en güvenilir kesin yöntemlerden biri parametrik olmayan önyüklemeye yöntemidir. (Polsky ve diğerleri 1997) Bu yöntemde kişi çalışma örneğinden tekrar örnekler ve çeşitli örneklerin her biri için maliyet-etkinlik oranını hesaplar. Böyle yapmak (1) ampirik dağılımdan yer değiştirmeye n boyutta bir örnek çizmeyi ve bir maliyet-etkinlik oranı hesaplarırken kullanmayı; (2) bu örnekleme ve oran hesaplamasını tekrarı (güven aralığı için en az 1000 kez, toplama yoluyla); (3) tekrarlanan oran hesaplarını en alttan (en iyi) en yükseğe (en kötü) sıralamayı; ve bu sıraya göre dizilmiş dağılımdan bir %95 güven aralığı belirlemeyi gerektirmektedir. Bu yüzdelik yöntemi, bir güven aralığı belirlemenin en basit yollarından

biridir ama diğer yöntemler kadar kesin olmaya-bilir. 1000 kez tekrarlanmış hesapları kullanırken, yüzdelik yöntemi güven aralığını tanımlamak için 26. Ve 975. dizi maliyet-etkinlik oranları kullanır. (Efron&Tibshirani 1993)

Yukarıdaki çok değişkenli regresyon analizinde, tetkiksel ilaç tedavisinin olduğu tedavinin hastaneye yatış maliyetine 6058 US\$ eklediğini hesapladık (%95 güven aralığıyla, 693US\$dan 11 423US\$a), Ölümü hesaplayan bir lojistik regresyon, tetkiksel ilaç tedavisinin ölümün hesaplanmış olasılığı olan 0.225 olasılıkta bir fark ortaya çıkardığını göstermiştir. (Glick ve diğerleri 1998) Önlenen her ölüm için maliyet 26924 US\$ olmuştur. (6058/0.225US\$) Önyüklem analizinin sonuçları maliyet-etkinlik oranı için % 95 güven aralığının 4300US\$ ile 54600US\$ arasında değiştiğini (Duan 1983) göstermiştir. Önyüklem sonuçlarını Bayesian anlamda yorumlarken, tek başına türel belirsizliği değerlendirirken önlenen her ölüm için oranın 50000US\$'dan az olması için %96 olasılık vardır.

Türel belirsizlikten söz etmeye ek olarak, kişi değişkenler olmadan ölçülen parametrelere (örn. birim maliyet hesapları, iskonto oranları, vb.) ilişkin belirsizliğe, sonuçların deneyde çalışanlar dışındaki ortamlara genellenebilir olup olmadığına ve kronik tedaviler için deneyde gözlemlenen maliyet-etkinlik oranının deney daha uzun bir süre uygulandığında gözlemlenecek oranın olası temsilcisi olup olmayacağına işaret etmek isteye-bilir. Belirsizliğin bu kaynaklarına çoğu kez duyarlılık analizi kullanılarak değinilir.

Bu bölümün önceki kısımları, klinik ekonominin prensipleri ve farmasötik ürünlerin ekonomik analizini çevreleyen metodolojik meselelerle uğraşmıştır. Sonraki bölüm, bu yöntemlerin farmasötiklerin değerlendirmesine uygulamalı tatabikatını gösteren bir vaka çalışması sunmaktadır. Takip eden vaka Hindistan'da böbrek transplantasyonu geçiren hastalar için yüksek-doz ve düşük-doz immunoterapinin maliyet-etkinlik analizlerini açıklamaktadır.

VIII.a. Canlı-donör Böbrek Transplantasyonu Sonrası Immunoterapinin Maliyet-etkinliği: Bir Örnek

Böbrek transplantasyonundan sonra yüksek-doz cyclosporin'ine karşı düşük-doz cyclosporin rejimlerinin immunoterapötik etkilerini karşılaştırmak için Hindistan'da üçüncü-bakım öğretim hastanelerinde bloke rasgele hale getirme ile rastgele hale getirilmiş klinik denemeler yürütülmüştür (veri kaynağı Christian Medical College & Hospital, Vellore, Tamil Nadu, India). İlk böbrek transplantasyonuna maruz kalan, kronik renal yetmezlikleri ile, erişkin diyabetik olmayan hastalar, çalışma için uygundu. 236 uygun hastadan, 221'i (%94) iki tedavi kolunun içinde rasgele hale getirildi (119'u düşük-doz tedavi kolu içinde, 117'si yüksek-doz tedavi kolu içinde). Transplantasyon ve post-transplantasyon periyodları sırasında maliyet verileri prospektif olarak toplanmıştır. İki grup arasındaki temel karakteristikler benzerdi. Düşük-doz tedavi grubundaki hastalar, cyclosporin, azothioprine ve prednisolone rejimi aldılar.

Yüksek-doz grubu cyclosporine ve prednisolone aldı. Altı ay sonra, şiddetli komplikasyonlar geçirmeyen hastaların (yani ölüm, yeniden diyaliz) etkin bir şekilde tedavi edildikleri düşünüldü.

Şiddetli komplikasyonlar düşük-doz gruptaki hastaların %5.6'sında ve yüksek-doz grup hastalarının %9.6'sında gerçekleşti. Orandaki fark 0.26'nın *P* değeri ile %4'tü (güven aralığı 9.6-2.7). Altı aylık takipten sonra toplam toplumsal tedavi maliyeti yüksek-doz grup için 217 747 Rupî ve düşük-doz grup için 229 539 Rupî'ydî. Yüksek-doz tedavi için, ilave bir kazanç olmadan, artan maliyet 11 792 Rupî'ydî. Sensitivite ve eşik analizleri, varsayımların sağlamlığını doğruladı.

IX. GELECEK

Farmasötik ürünlerin değerlendirilmesi için bir ölçüt olarak maliyetin ortaya çıkması, karar alanlara yol göstermesi için sürekli gelişme ve araştırma yöntemlerinin kullanımını gerektirmektedir. Hastalar, ve doktorlar kendi namına hareket ederek, ilkesel olarak ilaçların etkinliği ve güvenliği üzerine düşündürölmektedirler. Halbuki, hastalar olarak, ödeyecek kimseler, ve toplum tıbbi bakımın maliyeti üzerine daha fazla düşünür oldu. Farmasötik ajanların klinik katkısı kendi maliyetleri karşısında bastırılacak, diğer en iyi alternatifi ile karşılaştırılacak. Üçüncü-parti olarak ödeyecek kimseler ilaç maliyetlerini artarak karşılamaktadırlar, farmasötik üzerine harcamaları ile ve para harcamak için elde edilen değer ile birlikte düşünülecekler. Artan sınırlı bütçe ile işleyen hastaneler ve diğer bakım tedarik edenler,

kendi farmasötik harcamalarının tahakkuklarını yükseltecekler.

Naif bir karar-alıcı ilaçlara, onların satın alma fiyatına göre itibar edebilir. Bu paradigma farmasötiklerin seçiminde iki temel unsuru gözardı etmektedir. Birincisi, ilacın maliyetini saptamakta, onun satın alma fiyatı sadece onun gerçek ekonomik etki kısmıdır. Hazırlık ve dağıtım maliyetleri olduğu gibi, denetleme için maliyetler, ve karşı tedavi ve yan etkileri, hastaların tedavi maliyetinde kaçınılmaz unsurlardır.

İkincisi, tam bir analiz maliyet saptamanın ötesine gitmelidir. Eğer sadece iki farmasötik ajanların güvenliği ve etkinliği eşdeğerse maliyet tek başına terapi seçimini belirler. Maliyet-etkinlik analizi, etkinliğe karşı maliyetin ağırlıkta olmasını ve iki veya daha fazla alternatif karşılaştırılırken her ilave etkinlik birimi için, ilave maliyet ölçümünü gerektirmektedir. Bu maliyet-saptama ve maliyet-etkinlik düşüncelerinin ötesinde, tam bir ekonomik analiz, ilaçların klinik katkısının net değerini, ya da faydasını tayin edecektir.

Doktorlara eşzamanlı olarak klinik servisleri tamahkarlıkla teslim etmeleri sorulurken, kendi hastalarının çıkarlarını temsil etmeleri sorulduğunda, doktorlar yeni terapötik ajanların değerlendirilmesinde epidemiyolojistlerin ve ekonomistlerin işbirliğine dayalı çabalarına destek için dönmeye ihtiyaç duyacaklardır. Epidemiyolojinin ve ekonominin birleşmesi ile (Eisenberg 1988), klinik karar-alıcılar için daha iyi enformasyon sağlanabilir, ve halkın sağlığı için sınırlı kaynaklar etkin biçimde kullanılabilir.

AÇIKLAMALAR

Bu bölüm Eisenberg JM, Schulman KA, Glick HA, Polsky D (2000) 'nin "Farmakoekonomi: Farmasötiklerin ekonomik değerlendirmesi"nden uyarlanmıştır. *Pharmacoepidemiology*, 3. Baskı. Strom B.(der.), John Wiley & Sons, Chichester, UK.

REFERANSLAR

- Bombardier C, Eisenberg J (1985) Looking into the crystal ball: Can we estimate the life time cost of rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* **12**, 201-4.
- Bridges JM, Jacobs P (1986) Obtaining estimates of marginal cost by DRG. *Healthcare Financial Management* **40**,40-6.
- Brown M, Glick HA, Harrel F, Herndon J, McCabe M, Moynour C, Schulman KA, Smith T, Weeks J, Seils DM (1998) Integrating Economic Analysis into cancer clinical trials: The National Cancer Institute; American Society of Clinical Oncology Economics workbook. *J Natl Cancer Inst Monogr* **24**, 1-28.
- Chaudhary MA, Stearns SC (1996) Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Statistical in Medicine* **15**, 1447-58.
- Detsky AS, Naglie IG (1990) A clinician guide to cost effectiveness analysis. *Ann Int Med* **113**,147-54.
- Drummond MF (1980) *Principles of Economic Appraisal in Health Care*. Oxford University Press, New York.
- Drummond MF, Davies L (1991) Economic Analysis alongside clinical trials: revisiting the methodological issues. *Int J Technol Assessment Health Care* **7**,561-73.
- Drummond MF, Stoddart GL, Torrance GW (1987) *Methods for the evaluation of Health care programs*. Oxford Medical, New York.
- Duan N (1983) Smearing estimate: a nonparametric retransformation method. *J Am Stat Ass* **78**, 605-10.
- Dudley RA, Harrel FE, Smith LR, Mark DB, Califf RM, Pryor DB, Glower D, Lipscom J, Hlatky M (1993) Comparison of analytic models for estimating the effect of clinical factors on the cost of coronary artery bypass graft surgery. *J Clin Epidemiol* **46**, 261-71.
- Eddy DM (1992) Cost-effectiveness analysis: Is it up to the task? *JAMA* **267**, 3342-8
- Efron B, Tibshirani RJ (1993) *An introduction to the bootstrap*. Chapman & Hall, New York.
- Eisenberg JM (1988) From clinical epidemiology to clinical economics. *J Gen Int Med* **3**, 299-300.
- Eisenberg JM (1989) Clinical economics: guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* **262**, 2879-86.

Eisenberg JM, Koffer H, Finkler SA (1984) Economic analysis of a new drug: potential savings in hospital operating costs from the use of a pnce-daily regimen of paranteral cephalosporin. *Rev Infect Dis* 6, S909.

Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connel ML, Loss LE, Talbot GH, Shusterman NH, Strom BL (1987) What is the cost of neprotoxicity associated with aminoglycosides? *Ann Int Med* 107, 900-9.

Fenn P, Mcguire A, Backhouse M, Jones D (1996) Modeling programme costs in economic evaluation. *J Health Econ* 15, 115-25.

Fenn P, Mcguire A, Phillips V, Backhouse M, Jones D (1995) The analysis of censored treatment cost data in economic evaluation. *Medical Care* 33, 851-61.

Finkler SA (1982) The distinction between costs and charges. *Ann Int Med* 96, 102-9.

Glick HA, Connel ML, Koffer H et al (1988) The economic impact of prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Clin Res* 36, 337A.

Glick H, Wilke R, Polsky D, Llana T, Alves WM, Kassel N, Schulman KA (1998) Economic analysis of tirilizad mesylate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: economic evaluation of a phase III clinical trial in Europe and Australia. *Int J Technol Assess Health Care* 14, 145-60.

Granneman TW, Brown RS, Pauly MV (1986) Estimating hospital costs. *J Health Econ* 5, 105-127.

Harrel F, Lee K, Mark D (1996) Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Medicine* 15, 361-87.

Heyse J, Cook J (1992) A new measure of cost-effectiveness in comparative clinical trials (abstract). American Statistical Association, Boston.

Hsiao WC, Braun P, Dunn DL, Becker ER, Yntema DK, Verrilli DK, Stamenovcih E, Chen SP (1992) An overview of the development and the refinement of The Resource -Base Relative Value Scale: the foundation for reform of US physician payment. *Medical Care* 30, Suppl., NS1-NS12.

Lancaster T, Intrator O (1995) Panel data with survival: hospitalization of HIV patients. Brown University Department Of Working Paper Series. # 95-36.

Landefeld JS, Seskin EP (1982) The economic value of life: linking theory to practice. *Am J Public Health* 72, 555-65.

Libscomb J, Ancukiewicz M, Parmigiani G, Hasselblad V, Samsa G, Matchar DBJ (1998) Predicting the cost of illness: a comparison of alternative models applied to stroke. *Med Decision Making* 18, S39-S56.

Lin DY, Feuer EJ, Etzioni R, Wax Y (1997) Estimating medical costs from incomplete follow-up data. *Biometrics* 53, 113-28.

Lynn LA, Schulman KA, Eisenberg JM (1992) The pharmacoeconomics of HIV disease. *Pharmacoeconomics* 1,161-74.

Manning WG (1998) The logged dependent variable, heteroscedasticity, and the retransformation problem, *J Health Econ* 17, 283-95.

Olshen EJ (1992) *Cost-benefit analysis*, 3. Baskı. George Allen&Unwin, Londra.

O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willan A (1994) Insearch of power and significance: issues in the design and analysis of stochastic cost effectiveness studies in health care. *Med Care* 32, 150-63.

Perrin JM, Homer CJ, Berwick DM, Woolf AD, Freeman JL, Wennberg JE (1989) Variations in rates of hospitalizations of children in three urban communities. *N Eng J Med* 320, 1183-7.

Polsky DP, Glick HA, Willke R, Schulman K (1997) Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ* 6, 243-52.

Rice DP, Hodgson TA (1982) The values of human life revisited. *Am J Public Health* 72, 536-8.

Schulman K, Buxton M, Glick H, Sculpher M, Guzman G, Kong J, Backhouse M, Mauskopf J, Bell L, Eisenberg JM, ve İlk Araştırmacılar (1996) Results of economic evaluation of the FIRST study. *Int J Technol Assessment Health Care* 12, 698-713.

Shelling TC, Chase SB (1968) The life you save may be your own. *Problems in Public Expenditure*

Analysis'in içinde, editörler TC Shelling, SB Chase SB. Brookings Institution, Washington.

Strosberg MA, Wiener JM, Baker R, Fein IA (düz./ed.) (1992) *Rationing Americas Medical Care: The Oregon Plan and Beyond*. Brookings Institution, Washington.

Sulmasy DP (1992) Physician, cost-control, and ethics. *Ann Int Med* 116, 920-6.

Thompson MS, Read JL, Liang M (1984) Feasibility of willingness-to-pay measurement in chronic arthritis. *Med Decision Making* 4, 195-215.

Warner KE, Luce BR (1982) *Cost Benefit and Cost Effectiveness Analysis in Health Care. Principle, Practice and Potential*. Health Administration Press, Ann Arbor.

Weinstein MC (1981) Economic assessments of medical practice and technologies. *Med Decision Making* 1,309.

Weinstein MC, Stason WB (1982) Cost-effectiveness of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 66,56-68.

Weinstein MC (1990) Principles of cost-effective resource allocation in health care organizations. *Int J Technol Assessment Health Care* 6, 93-103.

Willan AR, O'Brien BJ (1996) Confidence Intervals for cost effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. *Health Econ* 5,297-305.

Zhou X-H, Melfi CA, Hui SL (1997) Methods for comparison of cost data. *Ann Int Med* 127, 752-6.