



T.C
Hacettepe Üniversitesi
Sosyal Bilimleri Enstitüsü
Sağlık Kurumları Yönetimi Anabilim Dalı

TÜRKİYE’DE İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DİŞİ
AKCİĞER KANSERİNDE
PEMETREXED VE GEMCİTABİNE TEDAVİLERİNİN
MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ

Pınar Yalçın Balçık

Doktora Tezi

ANKARA, 2013

**TÜRKİYE’DE İLERİ EVRE KÜÇÜK HÜCRELİ DIŞI
AKCİĞER KANSERİNDE
PEMETREXED VE GEMCİTABİNE TEDAVİLERİNİN
MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ**

Pınar Yalçın Balçık

Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü
Sağlık Kurumları Yönetimi Anabilim Dalı

Doktora Tezi

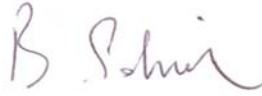
Ankara, 2013

KABUL VE ONAY

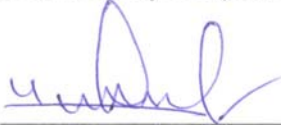
Pınar YALÇIN-BALÇIK tarafından hazırlanan “Türkiye’de İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Pemetrexed ve Gemcitabine Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi” başlıklı bu çalışma, 02 Mayıs 2013 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak jürimiz tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Mehtap TATAR (Başkan)



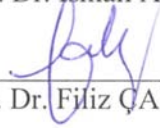
Prof. Dr. Bayram ŞAHİN (Danışman)



Prof. Dr. Yusuf ÇELİK



Prof. Dr. İsmail AĞIRBAŞ



Doç. Dr. Filiz ÇAY ŞENLER

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yusuf ÇELİK

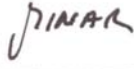
Enstitü Müdürü

BİLDİRİM

Hazırladığım tezin/raporun tamamen kendi çalışmam olduğunu ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi taahhüt eder, tezimin/raporumun kağıt ve elektronik kopyalarının Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü arşivlerinde aşağıda belirttiğim koşullarda saklanmasına izin verdiğimi onaylarım:

- ☐ Tezimin/Raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.
- ☐ Tezim/Raporum sadece Hacettepe Üniversitesi yerleşkelerinden erişime açılabilir.
- ☒ X Tezimin/Raporumun 3 yıl süreyle erişime açılmasını istemiyorum. Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir.

02.05.2013



Pınar YALÇIN-BALÇIK

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara sonsuz teşekkür ediyorum.

Danışmanım Prof. Dr. Sayın Bayram ŞAHİN'e çalışmanın her aşamasına verdiği destek, paylaştığı bilgiler, verdiği güven, yaptığı katkılar için sonsuz teşekkür ediyorum. Ayrıca önceki danışmanım Prof. Dr. Sayın Mehtap TATAR'a da çalışmaya verdiği katkılardan dolayı çok teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Sayın Yusuf ÇELİK'e ve Prof. Dr. Sayın İsmail AĞIRBAŞ'a tez izleme komitesinde görev alarak çalışmaya değerli katkılarda bulundukları için teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Sayın Kadri ALTUNDAĞ'a, Doç. Dr. Sayın Filiz ÇAY ŞENLER'e, Prof. Dr. Sayın Necati ALKIŞ'a, Prof. Dr. Sayın Ömür Berna ÇAKMAK ÖKSÜZOĞLU'na, Prof. Dr. Sayın Faik ÇETİNDAG'a, Doç. Dr. Sayın Sercan AKSOY'a, Doç. Dr. Sayın Mehmet ÇETİN'e, Doç. Dr. Sayın Mustafa ÖZTÜRK'e, Uzman Dr. Sayın Gökhan ÇELENKOĞLU'na, Uzm. Dr. Sayın Didem DEDE'ye, Uzm. Dr. Sayın Umut DEMİRCİ'ye, Uzm. Dr. Sayın Nurten KANDEMİR'e ve Uzm. Dr. Sayın Kaan HELVACI'ya araştırmanın tıbbi boyutunun yürütülebilmesinde sağladıkları katkılardan dolayı teşekkür ediyorum.

Hastalarla yaşam kalitesi çalışmasının yürütülmesinde destek veren Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi, Ankara Üniversitesi İbni Sina ve Cebeci Hastanesi personellerine ve çalışmaya katılan hastalara çok teşekkür ediyorum.

Verdikleri destekten, gösterdikleri sabırdan dolayı eşim Fehmi'ye, oğlum Can'a, ailemize yeni katılacak olan bebeğime, anneme, babama ve kardeşime sonsuz teşekkür ediyorum.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (H.Ü.B.A.B. 09.T02.102.001).

ÖZET

YALÇIN BALÇIK, Pınar. *Türkiye’de İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde Pemetrexed ve Gemcitabine Tedavilerinin Maliyet Etkililik Analizi.* Doktora Tezi, Ankara, 2013.

Araştırmanın amacı, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) birinci basamak tedavisinde kullanılan pemetrexed ve gemcitabine etken maddesini içeren kemoterapi ilaçlarının maliyet etkililiğini belirlemektir. Bu çalışmada Markov modeli kullanılarak ileri evre KHDAK’nin birinci basamak tedavisinde platin bazlı pemetrexed ile platin bazlı gemcitabine tedavilerinin etkililiği ve maliyeti Sosyal Güvenlik Kurumu bakış açısı ile değerlendirilmiştir. Markov modelde birer aylık döngüler kullanılarak, ileri evre KHDAK hastalarının yaşamı boyunca sağlık durumları arasında geçişler simule edilmektedir. Model, progresyonsuz durum, progresyon ve ölüm olmak üzere üç sağlık durumunu dikkate almaktadır. Bu çalışmada uzman görüşlerine dayalı olarak hesaplanan KHDAK maliyetleri ile hastalarla EQ-5D anketi kullanılarak hesaplanan etkililik değerleri analiz edilmiştir. Kemoterapi ilaç maliyetleri, kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyetleri, radyoterapi maliyeti, tedavi ve takip süresince yapılan tetkik maliyeti, takip süresince kullanılan ilaç maliyetleri, konsültasyon, yan etkilerin maliyeti ve poliklinik başvurusu, hastanede yatış, ilaç raporu ve kemoterapi uygulama gibi tüm doğrudan tıbbi maliyetler modele dahil edilmiştir. Çalışma sonuçları ilave maliyet etkililik oranı (İMEO) olarak sunulmuştur. Sonuçlar kazanılan kalite ayarlı yaşam yılı başına ilave maliyet olarak belirtilmiştir. Maliyet ve etkililik verilerine %3 indirgemenin uygulandığı maliyet etkililik analizi sonuçlarına göre gemcitabine/cisplatin tedavisinin hasta başına yaşam boyu maliyeti 10.347,45 TL iken, pemetrexed/cisplatin tedavisinin 17.783,34 TL’dir. Her iki tedavi alternatifinin yaşam yılları 0,810 olarak bulunmuştur. Gemcitabine/cisplatin tedavisinin QALY değeri 0,532 iken, pemetrexed/cisplatin tedavisinde QALY 0,566 olarak bulunmuştur. Pemetrexed/cisplatin tedavisi ilave 0,0337 QALY sağlamaktadır. Pemetrexed/cisplatin tedavisinin İMEO kazanılan QALY başına 220.754 TL’dir. Türkiye’de resmi bir eşik değer bulunmamakla birlikte kişi başı

GSYİH ölçüt olarak alındığında hesaplanan İMEO'nun eşik değerin üzerinde olması nedeni ile ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatinin maliyet etkili olmadığı anlaşılmaktadır. Bu araştırma hiçbir ilaç firması tarafından desteklenmemiştir.

Anahtar Sözcükler

Maliyet etkililik analizi, farmakoekonomi, akciğer kanseri, pemetrexed, gemcitabine

Destekleyen Kurumlar: H.Ü.B.A.B, Tez Destekleme (09.T02.102.001).

ABSTRACT

YALÇIN BALÇIK, Pınar. *Cost Effectiveness Analysis of Pemetrexed and Gemcitabine Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer in Turkey.* PhD Dissertation, Ankara, 2013.

The purpose of the study is to determine the cost effectiveness of the chemotherapy medications that contain gemcitabine and pemetrexed which are used in the first line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Within the scope of the study, effectiveness and cost of platinum-based pemetrexed and platinum-based gemcitabine treatments as the first line treatment of advanced NSCLC was evaluated with the use of Markov model and from the perspective of the Social Security Institution. In Markov model, the transitions between the life-long health conditions of advanced NSCLC patients are simulated with the use of cycles of one month. The model takes account of three medical conditions as the condition without progression, progression and death. In the study, NSCLC costs calculated on the basis of experts' opinions and the effectiveness values calculated by implementing the EQ-5D questionnaire to the patients were analyzed. All directly medical costs such as chemotherapy medication costs, costs of the medicines used together with chemotherapy, cost of the tests carried out during the treatment and follow-up, medical consultation costs, cost of side effects, polyclinic costs, hospitalization costs, medicine report and chemotherapy application costs were included to the model. Results of the study were presented as incremental cost effectiveness ratio (ICER). Results were determined in total incremental cost per gained quality adjusted life year (QALY). According to the results of the cost effectiveness analysis where 3% discounting is applied to cost and effectiveness data, while the life-long cost of gemcitabine/cisplatin treatment was determined to be 10.347,45 TL per patient, it was determined to be 17.783,34 TL for pemetrexed/cisplatin treatment. Life years of both treatments were determined as 0,810. While the QALY of the gemcitabine/cisplatin treatment was found out as 0,532, the same for pemetrexed/cisplatin treatment was determined to be 0,566. Pemetrexed/cisplatin treatment provides 0,0337 incremental QALY. ICER of the

pemetrexed/cisplatin treatment is 220.754 TL per QALY. Although there is no official threshold value in Turkey, due to the fact that ICER exceeds the threshold value calculated on the basis of GDP per capita, it is understood that the pemetrexed/cisplatin is not cost effective in the first line treatment of advanced NSCLC. This research was not supported by any pharmaceutical company.

Key Words

Cost effectiveness analysis, pharmacoeconomy, lung cancer, pemetrexed, gemcitabine

Supported by H.Ü.B.A.B, Ph.D. Thesis Grant (09.T02.102.001).

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
BİLDİRİM	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiv
GİRİŞ	1
1. BÖLÜM: AKCİĞER KANSERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER	4
1.1. DÜNYA’DA AKCİĞER KANSERİ	4
1.2. TÜRKİYE’DE AKCİĞER KANSERİ	5
1.3. AKCİĞER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ	5
1.4. AKCİĞER KANSERİNDE SINIFLAMA	6
1.5. AKCİĞER KANSERİNDE TANI	6
1.5.1. Klinik ve Radyolojik Tanı	7
1.5.2. Histopatolojik Tanı	7
1.6. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME	8
1.7. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ	9
1.7.1. İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi	10
2. BÖLÜM: SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME	21
2.1. MALİYET MİNİMİZASYON ANALİZİ (COST MINIMISATION ANALYSIS)	23
2.2. MALİYET YARAR ANALİZİ (COST BENEFIT ANALYSIS)	23

2.3. MALİYET FAYDA ANALİZİ (COST UTILITY ANALYSIS).....	23
2.4. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ (COST EFFECTIVENESS ANALYSIS)....	25
2.4.1. Maliyet ve Maliyetlerin Belirlenmesi	27
2.4.2. Etkililik ve Maliyet Etkililik Oranı	30
2.4.3. İndirgeme	33
2.4.4. Duyarlılık Analizi	34
2.4.5. Bütçe Etki Analizi	35
2.4.6. Karar Analizi	37
3. BÖLÜM: KHD AK MALİYET, ETKİLİLİK VE MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI.....	42
3.1. KHD AK MALİYET ÇALIŞMALARI.....	42
3.2. KHD AK KLİNİK ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI	45
3.3. KHD AK MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI	49
4. BÖLÜM: TÜRKİYE’DE İLERİ EVRE KHD AK TEDAVİSİNDE PEMETREXED VE GEMCİTABİNE TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMASI ...	56
4.1. ÇALIŞMANIN AMACI.....	56
4.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ.....	57
4.3. ÇALIŞMANIN MODELİ	62
4.4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	64
4.5. ÇALIŞMANIN VARSAYIMLARI.....	64
4.6. KULLANILAN KAYNAKLARA VE MALİYETLERE İLİŞKİN BULGULAR	64
4.6.1. Kemoterapi.....	65
4.6.2. Kemoterapi İle Birlikte Kullanılan İlaçlar	66
4.6.3. Radyoterapi	69
4.6.4. Konsültasyon.....	71

4.6.5. Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	72
4.6.6. Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler	77
4.6.7. Takip Sürecinde Kullanılan İlaçlar	82
4.6.8. Yan Etkiler ve Tedavisi Nedeniyle Kullanılan İlaçlar	83
4.6.9. Poliklinik Başvurusu, Hastaneye Yatış, İlaç Raporu ve Kemoterapi Uygulama	85
4.7. TEDAVİ ETKİLİLİĞİNE İLİŞKİN BULGULAR	88
4.8. PERSPEKTİF, ZAMAN DİLİMİ VE İNDİRGEME.....	90
4.9. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI.....	90
4.10. DUYARLILIK ANALİZİ BULGULARI	102
4.11. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ BULGULARI	104
5. BÖLÜM: TARTIŞMA	105
6. BÖLÜM: SONUÇ VE ÖNERİLER.....	109
KAYNAKLAR	112
EK 1. KHD AK TEDAVİ ROTASINI BELİRLEME SORU FORMU	121
EK 2. EQ-5D-5L YAŞAM KALİTESİ ANKETİ.....	154
EK 3. ETİK KURUL İZNİ	156
EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ.....	157
EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ.....	162

KISALTMALAR DİZİNİ

BT	Bilgisayarlı Tomografi
DALY	Engelliliğe Ayarlanmış Yaşam Yılı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions
GSYİH	Gayri Safi Yurtiçi Hasıla
HRQoL	Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesi
HÜEH	Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi
İMEÖ	İlave Maliyet Etkililik Oranı
İV	İntravenöz
KHDAK	Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri
MCG	Mikrogram
MEA	Maliyet Etkililik Analizi
MEO	Maliyet Etkililik Oranı
MG	Miligram
ML	Mililitre
MÜ	Milyon ünite
OECD	Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü
QALY	Kalite Ayarlı Yaşam Yılı
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
STD	Sağlık Teknolojisi Değerlendirme
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TB	Tablet
TNM	Tümör- Nodül-Metastaz

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Gemcitabine İçeren İlaçların Fiyatları	17
Tablo 2.	Pemetrexed İçeren İlaçların Fiyatları	19
Tablo 3.	Örnek Markov Geçiş Olasılıkları	40
Tablo 4.	Örnek Markov Kohort Simülasyonu	41
Tablo 5.	SGK Verilerine Göre 2008 Yılı Akciğer Kanseri Verileri	43
Tablo 6.	Görüşme Yapılan Uzman Paneli	59
Tablo 7.	Kemoterapi İlaçları ve Maliyetleri	66
Tablo 8.	Ondansetron Etken Maddesi İçin Maliyet Hesaplaması	67
Tablo 9.	Pemetrexed/Cisplatin Tedavisi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri.....	68
Tablo 10.	Gemcitabine/Cisplatin Tedavisi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri.....	69
Tablo 11.	Radyoterapi Uygulamasına İlişkin Kaynak Kullanımı ve Maliyetleri ...	70
Tablo 12.	Konsültasyon Kaynak Kullanımı ve Maliyetleri	71
Tablo 13.	Pemetrexed/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri	72
Tablo 14.	Gemcitabine/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri	75
Tablo 15.	Pemetrexed/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri	77
Tablo 16.	Gemcitabine/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri	80
Tablo 17.	Takip Sürecinde Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri	82
Tablo 18.	Yan Etkiler ve Tedavi Maliyetleri	84
Tablo 19.	Poliklinik Başvurusu, Hastaneye Yatış, İlaç Raporu ve Kemoterapi Uygulama Maliyetleri	86
Tablo 20.	İleri Evre KHDAK Tedavi Maliyetleri	87
Tablo 21.	Çalışmaya Katılan Hastaların Özellikleri Açısından Dağılımı	89
Tablo 22.	Pemetrexed/Cisplatin ve Gemcitabine/Cisplatin Kullanan Hastaların Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması	90

Tablo 23. Modelde Kullanılan Markov Geçiş Olasılıkları	92
Tablo 24. Markov Kohortu	93
Tablo 25. Pemetrexed/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY	96
Tablo 26. Gemcitabine/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY	99
Tablo 27. Maliyet Etkililik Analiz Sonuçları	101
Tablo 28. Tek Yönlü Duyarlılık Analizi Sonuçları	103
Tablo 29. Bütçe Etki Analizi Sonuçları	104

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Türleri.....	28
Şekil 2.	Maliyet Etkililik Düzlemi.....	32
Şekil 3.	Markov Durum Geçiş Diyagramı.....	39
Şekil 4.	Markov Modeli Yapısı.....	63
Şekil 5.	Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerinde İMEO.....	102

GİRİŞ

Gelişmiş ülkeler, gayri safi yurtiçi hasıllarının (GSYİH) %3-6'sını kanser tedavisine harcamaktadırlar. Sınırlı finansman ve artan maliyetler nedeni ile ortaya çıkan bütçe baskıları, özellikle yeni kanser ilaçları için hizmeti sunanlar ve ödeyenlerin dikkatini sağkalım üzerindeki etkilerine ve maliyetlerin değerlendirilmesine yönlendirmiştir. Politika belirleyiciler, düzenleyici otoriteler ve doktorlar tedavinin maliyeti ve maliyet etkililiği hakkında daha çok bilgiye ihtiyaç duymaktadır. Ekonomik değerlendirme hem maliyet hem de etkililiği göz önüne alarak alternatif tedavileri karşılaştırma fırsatı sunmaktadır. Hasta başına maliyeti çok yüksek olan yeni kanser ilaçlarının, hasta başına ilave maliyetinin yüksek ve büyük hasta grupları için beklenen faydasının hala düşük olması nedeni ile ekonomik değerlendirme için çok uygun olduğu düşünülmektedir (Uyl-de Groot, 2006).

Akciğer kanseri uzun yıllardır dünyadaki en sık görülen kanser olup, 2008 yılı itibariyle tüm yeni saptanan kanserlerin %12,7'sini oluşturmaktadır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu'nun 2008 yılı Türkiye verilerine göre erkeklerde akciğer kanseri yılda 14.667 vaka ile kanser hastalıkları arasında ilk sırada görülen kanserdir. Erkeklerde akciğer kanseri mortalitesini incelediğimizde 13.462 vaka ile kanser ölümlerinin %31,5'ini temsil etmekte ve kanser ölümleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Türkiye'de kadınlarda akciğer kanseri insidansı incelendiğinde, tüm kanserler arasında %4,5 ile dördüncü en sık görülen kanserdir. Kadınlarda kanser ölümleri arasında %4,8 ile akciğer kanseri dördüncü sıradadır. Tüm gruplar incelendiğinde GLOBOCAN verilerine göre Türkiye'de akciğer kanseri tüm kanserler arasında %17,3 ile en sık görülen kanser türü iken, %23,9 ile ölümlerin en çok görüldüğü kanser türüdür (<http://globocan.iarc.fr>).

Akciğer kanseri hastalarının çoğu ileri evre hastalık formunda teşhis edilmektedir. İleri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde (KHDAK) beş yıllık genel sağkalım %15'in altındadır. (Savaş, 2008a). İleri evre KHDAK platin bazlı yeni jenerasyon ilaçlar ile tedavilerinde cevap oranı %25-%35, progresyona geçiş zamanı 4-6 ay, medyan sağkalımı 8-10 ay, bir yıllık sağkalım yüzdesi %30-%40 ve iki yıllık sağkalım yüzdesi %10-%15'dir (Ettinger ve diğ., 2012).

İleri evre KHDAK’nde kemoterapi temel tedavi şekli olup, gerekli olgularda palyatif amaçlı olarak radyoterapi devreye girebilmektedir. Kemoterapi rejimi olarak platin ile birlikte yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, pemetrexed) kombine kullanımı sağkalımda anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Kullanımdaki yeni jenerasyon ilaçlar sağkalım açısından genel olarak birbirine denk kabul edilmekle birlikte her bir ilaç toksisite, yaşam kalitesi, uygulama kolaylığı, maliyet ve tedaviye yanıt oranı gibi açılardan farklılık göstermektedir.

Akciğer kanseri tanı ve tedavisi ciddi maliyete neden olan bir durumdur. Akciğer kanseri hastalarının sayısı arttıkça, bu kanser türü için katlanılan ekonomik yük de artmaktadır. Tüm kanser tedavileri için yapılan harcamalar göz önüne alındığında akciğer kanserinin, tüm kanser maliyetlerinin %20’sini oluşturduğu düşünülmektedir. Maalesef, akciğer kanseri tedavisi için yapılan harcamalar, elde edilen yarar göz önüne alındığında çok kısıtlıdır (Goodwin ve Shepherd, 1998).

Yeni ümit verici ama pahalı olan anti kanser ilaçları göz önüne alındığında iyi organize edilmiş ekonomik analizler çok önemlidir. Ekonomik analizler ile klinik veriler birleştirildiğinde yeni ilaçların kullanımı makul sebeplere dayandırılmış olacaktır. Bu da kanser hastalarının daha iyi bakım almasını sağlayacaktır (Uyl-de Groot, 2006).

Bu tez çalışmasının amacı KHDAK’nin birinci basamak tedavisinde kullanılan platin bazlı pemetrexed ve gemcitabine etken maddelerini içeren kemoterapi ilaçlarının maliyet etkililiğini belirlemektir. Ayrıca, geri ödeme kararlarındaki etkisini değerlendirmek açısından söz konusu ilaçların bütçe üzerindeki etkisi de incelenmiştir.

Türkiye’de bu iki tedavi alternatifini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Son günlerde pemetrexed etken maddesinin geri ödenen ilaçlar listesine birinci basamak akciğer kanseri tedavisi için girmeye çalışması nedeni ile pemetrexed ve gemcitabine etken maddelerini karşılaştıran maliyet etkililik çalışmasının hem güncel, hem de Sosyal Güvenlik Kurumu’nun işine yaracak bilgiler içereceği düşünülmektedir.

Bu doğrultuda, çalışmanın bundan sonraki bölümü olan akciğer kanseri hakkında genel bilgiler bölümünde Dünya’da ve Türkiye’de akciğer kanseri, akciğer kanseri risk faktörleri, tanı ve tedavi süreci açıklanmış; ikinci bölümde sağlık teknolojisi değerlendirme ve maliyet etkililik çalışmalarında kullanılan kavramlara yer verilmiş, üçüncü bölümde ileri evre KHDAK ile ilgili maliyet, etkililik ve maliyet etkililik

alışmalarına yer verilmiştir. Dördüncü bölümde, Türkiye’de ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerinin maliyet etkililik çalışmasının yöntemi ve bulguları sunulmuştur. Son bölümlerde ise tartışma, sonuç ve önerilere yer verilmiştir.

1. BÖLÜM

AKCİĞER KANSERİ İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

Bu bölümde, Dünya’da ve Türkiye’de akciğer kanserinin durumu incelenmiş, akciğer kanseri risk faktörleri, akciğer kanserinde sınıflama, tanı ve tedavi süreci ile ilgili genel bilgiler verilmiştir.

1.1. DÜNYA’DA AKCİĞER KANSERİ

Akciğer kanseri uzun yıllardır dünyadaki en sık görülen kanser türü olup 2008 yılı itibari ile yaklaşık 1,61 milyon yeni vaka ile tüm yeni saptanan kanserlerin %12,7’sini temsil etmektedir. Aynı zamanda, 1,38 milyon ölüm ile ya da başka ifade ile dünya toplamında %18,2 ile kanserden ölümlerin de en sık nedenini oluşturmaktadır. Vakaların %55,5’i gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Dünya çapında 1,1 milyon vaka ile (%16,5) erkeklerde en sık görülen kanser olup, Kuzey Amerika, Avrupa ve Doğu Asya ülkelerinde en yüksek sıklık gözlenmektedir. Orta ve Batı Afrika ise akciğer kanserinin en az görüldüğü yerlerdir. İnsidans, kadınlarda daha düşüktür. Ama dünya çapında kadınlarda akciğer kanseri tüm kanserler arasında %8,5 ile dördüncü en sık görülen kanserdir. Ayrıca kadınlarda akciğer kanserinden ölümler %12,8 ile kanser ölümleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. (<http://globocan.iarc.fr>).

2008 yılında yayınlanan ve 2000-2004 yılları arasındaki sigaraya bağlı mortalite, potansiyel yaşam yılı kaybı ve üretim kaybını değerlendiren araştırmaya göre akciğer kanserinin cinsiyete göre neden olduğu kayıplar erkekler için 23.189.096 dolar, kadınlar için 13.597.333 dolardır. Yapılan araştırmalar, tüm kanserler göz önüne alındığında kanser mortalitesinde her yıl %1’lik bir düşüş olduğunu göstermektedir. Akciğer kanseri mortalitesinde böyle bir azalma izlendiğinde 2020 yılında 416 milyon dolarlık bir üretim kaybında azalma sağlanması beklenmektedir. Akciğer kanserinde sağlanacak %2’lik bir mortalite düşüşünün 2020 yılında akciğer kanserine bağlı erken mortalitenin sebep verdiği üretim kaybını 433,4 milyar dolardan 289,4 milyara düşürmesi beklenmektedir (Göksel ve diğ., 2010) .

1.2. TÜRKİYE’DE AKCİĞER KANSERİ

Ulusal Hastalık Yüğü-Maliyet Etkililik Çalışması 2000’e göre akciğer kanseri %2,7 ile Türkiye’de ulusal düzeyde ölüme neden olan ilk yirmi hastalık içerisinde yedinci sırada yer almaktadır (SB, 2004).

Akciğer kanseri ölümleri Türkiye’de tüm kanser ölümlerinin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Akciğer kanseri hastalarının sadece %15’i tanıdan sonra 5 yıl ve üzeri yaşamaktadır. Son zamanda yapılan araştırmalarda sigara içmeyen erkeklerde hastalığın artmakta olduğu gözlenmektedir (Aydiner ve Topuz, 2007).

Türk Toraks Derneği’nin T.C. Sağlık Bakanlığı Kanseri Savaş Dairesi ile ortaklaşa gerçekleştirdiği Türkiye’nin Akciğer Kanseri Haritası Projesi’ne göre akciğer kanserinin yaşa standardize edilmiş insidans hızı erkeklerde 75,8/100.000, kadınlarda 9,58/100.000 bulunmuştur. İnsidans hızı 75 yaşından sonra tepe noktaya ulaşmaktadır. Türkiye projeksiyonunda yıllık beklenen yeni olgu sayısı 30.239 olarak hesaplanmıştır. Olguların %90’dan fazlası erkek olup, yine %90’dan fazlasında sigara öyküsü bulunmaktadır. Ülkemizde akciğer kanserinin en önemli risk faktörü %91,5 ile sigara iken, ikinci sırada %21,6 ile KOAH yer almaktadır. En sık gözlenen histolojik tip skuamoz hücreli akciğer kanseri olup, kadınlarda adenokanser daha sık gözlenmektedir. Hastaların büyük çoğunluğu tanı sırasında ileri evrelerde bulunmaktadır. Türkiye’de akciğer kanseri olan hastaların %82,2’si KHDAA iken, %17,8’i küçük hücreli akciğer kanseridir. KHDAA’nın tanı anında evrelere göre dağılımı incelendiğinde; hastalığın çoğunlukla ileri evrelerde tespit edildiği görülmektedir. Hastaların %30,8’inin Evre IIIB, %41,8’inin Evre IV olduğu saptanmıştır ki bu tez kapsamında bu Evre IIIB ve Evre IV hasta grubu incelenmiştir. KHDAA’nde evrelere göre sağkalım verileri incelendiğinde evre IIIB hastalarında ortalama 14,2 ay (ortanca 9 ay), evre IV hastalarında ortalama 10,4 aydır (ortanca 6 aydır) (Göksel ve diğ., 2010)

1.3. AKCİĞER KANSERİ RİSK FAKTÖRLERİ

Akciğer kanserinin nedeni birçok faktöre bağlı olmakla birlikte hastaların %85-90’ında sigara içiminin varlığı, sigaranın önemini göstermektedir. Sigara dışında radon, arsenik,

asbest, kromatlar, klorometil eter, nikel, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, doğadaki yanıklar sonucunda açığa çıkan maddelerin inhalasyonu akciğer kanseri etyolojisinde düşünülmektedir. Ailesinde akciğer kanseri olan ve sigara içenlerde riskin 2-6 kez arttığı tespit edilmiştir. Bu durumda en riskli grup ailesinde kanser, özellikle akciğer kanseri riski olup, sigara içen şahıslardır (Savaş, 2008).

Göksel ve diğ. (2010) tarafından akciğer kanseri risk faktörleri sigara, çevresel ve mesleksi maruziyet, asbest, radyasyon, hava kirliliği, genetik faktörler, eşlik eden akciğer hastalığı varlığı, diyet, ileri yaş ve cinsiyet olarak tanımlanmıştır.

1.4. AKCİĞER KANSERİNDE SINIFLAMA

Hastaların tedavilerini planlamak için uygun histopatolojik sınıflamanın yapılması gerekmektedir. Genel olarak başlıca dört tip akciğer kanseri bulunmaktadır; küçük hücreli karsinom, yassı hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom. Tümörün biyolojik özellikleri ve tedaviye cevabı göz önüne alındığında akciğer kanserleri genel olarak küçük hücreli akciğer kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri olarak iki gruba ayrılmaktadır (Savaş, 2008).

1.5. AKCİĞER KANSERİNDE TANI

KHDAK şüphesi olan her hastadan tam ve dikkatli bir öykü alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Hikaye ve fizik muayene ile semptomlar belirlenmeli, lokal ileri veya metastatik hastalığa işaret eden bulgular ortaya konulmalıdır. Kişinin solunum durumu, önemli komorbid hastalıkları, genel sağlık durumu değerlendirilmelidir. Bunların hepsi tedavi kararlarını, tedavi tolerasyonunu ve hastalığın seyrini etkileyebilmektedir (Şen, 2010).

Hastaların başvurularındaki semptom ve bulgular genellikle akciğer kanseri yönünden dikkat çekicidir. Öksürük ve balgam kronik sigara içicilerinde sık görülen semptomlardır. Hastalarda ayrıca balgamda kan, göğüste şüpheli ağrılar, nefes darlığı, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı gibi şikayetler gözlenebilmektedir. Fizik muayenede herhangi bir bulgu bulunmayabilmektedir. Akciğer kanserinin tanısında temelde

bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MR) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır. En iyi sonuç BT ve PET kombine edilerek elde edilmektedir. PET'in en önemli kısıtlılığı çok yaygın olmaması ve pahalı olmasıdır (Savaş, 2008).

1.5.1. Klinik ve Radyolojik Tanı

Akciğer kanseri tanısı ilk değerlendirmede, hastalık öyküsü (öksürük, kilo kaybı, vs.), fizik muayene ile birlikte patolojik bir inceleme, postero-anterior ve lateral akciğer grafisi, toraks BT (üst abdomen ve adrenaller dahil olmak üzere), tam kan sayımını ve kan biyokimya profilini içeren bir test dizisiyle belirlenmektedir (Aydiner ve Topuz, 2007).

Klinik bulgular ve akciğer grafisi ile kesin ileri evre akciğer kanseri olduğu düşünülen olgularda; balgam sitolojisi, varsa plevral effüzyon incelenmesi veya metastatik cilt lezyonlarından, supraklavikuler veya skalen lenf nodundan biyopsi yapılarak tanı konulmaya çalışılmalıdır. Diğer olgularda ise tanı yöntemlerinin seçilmesi ve hastalığın evrelenmesi için toraks üst abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çektilmektedir. Tedavi planı ve prognoz değerlendirmesi için tam kan sayımı, sodyum, potasyum, glukoz, kreatinin, total bilirubin, alkalen fosfataz, GGT, LDH, ALT, AST, kalsiyum ve EKG rutin olarak yapılması gereken incelemelerdir (Aydiner ve Topuz, 2007).

1.5.2. Histopatolojik Tanı

Klinik ve standart akciğer grafisi ile ileri evre olduğu düşünülen olgulara balgam sitolojisi (en az üç kez), torasentez ile alınan plevral sıvı sitolojisi, patolojik periferik lenf nodu veya yumuşak doku metastazı iğne aspirasyonu veya biyopsisi ile tanı konulmaktadır. Klinik ve radyolojik olarak erken evre veya kesin ileri evre olmayan olgulardan; santral yerleşimli kitlesi olanlarda bronkoskopik, periferik yerleşimli kitlelerde ise transkütan iğne aspirasyonu biyopsisi ile %85-90 oranında tanı konulmaktadır (Aydiner ve Topuz, 2007).

Endoskopik muayene akciğer kanseri tanısında en önemli yöntemdir. Bronkoskopi aracılığı ile tümörün lokalizasyonu, yaygınlığın belirlenmesi, evreleme ve insitu kanserlerin tespiti yanı sıra endobronşiyal tedaviler de yapılabilmektedir. Rijid ve fiberoptik (FOB) olmak üzere iki çeşit bronkoskop kullanılmaktadır (Aydın, 2007).

Bronş fırça biyopsisi, bronş lavajı, ince iğne aspirasyon biyopsisi, kalın iğne biyopsisi, endobronşiyal biyopsi ve transbronşiyal biyopsi örnekleri KHDAK hastalarının preoperatif değerlendirmelerinde kullanılmaktadır. Ek olarak, evrelemeyi ve terapötik seçenekleri değerlendirmek için mediastinal lenf nodlarından örnek alınmaktadır. Lobektomi veya pnömektomi örnekleri, cerrahi rezeksiyon marjinlerinin durumunu belirlemek, cerrahi sırasında keşfedilen nodüllere tanı koymak veya bölgesel lenf nodlarını değerlendirmek için, intraoperatif olarak incelenmektedir (Aydiner ve Topuz, 2007).

1.6. AKCİĞER KANSERİNDE EVRELEME

Anamnez, fizik muayene, laboratuvar testleri, görüntüleme ve doku örnekleme tamamlandığında hastalığın evresini belirlemek için yeterli bilgiye genellikle ulaşılmıştır. Evreleme TNM (tümör-nodül-metastaz) evreleme sistemi ile yapılmaktadır. Evrelemede, primer tümörün özellikleri derecelendirilmekte (T), bölgesel lenf nodu (N) tutulumunun ve metastazın (M) varlığı veya yokluğu belirlenmektedir. TNM derecelendirmesi sonucu evre I ile IV arasında genel bir hastalık evresi tespit edilmektedir (Şen, 2010).

Hastanın tanıdan sonra klinik, radyolojik, bronkoskopik olarak evrenmesi klinik evreleme (kTNM), cerrahi şartlarda evrelemesi cerrahi evreleme (cTNM), cerrahi sonuca göre dokuların histopatolojik değerlendirilmelerinden sonra evreleme patolojik evrelemedir (pTNM). Akciğer kanserli olgular büyük oranda ileri (IV) ya da lokal ileri evrede (Evre IIIA ve IIIB) saptanmaktadır. Olguların %70'ı tanı anında radikal tedavi yöntemi olan cerrahi şansına sahip olamamaktadır (Akkoçlu ve diğ., 2008).

1.7. AKCİĞER KANSERİNDE TEDAVİ

Akciğer kanseri, göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, medikal onkoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji ve yardımcı sağlık personeli birimleri tarafından tedavi edilen multidisipliner tedavi gerektiren bir hastalıktır (Savaş, 2008).

1950’li yıllarda erken evrede veya sınırlı hastalık bulunan hastalarda başlıca tedavi cerrahi ve radyoterapi; ilerlemiş hastalarda destek tedavisi ve palyatif tedavi tek tedavi seçeneği iken, 1960’lı yıllarda yeni kemoterapi rejimleri gelişmeye başlamış, 1970’li yıllarda etkili platin içeren ilaçlı tedaviler şemalara girmiştir. 1980’li yıllarda kombine rejimler ve 1990’lı yıllarda yeni ilaçlarla kombinasyon ile cesaret verici sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (Savaş, 2008).

KHDAK tedavisinde, erken evre hastalarda (Evre I ve II) halen seçilen en iyi yaklaşım cerrahidir. Ancak bu hastalarda beş yıllık sağkalımların istenilen düzeyde olmaması ve ileri moleküler incelemelerle uzak metastaz saptanması, cerrahi öncesi ve sonrası kemoterapi çalışmalarını gündeme getirmiştir. Cerrahinin uygulanmadığı veya medikal olarak operasyonun mümkün olmadığı hastalarda alternatif olarak radyoterapi düşünülebilmektedir. Ancak sonuçlar cerrahi kadar parlak değildir (Savaş, 2008).

Evre III KHDAK, hastalığın yaygınlığına ve lokalizasyonuna göre oldukça farklılıklar gösteren heterojen bir grup hastayı kapsamaması nedeni ile tartışmanın en fazla olduğu gruptur. Optimal tedavi yaklaşımı iyi tanımlanmamıştır ve çeşitli faktörlere göre değişkenlik arz etmektedir. Bu grup hastaların klinik çalışmalara teşvik edilmesi önerilmektedir (Şen, 2010).

Cerrahi olarak rezeke edilen hastalara önerilen takip yöntemi, ilk iki yıl her altı ayda bir fizik muayene, direkt radyolojik incelemeler ve daha sonra her yıl aynı işlemlerin tekrar edilmesidir. Bazı gruplar ilk yıl üç ay arayla, ikinci yıl altı ay arayla ve daha sonra yılda bir kez yapılan fizik muayene, direkt radyolojik değerlendirme şeklinde takip etmektedir. BT ve bronkoskopinin takipte rutin uygulanmasının yeri yoktur. Ancak hastanın şikayeti varsa takipte mutlaka şikayete yönelik ayrıntılı inceleme yapılmalıdır (Savaş, 2008).

1.7.1. İleri Evre Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserinin Tedavisi

Bu tez kapsamında KHDAK olan hastaların %30-40'ını oluşturan lokal ileri evre (Evre IIIB ve Evre IV) küçük hücreli dışı akciğer kanseri ele alınmaktadır. Bu nedenle bu bölümde bu hasta grubunun tedavisi ayrıntılı olarak incelenmektedir.

İleri evre KHDAK tedavisinin amacı, ameliyatın mümkün olmadığı durumlarda semptomları hafifletmek, yaşam kalitesini arttırmak ve genel sağkalımı uzatmaktır. Kemoterapi ve radyoterapi ileri evre KHDAK'nde yaygın olarak kullanılan tedavilerdir (Hou, 2010).

İnsan vücudunda oluşan anormal hücrelerin büyüme ve çoğalmalarını durdurmayı veya yok etmeyi amaçlayan, doğal veya yapay maddelerden oluşan ilaçlarla yapılan tedavi biçimine kemoterapi denilmektedir. Hastanın normal hücrelerine daha az zarar verirken, vücuttaki normal olmayan hücrelerin ortadan kaldırılması veya çoğalmasının kontrol altına alınması amacı ile uygulanmaktadır. Kemoterapi tam şifa veya palyasyon amaçlı uygulanabilmektedir (Karabulut, 2008).

Kemoterapi uygulaması, tedavinin amacına göre değişiklik göstermektedir. *Neoadjuvan kemoterapi*, ameliyat gibi temel tedavi öncesinde tümörün ebadını küçültmek için ve ameliyattan daha çok başarı alabilmek için uygulanan tedavidir. *Adjuvan kemoterapi* ise tümörün ameliyat ile alınmasından sonra hastalığın tekrar etmesini önlemek için uygulanan tedavidir. *Eş zamanlı kemoterapi* ise radyoterapi gibi diğer tedavilerle aynı zamanda uygulanan tedavidir. *Birinci basamak tedavi*, hastanın hastalığı teşhis edildiğinde verilen standart tedaviyi ifade etmektedir. Birinci basamak tedavide ilerlemeler ve yeni ilaçlarda gelişmeler olmasına rağmen ileri evre KHDAK hastalarının %60'ında hastalıkta ilerleme veya nüks görülmektedir. Bu durumdaki iyi klinik performansı olan hastalara ikinci basamak tedavi önerilmektedir. *İkinci basamak tedavi*, performans durumu iyi olan platin bazlı birinci basamak kemoterapinin başarısız olduğu hastalara uygulanan tedavidir. Docetaxel, pemetrexed ve EGFR-TKI (gefitinib ve erlotinib) son zamanlarda evre III ve IV KHDAK hastalarına verilen ikinci basamak tedavileridir (Hou, 2010). *Palyatif bakım* ise yaşamı tehdit eden hastalıkla ilgili ortaya çıkan problemlerle karşılaşan hasta ve ailesinin problemleri değerlendirip fiziksel, psikososyal ve ruhsal gereksinimlerinin karşılanması yolu ile acı çekmenin önlenmesi

ve hafifletilmesine yönelik uygulamaların yer aldığı ve yaşam kalitesinin geliştirilmesinin amaçlandığı yaklaşımdır (Fadıloğlu, 2010).

İleri evre KHDAK olan olgularda kemoterapi temel tedavi şekli olup, gerekli olgularda palyatif amaçlı olarak radyoterapi devreye girebilmektedir. Kemoterapi rejimi olarak platin ile birlikte yeni jenerasyon kemoterapötik ajanların (gemcitabine, docetaxel, paclitaxel ve vinorelbine) kombine kullanımı sağkalımda anlamlı iyileşmeler sağlamaktadır. Platin içeren rejimler genel olarak daha etkilidir ancak toksisite de daha yüksektir. KHDAK'nin birinci basamak tedavisinde platin içermeyen kombinasyonlar olarak gemcitabinin docetaxel, paclitaxel, vinorelbine ile ayrıca paclitaxelin vinorelbine ile kombinasyonu uygun seçenekler olarak kabul edilmektedir. Tam doz platin bazlı kemoterapi kullanılarak yapılan eş zamanlı kemoradyoterapi, tek başına radyoterapi veya ardışık kemoradyoterapiye göre sağkalım avantajı sağlamaktadır (Şen, 2010; Öztop, 2009).

Kullanımdaki yeni jenerasyon rejimler sağkalım açısından genel olarak birbirine denk kabul edilmektedir ancak her bir rejim toksisite, yaşam kalitesi, uygulama kolaylığı, maliyet ve tedaviye yanıt oranı gibi bazı açılardan farklılık göstermektedir.

İleri evre KHDAK tedavisinde kemoterapinin etkisiz ve toksik, kemoterapi toksisitesinin kanserden daha kötü olduğu ve en uygun tedavinin destek tedavi olduğu konusunda hastalar ve bazı hekimler arasında ön yargılar bulunmaktadır (Clegg ve diğ., 2002).

Tedavi edilmeyen evre IIIB hastalarda ortalama sağkalım 36 hafta olurken, evre IV hastalarda bu sürenin 14 haftaya düştüğü bildirilmektedir. Kemoterapi ile destek tedavisini karşılaştıran çalışmalarda kemoterapi ile sağkalım avantajı sağlandığı gösterilmiştir (Çok ve diğ., 2006).

NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence - Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü) kılavuzu sağkalımı, hastalık kontrolünü ve yaşam kalitesini iyileştirmek için evre III ve evre IV KHDAK hastalarında kemoterapiyi tavsiye etmektedir. KHDAK tedavisi için NICE'in önerdiği tedavi üçüncü jenerasyon ilaçlar (docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine) ile platin kombinasyonudur. Carboplatin veya cisplatin kullanım tercihi yan etki profiline, etkililiğe ve uygulanabilirliğe göre yapılmaktadır. Platin bazlı kombinasyonları tolere edemeyecek

hastalara üçüncü jenerasyon ilaçların tek ajan olarak kullanılması önerilmektedir. Tek ajan olarak docetaxel ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisi sonucunda hastalığı devam eden hastalara ikinci basamak tedavi için önerilmektedir (NICE, 2005).

İskoç Üniversitelerarası Kılavuzu'na göre radyoterapi ve ameliyat için uygun olmayan KHDAK evre III ve evre IV hastaları platin bazlı ikili kombinasyonları içeren kemoterapi tedavileri için uygundur. Bu kılavuzda herhangi bir tedavi seçeneği önerilmezken, kemoterapi kürünün altıdan fazla olmaması gerektiği vurgulanmıştır (SIGN, 2005).

Avrupa Klinik Onkoloji Topluluğu'na göre KHDAK evre IV hastaların tedavisinde platin bazlı kemoterapiler sağkalımı uzatmakta, yaşam kalitesini arttırmakta ve semptomları kontrol altına almaktadır (D'addario ve Felip, 2008).

Amerikan Klinik Onkoloji Kılavuzu'na göre ileri evre KHDAK olan hastalarda standart tedavi; gemcitabine, vinorelbine, paclitaxel, docetaxel etken maddeleri ile platin bazlı (cisplatin veya carboplatin) ikili kombinasyonlardır ve ikili kombinasyonlar tek ajana göre daha etkilidir (Pfister ve diğ., 2003). Kafa kafaya faz III çalışmaları karşılaştırıldığı zaman bu ikili kombinasyonların etkililiklerinin birbirlerine çok yakın olduğu ama yan etki profillerinde değişiklikler olduğu görülmektedir (Schiller ve diğ., 2002). Üç haftalık süreçte uygulanan gemcitabine ile cisplatin kombinasyonu birinci basamak KHDAK tedavisinde yaygın olarak uygulanan etkili yöntemdir (Le Chevalier ve diğ., 2005). Pemetrexed/cisplatin kombinasyonu plevral mezotelyoma birinci basamak tedavisinde onaylı iken, tek ajan olarak ileri evre KHDAK ikinci basamak tedavisinde onaylıdır (Hanna ve diğ., 2004).

65 tane randomize kontrollü çalışma ile yapılmış olan meta analiz çalışması sonucuna göre ileri evre KHDAK olan hastalarda standart tedavi, platin bazlı ikili kombinasyonlardır ve platin bazlı ikili kombinasyonlar tek ajana veya üçlü kombinasyon ilaçlara göre daha etkilidir (Delbaldo ve diğ., 2004).

Kemoterapi rejimi uygulanacak hastalarda tedavi öncesi lökosit değerinin $3.500/\text{mm}^3$ 'ün, granülosit değerinin $1.500/\text{mm}^3$ 'ün, trombosit değerinin $100.000/\text{mm}^3$ 'ün ve hemoglobin seviyesinin 10g/L 'nin üzerinde olması gerekmektedir. Serum transaminazlarının normal değerlerin üst sınırından iki kat daha fazla, bilinen bir karaciğer metastazı durumunda beş kattan fazla, serum bilirubin seviyesinin 1,5

mg/dL'nin üzerinde olmaması ve serum kreatinin değerinin 1,5 mg/dL'nin altında olması gerekmektedir. Üç haftalık aralarla kemoterapi gören hastalarda rutin olarak 10. gün hemogram değerine bakılmaktadır. Hemogram ve biyokimya değerleri her kür öncesi tekrar değerlendirilmelidir. Yine her kür öncesi akciğer grafisi çekilmekte ve genellikle iki kürde bir toraks bilgisayarlı tomografi (BT) ile yanıt değerlendirilmektedir. Herhangi bir kür öncesi değerlendirmede progresyon sağlanan hastalarda kemoterapi sonlandırılmaktadır. Yanıt alınan olgularda genellikle kemoterapi 6 kürden fazla uygulanmamaktadır (Çok ve diğ., 2006).

KHDAK olan hastalar üzerinde yapılmış bir faz II çalışmaya göre birinci basamak tedavide pemetrexedin platin ile kombinasyonu diğer platin bazlı ikili kombinasyonların etkililik sonuçları ile benzer bulunmuştur (Shepherd ve diğ., 2001).

İleri evre KHDAK'nde standart kemoterapi ile ilişkili yaşam kalitesi literatürünün 2007 yılında yapılmış sistematik incelemesi, farklı rejimler arasında büyük farklılıklar olmadığını göstermektedir (Tanvetyanon ve diğ., 2007). İleri evre KHDAK'nde kemoterapi ilacı seçilirken, ilacın sağkalımı artırmasının ve semptomları azaltmasının yanı sıra yaşam kalitesini artırması ya da belirli bir seviyede tutması da göz önüne alınan önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Ülkemizde Sağlık Uygulama Tebliği 'ne göre kanser tedavisinde aşağıdaki ilaç kullanım ilkeleri uygulanmaktadır:

1. *Ayaktan kemoterapi yapılacak kanserli hastalara tedavi protokolünü gösterir sağlık kurulu/uzman hekim raporuna dayanılarak kür tanımına uyacak tedavi uygulanıyor ise bir kürlük, kür tanımına uymayan tedavi uygulanıyor ise en fazla 3 aylık dozda ilaç verilebilmektedir.*
2. *Kanser tedavisinde kullanılacak hormonlar ve hormon antagonistleri ile maligniteye bağlı metastatik olgularda kullanılan yardımcı ilaçlar, tedavi protokolünü gösterir uzman hekim raporuna dayanılarak 3 aylık dozlarda verilebilmektedir.*
3. *Kanser tedavisinde endikasyon dışı ilaç kullanımında, tedavi protokolünü ve daha önce uygulanan kemoterapi dahil diğer tedavileri de gösteren tıbbi onkoloji veya hematoloji uzman hekimlerinden birinin bulunduğu sağlık kurulu raporu aranmaktadır (SUT'un 6.2.14.A numaralı maddesinde belirtilen etken*

maddeler hariç) (SGK, 2010: Madde 6.2.14)

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan etoposide, ifosfamide, carboplatin, cisplatin tedavi protokolünü gösteren uzman hekim raporuna dayanılarak endikasyon uyumu aranmaksızın kullanılabilecek ilaçlar arasında yer almaktadır (SGK, 2010: Madde 6.2.14.A)

Akciğer kanseri tedavisinde kullanılan docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine (vinorelbine tartaratın oral formları, kür protokolünde belirtilmesi ve tedaviye enjektabl form ile başlanması şartıyla kullanılır) üç uzman hekim tarafından düzenlenen ve tedavi protokolünü gösterir sağlık kurulu raporuna dayanılarak uzman hekimlerce reçetelendirilecek ilaçlar arasında yer almaktadır (SGK, 2010: Madde 6.2.14.B).

Pemetrexed ve erlotinib özel düzenleme yapılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Pemetrexed, lokal ileri evre ya da metastatik küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalardan nonskuamöz (adenokarsinom ya da büyük hücreli karsinom) histolojik alt grubunda birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalarda tıbbi onkoloji uzmanının yer aldığı 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak tıbbi onkoloji veya göğüs hastalıkları uzmanı hekimlerince reçete edilmektedir. Erlotinib ise; lokal ileri evre ya da metastatik adenokarsinom histolojik tipinde olan küçük hücreli dışı akciğer kanserli, hiç sigara kullanmamış, daha önce kemoterapi almış ve progresyon gelişmiş hastalarda; bu durumun belirtildiği tıbbi onkoloji uzmanının yer aldığı 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak, 2. ve üzeri tedavi basamaklarında bu uzman hekimlerce veya göğüs hastalıkları uzmanı hekimlerince reçete edilmektedir (SGK, 2010: Madde 6.2.14.C). Pemetrexed ayrıca Endikasyon Dışı İlaç Kullanma Kılavuzu'na göre izin alınması gereken endikasyonlar arasında, nonskuamöz metastatik akciğer kanserlerinin birinci basamak tedavisinde platinle kombine olarak ve taksan kullanımı kontrendike olan hastaların kurtarma tedavisinde kullanılması şeklinde yer alarak Kasım 2012'den beri bazı durumlarda geri ödenebilmektedir.

1990'lardan beri KHDAK tedavisinde vinorelbine, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine gibi yeni üçüncü kuşak ajanlar tanımlanmıştır. Tek ajan olarak bu ilaçlar, yüksek yanıt oranlarına sahiptir ve cisplatine göre genellikle daha iyi tolere edilmektedirler. Yapılan çalışmalar KHDAK olan hastalarda kemoterapi uygulamasının orta derecede ancak önemli sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir. Yanıt oranları %30-40 olmakla

birlikte, ortalama yaşam süresi 8-10 ay ve bir yıllık sağkalım %30-40 olarak beklenilmektedir (Blackhall ve Thatcher, 2004). İleri evre KHDAK olan hastalarda, destek tedavisi ile ortalama yaşam süresi yalnızca 16-17 hafta olup, 1 yıllık sağkalım oranı %10-15'dir. Kemoterapi, destek tedavisi ile karşılaştırıldığında, yaşam kalitesini bozmaksızın semptomları iyileştirmekte ve ortalama yaşam süresini uzatmaktadır. Yapılan randomize çalışmalar ve meta analizler değerlendirildiğinde kombinasyon kemoterapileri ve platin bazlı kemoterapiler 1 yıllık sağkalımda yaklaşık %10'luk artış ve ortalama yaşam süresini 25 haftaya kadar uzattığı gözlemlenmiştir. Son 10 yılda cisplatin bazlı kemoterapi rejimlerinin ileri evre KHDAK olan hastalarda yaşam süresini uzattığı görülmüştür (Özkaya, 2005).

Kemoterapi toksisitesini belirleyen önemli faktörler; tek veya birkaç ilacın kullanılması, verilen ilacın doz, şema ve yoğunluğu ve hastanın performans durumudur (Üstüner ve Topuz, 2001).

Kemoterapi tedavisine bağlı olarak hastalar pek çok yan etki yaşamaktadırlar. En sık görülen akut yan etkiler; mielosupresyon (anemi, trombositopeni, nötropeni), bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, mukozit, anoreksi, alopesi, alerjik reaksiyonlar, miyalji ve artraljidir. Uzun süreli toksisiteleri ise kardiyomiyopati, hepatoksisite, nefropati, periferik nöropati, pulmoner toksisite, ototoksite ve infertilitedir. Kemoterapi tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan bu fiziksel semptomlar hastaların yaşam kalitelerini negatif yönde etkilemektedir (Yeşilbakan-Usta, 2010).

Akciğer kanserli hastalarda kemoterapi tedavisine bağlı olarak yaşam kalitelerini etkileyen hematolojik toksisiteler yaşamaktadırlar. Hematolojik toksisiteler kemik iliğindeki miyeloid hücre hattında oluşan kan hücrelerinin dolaşımdaki sayısının azalması ile meydana gelen kemoterapinin en yaygın doz sınırlayıcı yan etkilerindendir ve ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Miyelosupresyona bağlı eritrosit sayısındaki azalma sonucunda anemi, trombositlerin sayısındaki azalmaya bağlı trombositopeni ve nötrofillerin sayısındaki azalmaya bağlı nötropeni en sık görülen hematolojik toksisitelerdir. Anemi, hastaların performans durumunun azalmasına yol açarken, trombositopeni kanamaya, nötropeni de enfeksiyon gibi hayatı tehdit edici sonuçlara yol açabilmektedir (Yeşilbakan-Usta, 2010).

Kemoterapiye bağlı en sık gelişen komplikasyonlardan biri de gastrointestinal

toksisitedir. Hastalarda ağrı, dehidrasyon, malnutrisyon, hayat kalitesinde azalma, ikincil sistemik enfeksiyon gelişimi ve kemoterapinin geciktirilmesi sorunlarına yol açabilmektedir. Tüm kanserli hastalarda olduğu gibi kemoterapiye bağlı kusma, akciğer kanserli hastayı en çok rahatsız eden sorundur. Cisplatine bağlı olarak bulantı ve kusma sık olarak görülmektedir. Serotonin antagonistleri ve dexamethasonun antiemik olarak kullanımı ile hastaların bulantı sıklığı azaltılmaya çalışılmaktadır. Oral mukozit kemoterapi ve radyoterapi almış hastalarda önemli bir sorundur. Standart tedavi alanlarda %40, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda %76 sıklıkla görülebilmektedir. Hastalarda azotemi ve elektrolit bozuklukları kullanılan doza bağlı olarak %25-40 sıklıkla ortaya çıkmaktadır (Üstüner ve Topuz, 2001).

Yukarıda ileri evre KHDAK'nin tedavisi genel olarak açıklandıktan sonra aşağıda bu tez çalışması kapsamında maliyet etkililik çalışması yapılacak olan kemoterapik ilaçların farmakolojik özellikleri hakkında bilgi verilmektedir.

Gemcitabine

Gemcitabine, sitarabine çok benzeyen bir deoksisitidin antimetabolitidir. Ticari şekli Gemzar®'dır. Ambalaj, Gemzar 200mg flakon ve 5ml'lik çözücü ampul içermektedir. Piyasada ayrıca Gemzar® 1.000mg flakon ve 5ml'lik çözücü ampul olarak da bulunmaktadır. Ruhsat sahibi Lilly İlaç Ticaret Ltd.'dir. Eşdeğer ilaçlar, Gemful® ve Gemko® i.v. infüzyon için liyofilize toz içeren flakonlardır. Geri ödemesi yapılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçlar kullanılırken tam kan sayımı (her hafta), trombosit sayısı (her hafta), karaciğer fonksiyon testleri ve serum kreatinin (her ay) gibi tıbbi tetkiklerin yapılması gerekmektedir (RxMediaPharma®2013). İlaçların fiyatları Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1: Gemcitabine İçeren İlaçların Fiyatları

İlaç	Fiyat (TL)
Gemzar® 200 mg	36,61
Gemzar ®1.000mg	169,67
Gemful® 200 mg	36,61
Gemful ®1.000mg	172,58
Gemko® 200 mg	36,61
Gemko® 1.000 mg	172,58
Gemko® 1.400 mg	235,64

Kaynak: www.ieg.gov.tr

Farmakolojik Özellikleri

Gemcitabine, lokal ileri veya metastatik KHDAK tedavisinde cisplatin ile birlikte ilk basamakta endikedir. Cisplatin kontrendike olduğu hastalarda tek başına ya da sitotatik ilaçlarla kullanılabilir (Farmadex, 2012).

KHDAK olan hastalara 1.000mg/m² dozundaki gemcitabinin birbirini izleyen altı hafta boyunca, toraks radyoterapisi ile kombine olarak uygulandığı bir çalışmada gemcitabine, şiddetli ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden özafajit ve pnömoni gibi ciddi toksik etkilere neden olmuştur. Bu nedenle gemcitabine ve radyasyon tedavisinin eşzamanlı olarak uygulanması hali hazırda önerilmemektedir (Farmadex, 2012).

Her doz öncesinde trombosit, lökosit ve granülosit sayıları kontrol edilmelidir. Gemcitabine tedavisi sırasında, hematolojik olmayan toksisiteyi tespit edebilmek için, hepatik ve renal fonksiyonların yanı sıra transaminazlar ve serum kreatinin düzeylerinin düzenli aralıklarla kontrol edilmesi gerekmektedir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak devam etmekte olan bir kür sırasında veya bir sonraki kürde doz azaltılmasına gidilebilir. Toksisite ortadan kalkmaya başlayıncaya kadar azaltılmış doz uygulanmalıdır (RxMediaPharma®2013).

Dozu

Önerilen gemcitabine dozu 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmak üzere 1.000mg/m²'dir. Bu rejim üç hafta süreyle haftada bir kez tekrarlanmalı ve arkasından bir hafta dinlenme dönemine geçilmelidir. Bu dört haftalık siklus daha sonra tekrarlanmaktadır. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak bir kür sırasında veya

kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilmektedir (Farmadex, 2012).

Cisplatin ile birlikte gemcitabine, iki farklı doz rejimi kullanılarak araştırılmıştır. Bir rejimde üç haftalık takvim, diğerinde dört haftalık takvim kullanılmıştır. Üç haftalık takvimde kullanılan gemcitabine dozu $1.250\text{mg}/\text{m}^2$ 'dir ve 30 dakikalık intravenöz infüzyonla 21 günlük siklusun 1.ve 8. günlerinde verilmiştir. Dört haftalık takvimde kullanılan gemcitabine dozu $1.000\text{ mg}/\text{m}^2$ 'dir ve 30 dakikalık intravenöz infüzyonla 28 günlük siklusun 1, 8 ve 15. günlerinde verilmiştir. Hastada gözlenen toksisiteye bağlı olarak, kür sırasında veya kürler arasında doz azaltılmasına gidilebilmektedir (www.pi.lilly.com/us/gemzar.pdf).

Yan Etkileri

Gemcitabine tedavisi yüksek sıklıkla yan etkilere neden olmaktadır. Yan etkilerin sıklık ve şiddeti; doz, infüzyon hızı ve dozlar arası süreden etkilenmektedir. Doz kısıtlayıcı yan etkiler trombosit, lökosit ve granülosit sayılarındaki düşüşlerdir. Gemcitabine kullanıldığında lökopeni, trombositopeni, anemi sık olarak görülmektedir. Evre 3 nötropeni sıklığı %19,3 ve evre 4 sıklığı %6'dır. Gemcitabine kullanıldığında anoreksi, baş ağrısı, uyuklama, uykusuzluk, dispne, öksürük, rinit, bulantı, kusma, diyare, konstipasyon, alerjik deri döküntüleri, ağız mukozasında ülserasyon, terleme, kaşıntı, alopesi, miyalji, sırt ağrısı, hematüri, ateş, üşüme, asteni ve ödem sık olarak görülmektedir (RxMediaPharma®2013).

Pemetrexed

Pemetrexed, etkisini hücre çoğalması için temel teşkil eden folata bağımlı metabolik süreçleri bozmak suretiyle gösteren çok hedefli, antikanser, antifolat bir ajandır. Ticari şekli Alimta®'dır. Ambalaj, Alimta 500mg infüzyon çözeltisi için toz içeren flakon içermektedir. Ruhsat sahibi Lilly İlaç Ticaret Ltd.'dir. Eşdeğer ilaç, Pemetrex® infüzyon çözeltisi için toz içeren flakondur. Akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisi için geri ödemesi yapılan ilaçlar arasında yer almaktadır. Lokal ileri evre ya da metastatik KHDAK olan hastalardan nonskuamöz (adenokarsinom ya da büyük hücreli karsinom) histolojik alt grubunda birinci basamak kemoterapi sonrası progresyon gelişen hastalarda 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak reçete edilmektedir. Ayrıca,

Endikasyon Dışı İlaç Kullanma Kılavuzu'na göre izin alınması gereken endikasyonlar arasında, nonskuamöz metastatik akciğer kanserinde taksan kullanımı kontrendike olan hastaların kurtarma terapisinde ve nonskuamöz metastatik akciğer kanserlerinin birinci basamak tedavisinde platinle kombine olarak Kasım 2012'den beri kullanılmaktadır (RxMedia Pharma®2013). İlaçların fiyatları Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2: Pemetrexed İçeren İlaçların Fiyatları

İlaç	Fiyat (TL)
Alimta® 500 mg	1.467,24
Pemtrex® 500 mg	1.467,24

Kaynak: www.iegm.gov.tr

Farmakolojik Özellikleri

Pemetrexed, lokal ileri hastalık ya da metastatik evredeki KHDAK olan hastaların, sadece nonskuamöz histolojik alt gruplarında olanlarında platinle kombine olarak başlangıç tedavisinde endikedir. Ayrıca nonskuamöz KHDAK olan hastaların ikinci basamak tedavisinde de endikedir (RxMediaPharma®2013).

Premedikasyon olarak cilt reaksiyonlarının sıklık ve şiddetini azaltmak için, pemetrexed uygulamasından 1 gün önce, uygulama gününde ve uygulamadan sonraki günde kortikosteroid verilmelidir. Verilen kortikosteroid oral olarak günde iki kez uygulanan 4 mg deksametazona eşdeğer olmalıdır (Farmadex, 2012).

Yan etkiyi azaltmak için pemetrexed ile tedavi edilen hastalara vitamin desteği verilmelidir. Hastalar günlük olarak, oral folik asit veya folik asit içeren multivitamin kullanmalıdır. Hastalara ilk pemetrexed dozundan önceki haftada ve bunun ardından her üç kürde bir intramusküler B₁₂ vitamini enjeksiyonu yapılmalıdır (Farmadex, 2012).

Pemetrexed uygulanan hastalar, her dozdan önce diferansiyel lökosit ve trombosit sayımını da içeren, tam kan sayımı ile izlenmelidir. Her kemoterapi uygulamasından önce renal ve hepatik fonksiyonları değerlendirmek için kan biyokimya testleri yapılmalıdır (Farmadex, 2012).

Dozu

Cisplatin ile kombine olarak kullanılan pemetrexed için önerilen doz, her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere $500\text{mg}/\text{m}^2$ vücut yüzey alanıdır. Önerilen cisplatin dozu, her 21 günlük kürün ilk gününde pemetrexed infüzyonunun tamamlanmasından yaklaşık 30 dakika sonra, iki saatlik bir süreyle infüzyon ile uygulanmak üzere $75\text{mg}/\text{m}^2$ vücut yüzey alanıdır. Hastalara cisplatin verilmeden önce ve/veya sonra yeterli antiemetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (www.pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf).

Pemetrexed tek ajan olarak kullanıldığında, önceden kemoterapi almış nonskuamöz KHK için tedavi edilen hastalarda, önerilen doz her 21 günlük kürün ilk gününde 10 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmak üzere $500\text{mg}/\text{m}^2$ vücut yüzey alanıdır (www.pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf).

Yan Etkileri

Pemetrexed, nötropeni, trombositopeni ve anemi ile kendini gösteren kemik iliği inhibasyonu yapabilmektedir. Miyelosupresyon genellikle doz kısıtlayıcı toksisitedir. Folik asit ve B₁₂ vitamini ile premedikasyon uygulandığında daha az toksisite ve nötropeni, febril nötropeni ve evre 3-4 nötropeni ile birlikte enfeksiyon gibi toksisitelerde azalma bildirilmiştir (RxMediaPharma®2013).

Artmış AST ve ALT, enfeksiyon, febril nötropeni, böbrek yetmezliği, yüksek ateş, sıvı kaybı konjunktivit ve kreatinin klerensinde azalma yaygın görülen yan etkiler arasındadır (RxMediaPharma®2013).

Pemetrexed, cisplatin ile kombine olarak verildiğinde gastrointestinal toksisitesine bağlı olarak şiddetli dehidrasyon gözlenmiştir. Bu nedenle, hastalara tedavi öncesinde ve/veya sonrasında yeterli antiemetik tedavi ve uygun hidrasyon uygulanmalıdır (RxMediaPharma®2013).

Pemetrexed klinik çalışmalarında genellikle diğer bir sitotoksik ajan ile kombine verildiği durumlarda yaygın olmayan miyokardiyal enfarktüs ve serebrovasküler olaylar dahil ciddi kardiyovasküler olaylar bildirilmiştir. Bu olayların gözlemlendiği hastaların çoğu önceden var olan kardiyovasküler risk faktörüne sahiptir (RxMediaPharma®2013).

2. BÖLÜM

SAĞLIK TEKNOLOJİSİ DEĞERLENDİRME

Sağlık teknolojisi değerlendirme (STD), sağlık yatırım ve teknolojileri ile ilgili politikalara karar vermek için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü (OECD), Dünya Bankası gibi birçok kurum ile çok sayıda ülke tarafından kullanılmaktadır (Kristensen, 2008). STD, sağlık teknolojisinin kullanımı ile ilişkili tıbbi, sosyal, ekonomik ve etik konuları sistematik, şeffaf ve taraf tutmadan inceleyen multidisipliner bir süreçtir. STD, politika belirleyicilerin kullanılan sağlık teknolojisi hakkında karar vermelerini desteklemektedir. Sağlık teknolojileri, teşhis ve tedavi yöntemleri, tıbbi cihazlar, ilaçlar, rehabilitasyon ve koruma yöntemleri ve sağlık bakımının sunulduğu organizasyon ve destek sistemler gibi sağlıkla ilgili birçok alanı kapsamaktadır (Nielsen ve diğ., 2008).

Geniş anlamı ile STD, sağlık bakım teknolojilerinin özelliklerinin, etkilerinin ve/veya sonuçlarının sistematik olarak değerlendirilmesi olarak tanımlanabilmektedir (Sorenson ve diğ., 2008).

STD'nin temel amacı, sağlık politikasını belirleyenlere, finansman kurumlarına, klinisyenlere ve kaynakların kullanımı ve tahsisi ile ilgili kararlarda rolü olan herkese, kararlara rehberlik etmek üzere, teknolojinin güvenliği, klinik etkililiği, maliyet etkililiği ve bütçe etkisi gibi konularda bilgi sağlamaktır (Tatar ve Wertheimer, 2010).

Kaynakların verimli olarak tahsisinin yanı sıra STD'nin temel hedefi, sağlık hizmetinin finansmanı, planlaması, satın alınması ve yatırımıyla ilgilenen paydaşların bu teknolojinin kullanılması ve yayılması konusunda verecekleri kararlarda yol göstermek üzere erişilebilir, kullanılabilir ve kanıta dayalı bilgiler sağlamaktır (Kanavos ve Tatar, 2007).

STD'nin sadece yeni teknolojiler için kanıt sağladığına ilişkin yanlış bir algılama söz konusudur. Bu yanlış anlayışın temel nedeni, STD'nin günümüzde genellikle yeni teknoloji üzerinde odaklanması olduğu düşünülmektedir. Ancak STD'nin mevcut ve uzun süredir kullanılan teknolojileri de değerlendirmede önemli katkısı bulunmaktadır. Sağlık sektöründe, geçmişte ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeyen veya bu bakış açısı

ile ele alınmayan çok sayıda teknoloji bulunmaktadır. STD, yeni teknolojileri değerlendirmenin yanı sıra halen kullanılmakta olmakla birlikte güvenli ve etkili olmayan ve/veya maliyet etkili olmayan teknolojileri de belirleyerek toplumun sağlığına ve sağlık bütçelerine katkıda bulunmaktadır (Tatar ve Wertheimer, 2010).

STD ile sağlık ekonomisinin temel çalışma konularından olan ekonomik değerlendirme yöntemleri kullanılarak, seçilmiş teknolojilerin maliyet ve sonuçları karşılaştırılmakta ve elde edilen sonuçlarla bu teknolojinin kullanıma değer olup olmadığı konusunda karar vericilere kanıtlar sağlanmaktadır (Kanavos ve Tatar, 2007).

1990'lara kadar geri ödeme kararlarında belirleyici olan kriterler, tıbbi etkililik, güvenlik ve kalite olmuştur. Ancak bugün birçok ülkede geri ödeme kararlarında karşılanması zorunlu kriterlerden biri olarak maliyet etkililik kriteri de "dördüncü engel" olarak kullanılmaktadır. Başka bir ifade ile teknolojiyi üretenlerin piyasa içinde yer bulabilmeleri ve geri ödeme kapsamına alınabilmeleri için yeni geliştirilen teknolojinin mevcut alternatifler ile karşılaştırıldığında daha iyi olup olmadığının değerlendirilmesi olarak tanımlanabilen klinik etkililiğin yanı sıra ürünün harcanan paraya değer olup olmadığını gösteren maliyet etkililik konusunda da kanıt sağlamaları gerekmektedir (Kanavos ve Tatar, 2007).

Maliyet etkililik analizi, hem ekonomik değerlendirme tekniklerinin tamamı için kullanılan kapsayıcı bir kavram olmakla birlikte, hem de ekonomik değerlendirme tekniklerinden bir tanesidir. Ekonomik değerlendirme; birbirine alternatif olan teknolojilerin, maliyetleri ile sonuçlarının karşılaştırmalı olarak analiz edilmesidir. Ekonomik değerlendirmenin temel işlevi, değerlendirmeye alınan alternatiflerin maliyet ve sonuçlarını belirlemek, ölçmek, değerlendirmek ve karşılaştırmaktır. Ekonomik değerlendirme yapmak için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır:

- Maliyet Minimizasyon Analizi
- Maliyet Yarar Analizi
- Maliyet Fayda Analizi
- Maliyet Etkililik Analizi (Drummond ve diğ., 2005, Goodacre ve McCabe, 2002).

2.1. MALİYET MİNİMİZASYON ANALİZİ (COST MINIMISATION ANALYSIS)

Maliyet minimizasyon analizinde, eşit sonuç verdiği kabul edilen alternatifler değerlendirilmektedir. Bu analizde sonuçlar eşit olduğundan sadece maliyetler karşılaştırılmaktadır (Drummond ve diğ., 2005). Çıktıların eşit olduğunun kanıtı araştırmanın kendi sonucundan veya meta-analizi gibi ikincil veri kaynaklarından sağlanabilmektedir (Goodacre ve McCabe, 2002).

2.2. MALİYET YARAR ANALİZİ (COST BENEFIT ANALYSIS)

Maliyet yarar analizi, alternatiflerin maliyetlerini ve yararlarını parasal olarak ölçen bir ekonomik değerlendirme tekniğidir. Bir başka ifadeyle, bir alternatifin maliyetinin yararlarına değer olup olmadığını öngörmede kullanılmaktadır. Ancak yararları parasal olarak ifade etmek her zaman mümkün olmayabilmektedir. Sağlık yararlarının parasal olarak değerlendirilmesinde “ödeme arzusu” (willingness to pay), beşeri sermaye yaklaşımı (human capital approach) gibi yaklaşımların kullanılmasına karşın uygulamada bu yöntemlerin sağlık sektörüne uyarlanması çeşitli problemlerle karşı karşıya kalınmaktadır (Drummond ve diğ., 2005; Özgen ve Tatar, 2007).

Maliyet yarar analizi, tüm kaynak ve sonuçları parasal birimlerle ifade etmesi nedeniyle, sektör içi ve sektörler arası kaynak tahsisi kararları için veri sağlamaktadır. Sağlık sektörü içindeki yatırımların getirisinin, yatırım maliyetini geçip geçmediğinin değerlendirilmesine olanak vermektedir (Robinson, 1993).

2.3. MALİYET FAYDA ANALİZİ (COST UTILITY ANALYSIS)

Maliyet fayda analizi iki veya daha fazla alternatif stratejinin hem maliyetler hem de sonuçlar açısından karşılaştırıldığı ekonomik analiz yöntemidir. Bu yöntemde ele alınan sonuç ölçütü genellikle kalite ayarlı yaşam yıllarıdır. Bu analizin amacı, maliyet etkililik yaklaşımını kullanarak, iki veya daha fazla alternatif stratejinin hem klinik olarak anlamlı olan, hem de diğer ekonomik analizlerle de kıyaslanabilen parametreler

açısından karşılaştırmaktır. Maliyet fayda analizi, sağlık hizmetlerinde alternatiflerin maliyet etkililiğinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak düşünülmektedir (Berger ve diğ., 2003).

Genel sonuç vermesi nedeniyle farklı sağlık girişimlerinin karşılaştırılmasına olanak vermesi, yaşam süresindeki değişim ile birlikte yaşam kalitesindeki değişimi de ölçmesi ve hizmeti alan kişinin tercihini dikkate alması maliyet fayda analizinin belirleyici özellikleridir (Drummond ve diğ., 2005).

Maliyet fayda analizlerinde sonuçlar, bir program yerine bir başka programı işler hale getirmekle kazanılan her bir sağlıklı günün maliyeti ya da kalite ayarlı yaşam süresinin maliyeti olarak ifade edilmektedir. Maliyet fayda analizi, formülün paydasında QALY artışının yer aldığı özel bir maliyet etkililik analizi türüdür. Sonuç ölçütünün QALY olması sebebi ile farklı çalışmalarda maliyet fayda sonuçlarının karşılaştırılması mümkün olabilmektedir. QALY, tüm bireylere ve tüm hastalıklara uygulanabilen, hastalıklar ve programlar arasında kıyaslamalar yapılabilen evrensel bir sağlık sonuç ölçümüdür. QALY, hem yaşam süresi, hem de yaşam kalitesinden kaybedilenler ve kazanılanları tek bir ölçümde birleştirmektedir (Berger ve diğ., 2003).

Yaşam kalitesi ölçümleri, işlevsel statüleri, akıl sağlığını, fiziksel sağlığı ve moral düzeyini bir arada ölçerek iyilik halini tanımlamaktadır. En yaygın kullanılan yaşam kalitesi araçları Short Form-36, Nottingham sağlık profili, hastalık etki profili ve EQ-5D (European Quality of Life 5- Dimensions) anketidir. Bu araçlar çok boyutludur ve güvenilirlikleri vardır. Sağlık statüsünün pozitif ve negatif yönlerini ortaya koyan bu yöntemler, yaşam kalitesi değerlerini ve hastaların tercihlerini belirlemede kullanılmaktadır (Çelik, 2011).

Maliyet fayda analizinin amacı, bir tedavinin verilmesiyle yaşam süresindeki artış ile tedavi sonucu yaşam kalitesindeki kazancı tahmin etmek ve bu ikisini birleştirmek olduğundan maliyet fayda analizi hesaplamalarında biri yaşam kalitesi diğeri de yaşam süresi olmak üzere iki set veriye ihtiyaç bulunmaktadır. Bu amaçla geliştirilen ölçütler anket şeklinde çeşitli kişilere uygulanarak kişilerin belli hastalık durumları hakkındaki düşünceleri alınıp daha sonra 0 ile 1 arasında değişen katsayılara dönüştürülmektedir. Sıfırın anlamı “ölüm” iken, bir ise “tam sağlıklı olma” durumunu ifade etmektedir. 0 ile 1 aralığı dışında kalan bazı negatif değerler ise kişilerin ölümden de kötü veya ölümü

tercih edecekleri durumda olmalarını ifade etmektedir. Elde edilen bu veriler ile kazanılan yıllar çarpılmakta ve kalite ayarlı yaşam yılları bulunmaktadır (Çelik, 2011).

Maliyet fayda analizinde kullanılan bir başka sonuç ölçütü de engelliliğe ayarlanmış yaşam yılıdır (DALY-Disability Adjusted Life Years). DALY, kavramsal olarak QALY'ye benzemekle birlikte önemli farklılıklar da içermektedir. İki ölçü arasındaki en önemli benzerlik yaşam kalitesinin ve yaşam süresinin birlikte değerlendirilmesi iken, en önemli farklılık DALY'nin sağlık yerine hastalığı ölçmesidir. Sonuç ölçütünün DALY olması durumunda ideal sağlık yani hastalığın veya sakatlığın olmaması 0, ölüm ise 1 ile ifade edilmektedir (Drummond ve diğ., 2005).

Maliyet fayda analizinin paydasında bir girişim nedeniyle elde edilen sağlık kazanımları yer almaktadır. DALY ise kaybedilen yaşam yıllarını ifade eden negatif bir kavram olduğundan maliyet fayda analizinde kullanılması için pozitif bir kavrama dönüştürülmesi gerekmektedir. Bu dönüşüm, analizin paydasının engellenen DALY olarak ifade edilmesi ile sağlanmaktadır (Edejer ve diğ., 2003).

2.4. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ (COST EFFECTIVENESS ANALYSIS)

Maliyet etkililik analizi (MEA), en basit tanımı ile planlanan hedeflere ulaşmada seçenek yollar arasında en iyi, en etkili seçimi yapıp, maliyeti minimize ve hizmet sonucunu maksimize etmek için bir bütçe yapma yoludur. Bu yöntemde, kıyaslanan tüm seçenekler için tek bir ortak etki olarak tanımlanan çıktının doğal birimlerle (kazanılan yaşam süresi, azaltılan hasta gün sayısı, kan basıncında kaydedilen azalma vb.) ölçülmesi söz konusudur (Çelik, 2011). Maliyet etkililik analizinde, maliyetler parasal birimler halinde ölçülmekte iken, etkililik kurtarılan hayat sayısı ya da kazanılan yaşam yılı gibi biyolojik ancak nicel etki birimleri kullanılarak ifade edilmektedir. MEA, bir tıbbi müdahalenin diğerine göre ilave maliyetini ve ilave etkililiğini değerlendirmektedir (Mrazek ve Mossialos, 2003).

MEA, karar vericilere sağlık bakım programlarındaki verimsiz alanları tespit etmede ve daha iyi bir program tasarlamada yardımcı araçlardan biridir. Maliyet etkililik analizi ile belirli bir amacı gerçekleştirmenin alternatif yollarının kazançları (etkililik) ve kaynak girdi gereksinimleri (maliyetler) değerlendirilmektedir. Sonuçlar genellikle her alternatif

için etkililik birimi başına maliyet olarak ifade edilmektedir. Etkililik birimi başına en düşük maliyete sahip olan alternatif en maliyet etkili olanı ve genellikle ekonomik verimlilik sebebiyle tercih edilenidir (Creese ve Parker, 1998).

MEA, değerlendirilen konuya ilişkin tüm gerçekçi alternatiflerin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Ancak kaynak kısıtlılıkları nedeniyle tüm alternatifleri değerlendirmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte en gerçekçi uygulama ile geçerli olan uygulama mutlaka analize dahil edilmelidir. Ayrıca değerlendirilen girişimlerin her zaman aktif girişim olması gerekmemektedir. Hatta karşılaştırılacak girişimlere “hiçbir şey yapmama” alternatifinin konulması genellikle yararlı olmaktadır (Muenning, 2002).

Maliyet etkililik analizinde zaman dilimi, karşılaştırma yapılan teknolojiler arasındaki maliyet ve sonuçlardaki farklılıkları yansıtabilecek kadar uzun olmalıdır. Birçok teknolojinin maliyetler ve sonuçlar üzerinde hastanın yaşam boyunca etkisi bulunmaktadır. Diyabet, kalp hastalıkları gibi kronik hastalıklar ve birçok kanser türünde maliyet etkililik çalışması yapabilmek için yaşam boyu zaman dilimini seçmek ve bu hesaplama için de modelleme yapmak gerekmektedir. Akut enfeksiyon gibi durumların analizinde zaman dilimi yaşam boyundan daha kısa olabilmektedir (NICE, 2004).

Kanser araştırmalarında genellikle kullanılan yaklaşımlar randomize kontrollü çalışmalar ve modelleme ile birlikte MEA'dır. Klinik çalışmalar yapay araştırma çevresinde yapıldığından karar vermek için yeterli ekonomik bilgiyi sağlamamaktadır. Klinik çalışmalar kullanılarak, klinik ve ekonomik değerlendirme çalışmalarının ihtiyacı olan bilgiler elde edilebilmektedir. Klinik çalışmalar ile ekonomik çalışmaların bakış açıları farklıdır. Klinik çalışmalarda, etkililik iyi tanımlanmış hasta grubunda klinik etkililik göstergesine göre ifade edilmektedir. Ekonomik çalışmalarda ise rutin tıbbi uygulama ile en iyi alternatif karşılaştırılarak, bir müdahale ya da program hakkında politika kararlarının verilmesi desteklenmektedir. Meta analizler ve randomize faz III çalışmaları ekonomik verileri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQL) verilerini elde etmek için çok önemlidir. Birçok çalışma beklenen klinik veri ile ekonomik tahminleri veya ayrı maliyet çalışması olarak toplanan verileri birleştirmektedir (Uyl-de Groot, 2006).

Klinik denemelerden alternatiflerin seçilmesi klinik çalışmanın ekonomik değerlendirmeye uygunluğunu belirlemektedir. Eğer klinik çalışma yaygın kullanılan ilacı ya da en iyi destek bakımı kontrol grubu olarak içermiyorsa ekonomik değerlendirme yapmak imkansızdır. Plasebo ile yapılan karşılaştırmalar ekonomik değerlendirme için nadiren uygun olmaktadır. Bu karşılaştırmalar tıbbi etkililiğin belirlenmesi için önemlidir ama sadece tedavinin olmadığı durum en iyi alternatif tedavi olduğunda ekonomik değerlendirme için uygun olmaktadır (Uyl-de Groot, 2006).

İncelenen konular çok çeşitli olmasına rağmen her maliyet etkililik analizinde gerekli olan adımlar bulunmaktadır. Bir program şeklinde ifade edilecek olursa, programın amaçlarının ve bu amaçları gerçekleştirmenin alternatif yollarının tanımlanması, her alternatifin maliyetinin tanımlanması ve hesaplanması, her alternatifin etkililiğinin belirlenmesi ve ölçümü, her alternatifin maliyet etkililiğinin hesaplanması ve sonuçlarının yorumlanması gerekmektedir (Creese ve Parker, 1998).

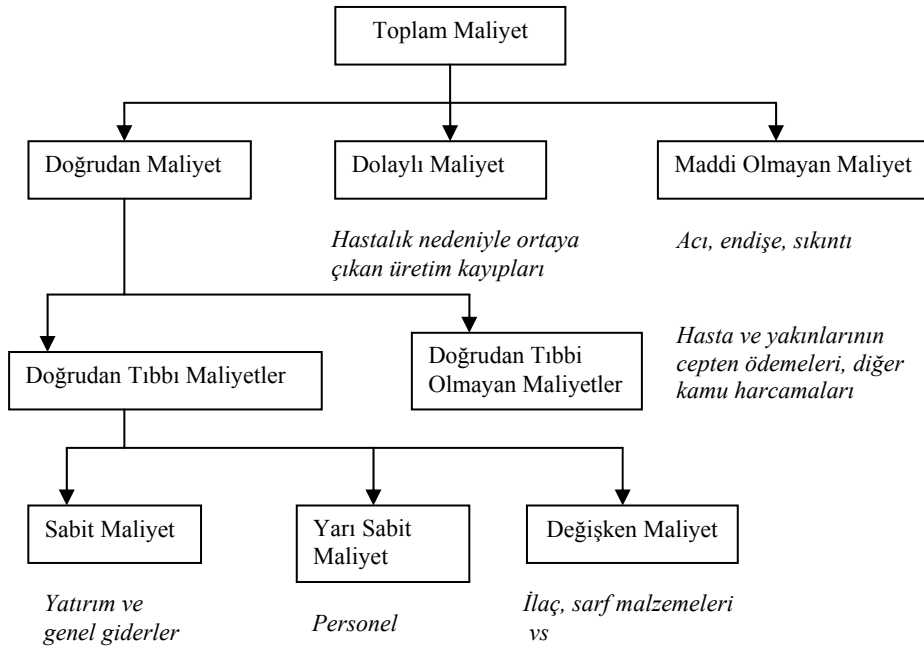
Bu bakış açısı ile aşağıda öncelikle maliyet ve etkililik kavramları genel hatları ile incelenecek daha sonra da maliyet etkililik analizinin temel kavramlarından bahsedilecektir.

2.4.1. Maliyet ve Maliyetlerin Belirlenmesi

Maliyetler doğrudan maliyetler, dolaylı maliyetler ve maddi olmayan maliyetler olarak genellikle üç grupta toplanmaktadır. Bir girişimin yapılabilmesi için ve girişime bağlı bugün ve gelecekte oluşabilecek yan etkileri tedavi etmek için kullanılacak kaynakların tümü doğrudan tıbbi maliyetleri oluşturmaktadır. Doğrudan maliyetler tıbbi bakımla ilgili maliyetleri ve tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetleri içermektedir (Drummond ve diğ., 2005). Tıbbi bakımla ilgili maliyetlere örnek olarak ilaç, tıbbi konsültasyon, tetkik, yan etki tedavisi, yan etkilerle ilgili hastaneye yatış, poliklinik başvuruları, hekim giderleri, sağlık personeli tarafından evde sunulan bakım verilebilmektedir. Tıbbi bakımla ilgili olmayan maliyetler ise yiyecek ve içecek, ulaşım ve konaklama giderlerini içermektedir (Özgen ve Tatar, 2007).

Dolaylı maliyetler, tıbbi bakımın sunulması ile doğrudan ilgili olmayan ve hastanın tedavisi nedeni ile hasta veya refakatçisinin işgücü kayıplarından doğan maliyetlerdir. Dolaylı maliyetlerin belirlenmesi doğrudan maliyetlere göre daha zordur (Earle ve diğ., 1998).

Maddi olmayan maliyetler, bir hastalık ya da girişim nedeniyle oluşan ağrı, acı, duygusal sıkıntılar veya toplumdaki prestijin zarar görmesi gibi nedenlerin maliyetleridir. Bu grup maliyetler, parasal olarak ifade edilmesi zor olsa da yararlanım veya ödemeye gönüllülük yaklaşımları ile ölçülebilmektedir (Haddix ve diğ., 2003). Şekil 1’de sağlık hizmetlerinde maliyet türleri gösterilmektedir.



Kaynak: Elliott ve Payne, 2005.

Şekil 1. Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Türleri

Bir ekonomik değerlendirme yapmak için ihtiyaç duyulan veri, maliyetleri belirlemek için kullanılan bakış açısına göre değişmektedir. Ekonomik değerlendirmeler için yaygın olarak kullanılan bakış açıları sağlık hizmeti sunanların, hastaların, geri ödeme kurumunun ve toplumun bakış açısıdır. Toplum bakış açısı, hastanın, sigortacının ya da diğer tarafların neden olduğu maliyetleri kapsarken, hasta bakış açısı sadece hastadan kaynaklanan maliyetleri kapsamaktadır. Bu nedenle bakış açısının değiştirilmesi ele

alınan maliyetlerin çeşidini ve değerlendirilecek tedavinin ya da programın seçimini önemli ölçüde etkilemektedir (Mrazek ve Mossialos, 2003).

Ekonomik değerlendirme, yeni teknolojinin hastane bütçesine, sağlık bakım sistemine, üçüncü şahıs ödeyicilere, hastalara, hasta yakınlarına ve topluma etkisini ölçmek için yapılabilmektedir. Genel olarak, ekonomik değerlendirme çalışmalarında toplum bakış açısı tercih edilmektedir. Birçok farmakoekonomik kılavuz, tercih edilen bakış açısının toplumsal perspektif olduğunu belirtmektedir. Toplum bakış açısı, toplumdaki bütün hastaların tüm fayda ve maliyetlerini hesaba katmaktadır. Toplum bakış açısı, cepten harcamalar, kaybedilen zaman ve hasta refakatçilerinin maliyetini de hesaplamaktadır. Ayrıca, kanser nedeni ile işgücü kaybı toplumsal bakış açısına göre bir maliyettir. Kanser hastaları tedavi süresi boyunca çalışmadıkları için bu maliyetler büyük yekünler tutmaktadır. Toplum bakış açısını kabul etmenin, analizde kullanılması düşünülen birim fiyatlar üzerinde de etkisi vardır. Bu, hastalar veya üçüncü taraf ödeyiciler tarafından ödenen katkı paylarının yerine kaynakların gerçek kullanımının ölçülmesi ile kendisini göstermektedir (Uyl-de Groot, 2006).

Her ne kadar toplum bakış açısına göre yapıldığı ifade edilse de kanser hastalığını ele alan birçok ekonomik değerlendirmede hastane bakış açısı kullanılmaktadır. Hastane bakış açısına göre dolaylı maliyetler ve tıbbi olmayan doğrudan maliyetler göz ardı edilmekte ya da alternatifler arasında eşit olduğu kabul edilmektedir. Yeni pahalı kanser ilaçlarının hastane bütçesi üzerine finansal yükü göz önüne alındığında doğrudan tıbbi maliyetlere odaklanmak doğru bir yaklaşım olarak görülmektedir. Ama farklı müdahaleler ile karşılaştırma söz konusu olduğunda sadece doğrudan maliyetleri kullanmak tartışmalara yol açabilmektedir (Uyl-de Groot, 2006).

Maliyetlerin ölçümü, sağlık müdahalesi için kullanılan kaynakların belirlendiği, kaynak kullanımının ölçüldüğü ve kaynakların parasal değerinin belirlendiği üç aşamalı bir süreçtir (Muenning, 2002; Drummond ve diğ., 2005). Kaynaklar belirlenirken öncelikle girişimi hayata geçirmek için gerekli olan sağlık sektörü içinden ve dışından kullanılacak tüm kaynaklar tür olarak belirlenmektedir. Bu aşamayı iyi yönetebilmek için hastalığın epidemiyolojisi ve süreci hakkında bilgi sahibi olmak gerekmektedir. Girişimin kendi maliyeti yanında, girişime hastanın cevabı ve oluşabilecek yan etkiler için gerekli olan kaynaklar da belirlenmelidir. Kaynaklar belirlendikten sonra bunların

kullanımı hesaplanmalıdır. Kullanılan kaynak miktarının hesaplanması, türü belirlenen kaynaklardan girişim için ne kadar kullanıldığının değerlendirilme sürecidir (Muenning, 2002). Kaynak kullanma sıklıkları uzman görüşlerinden, geriye dönük çalışmalardan (hasta kayıtları, klinik uygulama kılavuzları) ya da ileriye dönük çalışmalardan (klinik veriler) elde edilebilmektedir. Maliyet belirleme çalışmalarının son aşaması kaynaklara parasal değerlerin atfedilmesi ve maliyet unsurlarının toplanmasıdır (Tatar ve Wertheimer, 2010). Bu aşamanın amacı, karar vericiye maliyetleri kullanarak bir programın uygulamaya veya geri ödemeye değer olup olmadığı hakkında bilgi sağlamaktır (Gold ve diğ., 1996).

2.4.2. Etkililik ve Maliyet Etkililik Oranı

Maliyet etkililik analizinde etkililik, karşılaştırılan her iki alternatif için ortak ancak farklı düzeylerde erişilen bir sonuç göstergesi olarak ifade edilmektedir. Bu sonuç göstergesi kazanılan yaşam yılları, önlenen ölümler, semptomların azaltılması, hastaneye yeniden yatışın önlenmesi, doğru teşhis konulan vakalar, önlenen ülser gibi doğal birimlerle ölçülmektedir (Özgen ve Tatar, 2007). Etkililik göstergesinin ne olacağı araştırma yapılan klinik alana göre değişmektedir. Örneğin, kronik böbrek yetmezliği gibi hayat kurtarmanın söz konusu olduğu bir tedavide en uygun etkililik ölçüsü kazanılan yaşam yılları iken; astım gibi bir hastalıkta en uygun etkililik ölçüsü astım şikayetleri yaşanmadan geçirilen gün sayısı ya da semptom olmadan geçen gün sayısı olabilmektedir (Drummond ve diğ., 2006). Etkililik ölçüsünün seçimi analiz sonuçlarını etkileyebilmektedir. Genel olarak, sonuç etkililik parametreleri olarak mortalite, morbidite ve yaşam kalitesinde değişim gibi tedavinin uzun dönemli amaçları tercih edilmektedir (Sorenson ve diğ., 2008).

Maliyet etkililik analizinde etkililik ölçüsü olarak ara veya nihai çıktılar kullanılabilir. Nihai çıktılar, engellenen vaka sayısı, engellenen ölüm sayısı ve kazanılan yaşam yılları olarak ifade edilmektedir. Nihai çıktılar, bir girişimin direkt ölçüsü olabileceği gibi ara çıktılarından da türetilmiş olabilmektedir. Ara çıktılar ise genellikle çalışmanın süresi içinde ölçülebilen, saptanan vaka sayısı ve tedavi edilen vaka sayısı gibi tek çıktılarıdır (Haddix ve diğ., 2003).

Kanser çalışmalarında yaygın olan çıktılar gerileme oranı, sabitlenme süresi, sağkalım, ilerleme olmadan sağkalım ve hastalık olmadan sağkalımdır. Ekonomik çalışmalarda hayat boyu takip tercih edilmektedir. (Uyl-de Groot, 2006: 2864).

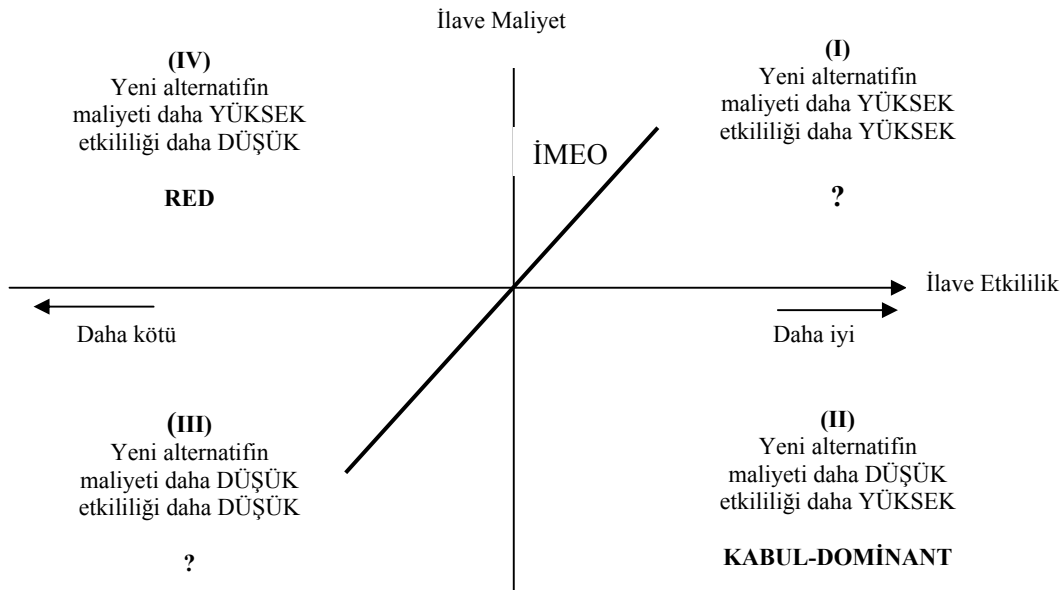
Maliyet Etkililik Oranı

Maliyet etkililik oranı (MEO), birim etkililik başına kullanılması gereken kaynak miktarını ifade eden bir ölçüdür. MEO, bir birim çıktı için harcanması gereken kaynağın, bu çıktı için değer olup olmadığının karşılaştırmasına olanak sağlamaktadır. İlgili alternatiflerin maliyet etkililiğinin karşılaştırılması veya geçerli olan uygulama ile yeni uygulamanın karşılaştırılması MEO göz önüne alınarak yapılabilmektedir. MEO ile girişimin maliyeti, yaşam kalitesi, kazanılan yaşam yılları gibi farklı ölçütler tek bir oran şeklinde sunulmaktadır. Sonuç olarak, MEO farklı stratejilerin uygulanması ile kazanılan bir birim etkililiğin maliyetinin görülebilmesini sağlamaktadır (Muenning 2002).

Maliyet etkililik analizi tasarlandıktan sonra alternatif sağlık müdahalelerinin faydaları, maliyetleri ile birlikte maliyet etkililik oranında birleştirilmektedir. Maliyet etkililik analizinde nihai analiz, ilave maliyet etkililik oranı (İMEO) ile yapılmaktadır. (Tatar ve Wertheimer, 2010: 67). İMEO aşağıdaki formülle hesaplanmaktadır.

$$\text{İMEO} = \frac{\text{Yeni alternatifin maliyeti} - \text{mevcut alternatifin maliyeti (ilave maliyet)}}{\text{Yeni alternatifin etkisi} - \text{mevcut alternatifin etkisi (ilave etkililik)}}$$

Yukarıdaki formül kullanılarak ilave bir birim sonuç elde etmenin ne kadar maliyete neden olduğu bulunmaktadır. İMEO alternatif tedavinin daha etkili ancak aynı zamanda daha pahalı olduğu durumlarda hesaplanmalıdır. Bir başka ifade ile eğer yeni teknoloji daha fazla faydayı ilave bir maliyet ile sağlıyorsa bu durumda ilave bir birim sonuç için gerekli ilave maliyetin hesaplanması gerekmektedir. İMEO'nun yüksek olması, ilave bir birim çıktı elde etmek için ödenmesi gereken para miktarının da fazla olacağı anlamına gelmektedir. Bu durumda İMEO'nun yüksek olması müdahalenin daha az maliyet etkili olması anlamına gelmektedir (Tatar ve Wertheimer, 2010).



Kaynak: Drummond ve diğ., 2005.

Şekil 2: Maliyet Etkililik Düzlemi

Şekil 2’de görülen maliyet etkililik düzleminde II ve IV numaralı durumlarda maliyet etkililik oranının nasıl yorumlanacağı açıktır. II numaralı durumda yeni alternatif eski alternatife göre hem daha etkili hem de maliyeti daha düşüktür, dolayısıyla dominant alternatiftir. Bu gruptaki yeni alternatifler her zaman kabul edilmektedir. IV numaralı durum, II numaralı durumun tam tersidir. Mevcut alternatif yeni alternatife göre dominant olduğundan ve dolayısıyla yeni alternatif maliyet etkili olmadığından reddedilmektedir. III ve I numaralı durumlarda ise maliyet etkililik oranlarının yorumlanması daha zordur. Her iki durumda da, bir alternatif için harcanacak paranın buna değer olup olmadığı belirlenmesi gerekmektedir. III numaralı durumda, yeni alternatifin hem etkililiği hem de maliyeti eski alternatife göre daha düşük olduğundan “mevcut alternatifin ilave etkisi, ilave maliyetine katlanmaya değer mi?” sorusunun cevaplandırılması gerekmektedir. I numaralı durumda, yeni alternatifin hem etkililiği hem de maliyeti daha yüksektir ve en sık karşılaşılan durumdur. Yeni alternatifin ilave etkisi ilave maliyetine değer olup olmadığı belirlenmesi gerekmektedir (Özgen ve Tatar, 2007).

Bir sağlık teknolojisine kabul ya da red kararı verilirken sadece İMEO sonuçlarının

yorumlanması yeterli değildir. Sonuç olarak maliyet etkililik ya da ödeme arzusu eşğine ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlık teknolojisinin geri ödeme kararı alınırken İMEO'nun eşik değeri ile karşılaştırılması tavsiye edilmektedir. İMEO, belirlenen eşik değerin altında veya bu değere eşit ise maliyet etkili kabul edilmektedir. Çok az ülkenin resmi ve sabit bir eşik değeri bulunmaktadır ya da ülkeler eşik değerini açıklamak istememektedir (Sorensen ve diğ., 2008).

DSÖ, kişi başına gayri safi yurtiçi hasılanın (GSYİH) eşik değeri bir göstergesi olarak kullanılmasını önermektedir. DSÖ'ne göre İMEO, kişi başına düşen GSYİH'dan düşük ise müdahalenin maliyet etkililiği çok yüksek, İMEO'nun kişi başına düşen GSYİH'nın 1-3 katı olması durumunda maliyet etkili, üç katından fazla olması durumunda ise maliyet etkili değildir (www.who.int/choice/costs/CER_thresholds).

Maliyet etkililik oranı hesaplanırken ve yorumlanırken indirgeme, duyarlılık analizi ve bütçe etki analizi önemli yer tutmaktadır. Aşağıdaki bölümde bu üç konu genel hatları ile ele alınacaktır.

2.4.3. İndirgeme

STD sürecinde kullanılan maliyet ve faydalar genellikle gelecekte ortaya çıkmakta ve toplumun zaman tercihi yansıtmak için bugünkü değerlerine indirgenmeleri gerekmektedir. Başka bir ifade ile sağlık kaynaklarına yapılan yatırım ile elde edilen sağlık kazançları arasında bir zaman farkı olmaktadır. Genel olarak bir yılın ötesinde ortaya çıkan bütün fayda ve maliyetler nihai analizde indirgenmelidir (Tatar ve Wertheimer, 2010). Ekonomik analizlerde enflasyonun sıfır olması durumunda bile gelecekte oluşacak maliyet ve faydaların belirli bir oranda indirgenmesi gerekmektedir. Çünkü zaman tercihi nedeniyle kişiler elde edilecek yararı erkene çekip, maliyetleri öteleyerek belirli getiriler sağlamaktadır (Drummond ve diğ., 2005).

İndirgeme yapmada gelecekteki değeri bugünkü değere çevirme söz konusu olduğundan şu formül kullanılmaktadır:

$$\text{Bugünkü değer} = \text{Maliyet veya etkililik değeri} / (1 + \text{indirgeme oranı})^{\text{Yıl}}$$

Genellikle tüm STD kurumları değerlendirmelerinde hem faydalara hem de maliyetlere yıllık %2,5 ile %10 arasında değişen bir oran uygulamaktadır. Ancak toplumsal perspektifi yansıtmak için %5'lik indirgeme oranının kullanılması önerilmektedir. Genel bir kural olarak, sonuçlar üzerindeki etkisini görmek amacı ile indirgeme oranının duyarlılık analizine dahil edilmesi istenmektedir (Sorenson ve diğ., 2008). NICE'in 2004 yılında yayınladığı Teknoloji Değerlendirme Yöntemleri Kılavuzu'na göre ise hem maliyetler, hem de faydalar %3,5 yıllık indirgeme oranı kullanılmalıdır. Duyarlılık analizi yapılırken bu oran %0 ve %6 arasında değiştirilerek, değişimin analiz sonuçları üzerindeki etkisi incelenmelidir (NICE, 2004). Çalışmalar arasında karşılaştırmalar yapılabilmesi için ortak bir indirgeme oranının kullanılması gerektiğini düşünen DSÖ'ne göre ise indirgeme oranı %3'dür. Duyarlılık analizinde bu oran %6 olarak değiştirilerek sonuca olan etkisi incelenmelidir (Edejer ve diğ., 2003).

2.4.4. Duyarlılık Analizi

Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi sürecinde maliyetlerde, etkililikte ve maliyet etkililik değerlerinde belirsizlikler söz konusu olabilmektedir. Bu belirsizlikler kullanılan parametrelerle ilgili belirsizlikler olabileceği gibi sonucu analiz etmek için kullanılan modelle ilgili de olabilmektedir. Söz konusu belirsizliğin etkisi hesaplanmalı ve en önemli parametreler ile bu parametrelerin çalışma sonuçlarına etkileri belirlenmeli, ölçülmeli ve yorumlanmalıdır (Berger ve diğ., 2003).

Duyarlılık analizi, ekonomik bir analizde ya da kararda, belirsizliğin etkisini ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Duyarlılık analizi, analizdeki değişkenlerin yerine yeni değişkenlerin konulup her karar alternatifinin beklenen değerinin yeniden hesaplanması şeklinde uygulanmaktadır. Duyarlılık analizi yapılırken iki önemli konuya dikkat edilmesi gerekmektedir. Bunların birincisi hangi değişkenlerin değerlendirmeye alınacağıdır. Eğer karar verici bir olasılık veya sonucun güvenilirliğinden emin değil ise duyarlılık analizi ile bu değişkenin karar sonucunu etkileyip etkilemediğini test etmesi gerekmektedir. Örneğin, literatürde bir değişken için geniş bir değer aralığı belirlenmiş ise bu değişkenin farklı değerlerinin sonuca etkisi duyarlılık analizi ile değerlendirilmelidir. Dikkat edilmesi gereken ikinci husus ise değişkenin hangi

değerlerinin kullanılacağıdır. Değişken için belirlenecek değerlerde en sık kullanılan değerler ile alt ve üst sınırlar değerlendirilmelidir (Sox ve diğ., 1988).

Sağlık teknolojileri değerlendirilirken ortaya çıkan belirsizliklerle başa çıkmak için tek yönlü duyarlılık analizi, iki ya da çok yönlü duyarlılık analizi, senaryo analizi, eşik değer ve Monte Carlo simülasyonu gibi yöntemler kullanılabilmektedir. Tek yönlü duyarlılık analizi, maliyet etkililik çalışmalarında belirsizlikle başa çıkmak için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Tek yönlü duyarlılık analizinde bir değişkenin değeri, olası değerler yelpazesi içinde değişirken, diğer değişkenler sabit kalmakta ve tek değişkenin ana çalışma sonuçlarına olan etkisi hesaplanmaktadır (Berger ve diğ., 2003). İki yönlü duyarlılık analizinde ise ikili kombinasyonlar halinde iki değişkenin aldığı değer aynı zamanda değiştirilerek sonuca olan etkisine bakılmaktadır (Sox ve diğ., 1988). Senaryo analizinde değişkenler için beklenen en iyi, olası ve en kötü değerlere göre analiz yapılmaktadır. Eşik analizi, tek yönlü duyarlılık analizinin bir uzantısıdır. Eşik analizinde, bir değişkenin değeri alternatif karar stratejisi ile aynı sonucu verene kadar değiştirilmektedir. Eşik değer noktasında alternatiflerden hiçbirine üstün değildir. Monte Carlo yönteminde ise değişkenlerin olasılık dağılımları belirlenmektedir. Daha sonra bu dağılımdan rastlantısal olarak örnekler alınarak istenilen veriler üretilmektedir (Petitti, 2000).

Farmakoekonomik değerlendirmelerdeki potansiyel belirsizlikleri hesaba katmak ve yapılan çalışma sonuçlarının ne kadar güçlü olduğunu değerlendirmek için duyarlılık analizi yapıldığında, nihai sonuç küçük bir oranda değişiyor ise sonuçlara duyulan güven artmaktadır. Buna karşın yapılan duyarlılık analizi sonucunda araştırmanın nihai bulguları önemli şekilde değişiyor ise analizin sonuçları hakkında dikkatli olmak gerekmektedir (Skrepnek, 2005).

2.4.5. Bütçe Etki Analizi

Bütçe etki analizi, sağlık bakım teknolojilerinin kapsamlı ekonomik değerlendirmesinin önemli bir bölümünü oluşturmakta ve geri ödeme kararları verilirken maliyet etkililik analizi ile birlikte sıklıkla kullanılmaktadır. Bütçe etki analizinin amacı yeni sağlık bakım teknolojisinin piyasaya girmesinin ve yayılmasının finansal sonuçlarının tahmin

edilmesidir. Bütçe etki analizi, tahmini bütçenin oluşturulmasında, bütçenin planlanmasında ve sağlık sigorta primlerindeki değişimin sağlık teknolojisinin kullanımına olan etkilerinin hesaplanmasında kullanılmaktadır. Bütçe etki analizi, sağlık bakım programlarının ulusal ve bölgesel yöneticileri, özel sağlık sigorta kuruluşu yöneticileri, hastane yöneticileri ve çalışanlarının sağlık harcamalarını ödeyen işverenler gibi sağlık bakım bütçesini planlayan ve yönetenler tarafından kullanılmaktadır (Mauskopf ve diğ., 2007).

Bütçe etki analizi, MEA'nin bir türevi ya da ikamesi değil, tamamlayıcıdır. MEA'nde alternatif tıbbi tedavinin maliyet ve etkililiği değerlendirilirken, bütçe etki analizinde tıbbi tedavinin piyasaya girmesinin ve yayılmasının finansal etkileri başka bir deyişle ödenabilirliği incelenmektedir (Mauskopf ve diğ., 2007). Bu nedenle maliyet etkililik analizi sonucunda maliyet etkili bulunan bir sağlık teknolojisi, bütçe etki analizi sonucunda ödenabilir bulunmayabilmektedir. Ekonomik değerlendirme ve bütçe etki analizi karar vericilere farklı konularda fakat eşit derecede önemli bilgiler veren birbirini tamamlayan iki unsurdur. Bu nedenle birçok ülkede geri ödeme kararları verilirken ekonomik değerlendirmeye ek olarak bütçe etki analizi de göz önüne alınmaktadır (Hartz ve John, 2007).

Bütçe etki analizi ve MEA birçok yönden birbirinden farklıdır. MEA'nde amaç yapılan harcamaya değer mi sorusunu cevaplamak iken bütçe etki analizinde amaç ödenabilir mi sorusunu cevaplamaktır. MEA'nde kapsanan hasta grubu belirli bir özelliği taşıyan bireyler veya gruplar iken, bütçe etki analizinde tüm nüfus göz önüne alınmaktadır. MEA'nde ilave maliyet ve etkililik nihai çıktı iken, bütçe etki analizinde toplam harcama nihai çıktıdır. MEA'nde zaman dilimi genellikle uzun dönemli iken, bütçe etki analizinde genellikle 1-5 yıl gibi kısa zaman dilimi kullanılmaktadır (Marshall ve diğ., 2008).

Geri ödeme kararları alınırken, bütçe etki analizi sonuçları tek başına değerlendirilmemelidir. Bir sağlık teknolojisinin klinik etkililiği, güvenliği, kalitesi, maliyet etkililiği ve bütçe etki analizi sonucunda ortaya çıkan veriler birleştirilerek sağlık teknolojisinin ödenabilirliği ve yapılan harcamaya değer olup olmadığı değerlendirilmelidir. Karar verici sadece bütçe etki analizi sonuçlarına göre değerlendirme yaparsa bu maliyet minimizasyon olmakta ve sağlık teknolojisinin

etkililiği göz önüne alınmamış olmaktadır. Sağlık teknolojisinin hastalarda yaptığı etkilere bakılmadan maliyetlerden tasarruf etme, hastaların yaşam kalitesinin azalmasına neden olabilmektedir (Marshall ve diğ., 2008).

Maliyet etkililik oranlarının hesaplanabilmesi için gerekli veriler randomize kontrollü çalışmalar veya hasta kayıtlardan elde edilen verilerden ya da karar analitik modellemelerle elde edilen verilerden oluşmaktadır (Drummond ve diğ., 2005).

Yukarıdaki bölümlerde maliyet, etkililik ve maliyet etkililik analizinden bahsedildikten sonra bir sonraki bölümde bu tez kapsamında maliyet etkililik analizinde kullanılacak olan karar analizi genel hatları ile anlatılacaktır.

2.4.6. Karar Analizi

Karar analizi, ekonomik değerlendirme yöntemlerinde sıklıkla kullanılmakta olup, bir veya daha fazla sayıdaki karar alternatiflerinin rölatif değerinin sistematik kantitatif yaklaşımla değerlendirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Karar analizleri genellikle klinik ya da politik kararların karmaşık ve verilerin belirsiz olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Karar analizleri, karşılaştırılan alternatifler arasında en iyi çıktının veya en değerli alternatifin hangisi olduğuna karar vermede karar vericilere bilgiler sunmaktadır (Petitti, 2000).

Ekonomik değerlendirmeler yapılırken en çok kullanılan karar analizi yöntemleri, karar ağaçları ve Markov modelleridir. Karar ağaçları, karar vermede kullanılacak olan kaynakların sistematik olarak düzenli olduğu durumlarda karar verme sürecini desteklemektedir (Rychlik, 2002). Karar ağaçları belirsizlik durumlarında karar verecek olan kişiye alınabilecek tüm ilgili alternatif kararların yanı sıra ilgili bütün sonuçların değer ve olasılıklarını da içeren mantığa dayalı seçim yapısını gösteren bir akış şemasıdır. Karar ağaçları belirli bir hastalık durumunda tedavi maliyetinin yanı sıra alternatif tedavilerin maliyet etkililiğini saptamada şeffaf bilgiler sağladığı için farmakoekonomide sık olarak kullanılmaktadır. Karar ağaçları bir sorunun altında yatan yapı ve verilerle ilgili çok fazla ayrıntı aktarabilse de bu ağaçlar çok hızlı bir şekilde modeli kuranın yönetemeyeceği ya da gözlemcinin yorumlayamayacağı şekilde büyüebilmektedir. Bu nedenle, bazı durumlarda karar ağaçlarının oluşturulması ve

yorumlanması çok karmaşık olabilmektedir. Örneğin, kronik hastalığın tedavi modelini yeterli bir şekilde ortaya çıkarmak oldukça uzun bir zaman gerektirebilir ya da ilgili olayları yakalayabilmek için sorunun zaman dilimini çok kısa aralıklara bölmek gerekebilmektedir. Bu tür durumlarda genellikle Markov modelleme teknikleri kullanılmaktadır (Berger ve diğ., 2003).

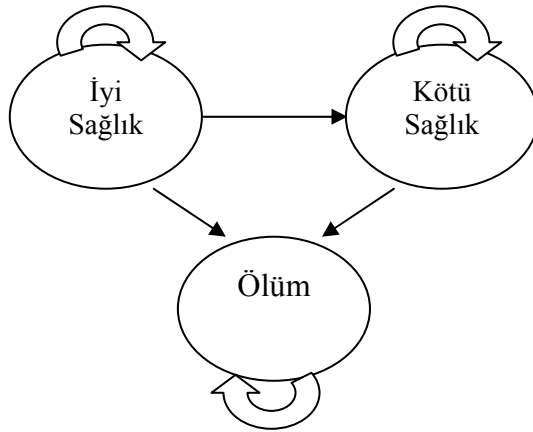
Karar ağacının karmaşıklığını en aza indirdiği için Markov modeli özellikle değerlendirme yapılan teknoloji karmaşık bir teknoloji ise son derece faydalı bir yöntemdir (Petitti, 2000). Bu tez kapsamında yapılacak olan ekonomik değerlendirmede Markov modeli kullanılacağından aşağıda genel hatları ile bu yöntem anlatılmaktadır.

Markov model, sonlu sayıda durumla ifade edilebilen bir olasılıksal karar sürecinde, bu durumlar arası geçişlerin olasılık değerleriyle (sürecin bir durumdan diğer bir durumuna geçmesi olasılığı) ifade edildiği yapıdır. Amaç, incelenen sorunun beklenen sonucuna ilişkin optimum yapıyı belirlemektir (Süt ve diğ., 2007).

Markov süreçlerinin temel özelliği belirli bir zaman diliminde çeşitli durumlarda bulunmanın ve bir durumdan diğer duruma geçiş olasılıklarının göz önüne alınmasıdır. Bir durumdan diğer duruma geçiş, sistemin daha önceki durumlarına bağlı olmayıp, yalnızca bir önceki durumuna bağlıdır. Bu açıdan bakıldığında, Markov süreci için bir önceki durum hariç, daha önceki durumların bilinmesine gerek yoktur. Söz konusu bu özelliğe Markov özelliği denilmektedir. Markov sürecini simgeleyen modellerin kurulabilmesi için, incelenen sistemin içinde bulunabileceği farklı durumların ve bu durumlardan birinden diğerine geçiş olasılıklarının bilinmesi gerekmektedir (Alp, 2007). Tıbbi karar vermede kullanılan Markov modelinde, Markov durumu olarak adlandırılan hastaların belirli bir zamanda oldukları sağlık durumudur. Markov modelinde tüm olaylar bir durumdan diğer duruma olan geçişler olarak modellenmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993).

Analizin zaman dilimi, sürecin eşit aralıklara bölüldüğü Markov döngülerinden oluşmaktadır. Her bir döngüde, hasta bir durumdan diğerine geçebilmektedir. Bir durumun daireler ile ifade edildiği Şekil 3 Markov sürecinin yaygın kullanılan gösterimi olup, Markov durum geçiş diyagramı olarak adlandırılmaktadır. İki farklı durumu birleştiren oklar, durumlar arasında geçişin mümkün olduğunu göstermektedir. Bir durumdan çıkıp kendisine dönen oklar ise hastanın başka duruma geçmek yerine aynı

sağlık durumunda kalabileceğini göstermektedir. Sadece tanımlanan geçişlere izin verilmektedir. Örneğin Şekil 3’de hasta iyi sağlık durumundan kötü sağlık durumuna geçiş yapabilirken, hastanın kötü sağlık durumundan iyi sağlık durumuna geçişine izin verilmemektedir (Briggs ve Sculpher, 1998).



Kaynak: Sonnenberg ve Berk, 1993.

Şekil 3: Markov Durum Geçiş Diyagramı

Markov döngülerinin uzunluğu, klinik olarak anlamlı bir zaman aralığını ifade etmelidir. Nadir görülen olaylar için Markov döngüsü bir yıllık periodlardan oluşabileceği gibi, daha sık görülen olaylar ve geçişlerin daha çabuk olduğu olaylar için bir döngünün süresi aylar ya da haftalar ile ifade edilebilmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993).

Her bir Markov durumu en iyi sağlık durumunda olmak yerine o sağlık durumunda olmanın yaşam kalitesi faktörü ile ilişkilendirilmelidir. Belirli bir sağlık statüsünde olma ile ilişkilendirilen yararlılık, ilave yararlılık olarak adlandırılmaktadır. Maliyet etkililik analizi yapılırken, bir döngüde belirli bir durumda olmanın finansal maliyetini gösterebilmek açısından her bir durum için ayrı ilave yararlılık belirlenmelidir (Sonnenberg ve Beck, 1993).

Tek bir döngü süresince bir durumdan başka bir duruma geçiş yapmanın olasılığına geçiş olasılığı denilmektedir. Tablo 3’de örnek bir geçiş olasılığı tablosu gösterilmektedir. n durumdan oluşan bir Markov sürecinde n^2 geçiş olasılığı vardır. Markov süreçleri durum geçiş olasılıklarının zaman içinde değişip değişmemesine göre gruplandırılmaktadır. Birçok Markov sürecinde geçiş olasılıkları zaman içinde

değişmektedir. Geçiş olasılıklarının zaman içinde değiştiği bu Markov sürecine Markov zinciri denilmektedir (Briggs ve Sculpher, 1998). Markov zincirleri, dinamik ve stokastik sistemlerin analizinde ve özellikle bir sistemin zaman boyunca içinde bulunabileceği farklı durumlar arasında yaptığı hareketlerin incelenmesinde yaygın olarak kullanılan modellerdir. Markov zincirlerinin, sistemin belirli bir anda bulunacağı durumu tahmin etme özelliğinin yanı sıra sistemin uzun dönemde bulunacağı durumu tahmin etme yeteneği de vardır (Alp, 2007).

Tablo 3: Örnek Markov Geçiş Olasılıkları

	İyi Sağlık	Kötü Sağlık	Ölüm
İyi Sağlık	0,6	0,2	0,2
Kötü Sağlık	0	0,6	0,4
Ölüm	0	0	1

Markov sürecinin sonlandırılabilmesi için hastanın o durumdan çıkamayacağı en az bir durumun olması gerekmektedir. Markov süreçlerinde bu durumlara yutan durumlar denilmektedir çünkü yeterli sayıda döngüden sonra bütün kohort bu yutucu duruma geçmektedir. Tıbbi çalışmalarda yutucu durum ölüm olmak zorundadır çünkü hastaların çıkışının olmadığı tek durum ölümdür (Briggs ve Sculpher, 1998).

Markov süreçlerinin en yaygın gösterimi, Markov kohort simülasyonu ile yapılmaktadır. Markov kohort simülasyonunda hipotetik bir hasta grubu kohortunun başlangıç durumundan belirli bir dağılımla farklı durumlara geçişleri gösterilmektedir (Sonnenberg ve Beck, 1993). Aşağıdaki Tablo 4’de örnek bir Markov kohort simülasyonu gösterilmektedir.

Tablo 4: Örnek Markov Kohort Simülasyonu

Döngü	İyi Sağlık	Kötü Sağlık	Ölüm	Döngü Toplamı
Başlangıç	10.000	0	0	10.000
1	6.000	2.000	2.000	10.000
2	3.600	2.400	4.000	10.000
.	.	.	.	.
.	.	.	.	.
23	0	1	9.999	10.000
24	0	0	10.000	10.000

Tablo 4’de görülen ilk satır başlangıç dağılımıdır. Hipotetik kohort 10.000 kişinin iyi sağlık durumunda olması ile simülasyona başlamıştır. İkinci satır birinci döngünün sonundaki dağılımı göstermektedir. Tablo 3’de verilen geçiş olasılıkları kullanılarak çalıştırılan Markov kohortunu incelediğimizde 2.000 hasta (başlangıç hasta sayısının %20’si) iyi sağlık durumundan kötü sağlık durumuna geçiş yaparken başka 2.000 hasta ise iyi sağlık durumundan ölüm durumuna geçiş yapmıştır. Bu durumda hastaların %60’i iyi sağlık durumunda kalmaya devam etmektedir.

Tablo 4’ün ikinci döngüsünü inceleyecek olursak; 3.600 hasta bu döngüde iyi sağlık durumunda kalmaya devam etmektedir ($6.000 \times 0,6$). Kötü sağlık durumunda ise toplam 2.400 hasta bulunmaktadır. Bu hastalardan 1.200’u iyi sağlık durumunda olup, bu döngüde kötü sağlık durumuna geçen ($6.000 \times 0,2$) kişilerden oluşurken, diğer 1.200 kişi kötü sağlık durumunda olup bu döngüde de kötü sağlık durumunda kalacak olan ($2.000 \times 0,6$) kişilerden oluşmaktadır. Her döngüde toplam 10.000 kişi olduğundan geriye kalan 4.000 kişi de ($10.000 - 3.600 - 2.400$) ölüm durumuna geçmiştir. Bu süreç her döngüde böyle devam etmektedir. Süreç, her hasta ölüm aşamasına geçtiğinde son bulmaktadır.

3. BÖLÜM

KHDAK MALİYET, ETKİLİLİK VE MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI

Bu bölümde KHDAK ile ilgili yapılmış önemli çalışmalara yer verilecektir. Türkiye’de KHDAK ile ilgili yapılan çalışmalar, klinik etkililik çalışmaları ve maliyet çalışmaları ile sınırlıdır. Türkiye’de KHDAK tedavisi ile ilgili hiçbir maliyet etkililik çalışmasına rastlanmamıştır. Klinik etkililik çalışması olarak pemetrexed ve gemcitabine tedavilerini içeren bazı önemli randomize kontrollü çalışmalar anlatılacaktır. Maliyet etkililik çalışmaları olarak ise karşılaştırılan ilaçların yer aldığı önemli maliyet etkililik çalışmalarına yer verilecektir.

3.1. KHDAK MALİYET ÇALIŞMALARI

Türkiye’de akciğer kanseri hastalarının %’85’ine evre III ve evre IV gibi ileri evrelerde tanı konabildiğinden en fazla direkt tedavi masrafları için harcama yapılmaktadır. Tablo 5’de 2008 yılı için SGK verilerine göre akciğer kanseri verileri sunulmaktadır. 2008 yılında akciğer kanserli hastalara yataklı tedavi hizmetleri sonucu 91.015.559 TL harcama yapıldığı bildirilmiştir. 2008 yılında toplam SGK harcamalarının %44’ünün ilaç harcaması, %56’sının hastane harcaması olduğu bilinmektedir. Bu oran KHDAK için aynen kabul edilecek olursa 2008 yılında SGK’dan ilaç dahil 162.527.784 TL akciğer kanseri için harcanmış demektir ki, bu da 108.351.856 dolara tekabül etmektedir. Ülke nüfusunun %81’ini SGK’nın kapsadığını dikkate alarak yapılan projeksiyonda da 2008 yılında akciğer kanserli hastalar için 200.651.585 TL (133.767.723\$) tedavi amaçlı olarak ödenmiştir. Bu tutar 2008’de tedavi gören 35.467 kişiye bölündüğünde, kişi başı tedavi masrafı 5.657,41 TL (3.771,60\$) bulunmuştur. Direkt tıbbi maliyetlerin toplam maliyetlerin 1/3’ünü oluşturduğu düşünülerek, kişi başı toplam maliyetin 17.000 TL (11.000\$) olduğu hesaplanmıştır (Göksel ve diğ., 2010).

Tablo 5. SGK Verilerine Göre 2008 Yılı Akciğer Kanseri Verileri

Akciğer tanısı ile yatan hasta fatura sayısı	94.439 adet
Akciğer tanısı ile yatan hasta fatura yekünü	91.015.559 TL
Radyoterapi hizmeti alan akciğer kanserli fatura sayısı	11.331 adet
Kemoterapi hizmeti alan akciğer kanserli fatura sayısı	86.543 adet
Akciğer operasyonu geçiren akciğer kanserli hasta sayısı	842 kişi

Kaynak: Göksel ve diğ., 2010.

2007 fiyatlarıyla akciğer kanserli hasta başı maliyet ortalaması 3.451 TL iken hasta başı maliyeti 2.352-4.549 TL arasında yer almaktadır. Yatış yapılan SGK'lı 28.728 hastaya toplam harcama 91.015.559 TL bölündüğünde hasta başı maliyet 3.168,20 TL'dir (2.112\$). Toplam 35.467 akciğer kanserli hasta için projekte edildiğinde 112.366.550 TL (74.911.033\$)'dir. Bu direkt tıbbi maliyet olduğu için toplam maliyet 374.555.167 TL (249.703.444\$) olarak hesaplanmıştır (Göksel ve diğ., 2010).

Türkiye'nin akciğer kanseri haritası projesinde, Türkiye'de 26.479'u erkek, 3.760'ı kadın olmak üzere toplam 30.239 yeni akciğer kanser vakası beklenmektedir. SGK'nın hastaları için ödediği kişi başı tedavi harcaması 3.168,20 TL (2.112\$) baz alınırsa, 2007 yılında yeni teşhis edilmiş akciğer kanserli hastalar için toplam tedavi maliyeti 95.803.200 TL (63.869.780\$)'dir. Sonuç olarak, SGK 2008 rakamlarının Türkiye projeksiyonuyla elde edilen maliyet hesaplarına göre Türkiye'de bir yılda 300-375 milyon TL (200-250 milyon\$) akciğer kanserli hastalar için harcanmaktadır. (Göksel ve diğ., 2010).

Trakya Üniversitesi'nde 2002-2003 yıllarında yapılan çalışmada, hasta başına ortalama 14.396±17.705 dolar maliyet hesaplanmıştır. Direkt tıbbi maliyet 5.480±4.088 dolar bulunurken %95 güven aralığı 4.681-6.280 dolardır. Bu çalışmada KHDAK için direkt tıbbi maliyetler ortalama 5.303±4.203 olarak bulunmuştur. Direkt tıbbi maliyet evre IIIB'de ortalama 5.664±3.974 dolar, evre IV'de 5.240±4.716 dolar olarak bulunmuştur. Direkt tıbbi maliyetlerin %56'sını tedavi harcamaları oluştururken, tedavi masraflarının %52'sini de kemoterapi ilaçları oluşturmaktadır. Yatak ücreti, direkt tıbbi maliyetlerin %4,6'sını oluşturmaktadır. Direkt tıbbi maliyete göre bir yaşam yılı maliyeti 18.058±25.775 dolar olarak hesaplanmıştır (Çakır, 2004).

2003 yılında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi'nde (HÜEH) 83 akciğer kanserli hasta üzerinde yapılan bir araştırmada hastanede ilk tanısını alan 50 hastanın ortalama 2,22 milyar TL sağlık harcaması olduğu bulunmuştur. HÜEH dışında bir merkezde ilk akciğer kanseri tanısı alan 33 hasta HÜEH'ne başvurduktan sonra yapılan ek tetkik tutarlarının ortalaması 0,04 milyar TL olarak hesaplanmıştır. Küçük hücreli akciğer kanseri tanısı alanların sağlık harcamaları ortalaması 0,64 milyar TL iken, KHDAK'nin ortalaması 2,53 milyar TL olarak bulunmuştur. Hastanede yatan 78 hastanın ortalama hasta başına tanı harcaması 1,42 milyar TL iken, hastanede yatış başına ortalama tanı için yapılan sağlık harcaması 0,58 milyar TL, hastanede yatılan her gün başına ortalama 0,04 milyar TL olarak bulunmuştur. Tedavi için yapılan sağlık harcamaları incelendiğinde toplam 830,15 milyar TL ve hasta başına ortalama olarak 10 milyar TL bulunmuştur. HÜEH'nde tanı alan 50 hastanın tedavi giderleri ortalama 9,65 milyar TL iken, HÜEH dışında tanı konan 33 hastanın ortalaması 10,52 milyar TL bulunmuştur. Bütün hastaların tedavi harcamalarının en büyük payının tedavi ve ilaç harcamalarının oluşturduğu tespit edilmiştir. Yatan 78 hastanın ortalama hasta başına tedavi sağlık harcaması tutarı 10,14 milyar TL iken, hastanede yatış başına ortalama tedavi için yapılan sağlık harcaması 4,16 milyar TL, hastanede yatılan her gün başına ortalama 0,32 milyar TL olarak bulunmuştur. Tanı ve tedavi için yapılan sağlık harcamaları birlikte değerlendirildiğinde; 83 hastanın toplam 942,74 milyar TL ve kişi başı ortalama 11,36 milyar TL sağlık harcaması yaptığı tespit edilmiştir. Hastanede yatış başına ortalama toplam sağlık harcaması incelendiğinde 4,74 milyar TL bulunmuştur. HÜEH'nde izlenen Evre III olan 3 hastanın tedavi sağlık harcaması ortalama 11,85 milyar TL iken, evre IV olan 14 hastanın ortalaması 7,42 milyar TL'dir (Ertan, 2003).

İleri evre akciğer kanseri hastalarının tedavisinde sadece standart kemoterapinin yeterli gelmemesi, kemoterapiye ek olarak radyoterapinin, cerrahinin, immünoterapinin ve hedefe yönelik ajanların kullanılmasının maliyetleri arttırdığı düşünülmektedir. Erken evrede tespit edilip ilk aşamada cerrahi uygulanan hastalarda ortalama maliyet 30.000 dolar civarında iken, ileri evre bir akciğer kanserinin kombine uygulanan tedavisi 45.000-70.000 dolar civarındadır. ABD, Kanada ve Birleşik Krallık gibi gelişmiş ülkelerde bu maliyetin büyük bir kısmını (%40 civarında) yatış maliyetleri oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalarda birinci basamak tedaviye yanıt olmaması nedeni ile ikinci ve üçüncü basamak tedavilere gerek duyulması nedeni ile tedavi

maliyetleri oldukça artmaktadır (Göksel ve diğ., 2010).

Ramsey ve arkadaşları tarafından (2002) vinorelbine/cisplatin ile paclitaxel/cisplatin tedavilerinin KHDAK'nde ekonomik analizi yapılmıştır. Ekonomik analizde sadece kemoterapinin maliyeti değil, yaşam boyunca olan tıbbi bakım maliyetleri de analize dahil edilmiştir. Klinik ve sağkalım verileri SWOG klinik çalışmasından alınmıştır. Kaynak kullanımı ile ilgili veriler, oluşturulan bir form çerçevesinde sınırlı bir gruptan elde edilmiştir. Kansere ilgili tüm maliyetlerden sorumlu olan sağlık sigortası bakış açısı ile analiz yapılmıştır. Maliyet verileri ulusal maliyet verilerini içeren birkaç çalışmadan alınmıştır. Maliyetler arasındaki farklılıkları görmek amacı ile Student T testi uygulanmıştır. Sonuç olarak paclitaxel/cisplatin tedavisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde vinorelbine/cisplatin tedavisinden daha pahalı bulunmuştur. Vinorelbine/cisplatin alan hastalarda yaşam boyu kanserle ilgili sağlık bakım maliyeti ortalaması 40.292 dolar bulunurken, paclitaxel/carboplatin alan hastalarda 48.940 dolar olarak bulunmuştur. Maliyet farkını yaratan temel faktörün ilacın kendi fiyatı olduğu bulunmuştur.

Ramsey ve arkadaşlarının (2008) 2.523 akciğer kanseri hastası ile yaptıkları bir araştırmaya göre sadece birinci basamak kemoterapi alanlarda aylık tedavi maliyetleri 3.500-3.900 dolar arası iken bu rakam üçüncü basamak tedavi alanlarda 7.200-9.600 dolar aralığına yükselmektedir. Fox ve arkadaşları (2008) tarafından Evre IIIB ve IV hastalarda 2001-2005 yılları arasında yapılan başka bir çalışmada ise ilk basamak tedaviden sonra progresyon görülen hastalarda maliyet 31.129 dolar iken progresyon görülmeyenlerde bu rakam 18.802 dolar olarak tespit edilmiştir.

3.2. KHDAK KLİNİK ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI

Maliyet etkililik çalışması yapılabilmesi için klinik etkililik çalışmalarından gerekli etkililik verilerinin alınması gerekmektedir. Pemetrexed ve gemcitabine ilaçlarını kafa kafaya karşılaştıran klinik etkililik çalışması Scagliotti ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan JMDB çalışması olarak adlandırılan faz III çalışmasıdır. Bu çalışma KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/cisplatin tedavisini inceleyen tek kafa kafaya çalışmadır. Bu nedenle bu bölümde bu çalışma

ayrıntılı olarak incelenmektedir. Bu çalışma dışında karşılaştırılan tedavileri içeren bazı klinik etkililik çalışmaları da genel hatlarıyla ele alınmaktadır.

Scagliotti ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan Faz III çalışmasının temel amacı ileri evre KHDAK olan hastalarda pemetrexed/cisplatin kombinasyonu ile gemcitabine/cisplatin kombinasyonunun sağkalıma olan etkisini incelemektir. İkincil etkililik ölçütleri olarak ise progresyonsuz sağkalım, progresyonlu hastalığa geçme zamanı, tümör cevap oranı, tedaviye cevap süresi ve yan etki olarak belirlenmiştir. 863'ü gemcitabine/cisplatin, 862'si pemetrexed/cisplatin kolunda olmak üzere toplam 1.725 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. Pemetrexed/cisplatin kolundaki sağkalım ile gemcitabine/cisplatin kolundaki sağkalım ortancası 10,3 ay olarak eşit bulunmuştur. Pemetrexed/cisplatin kolunda bir yıllık sağkalım %43,5 bulunurken, iki yıllık sağkalım %18,9 bulunmuştur. Bu oranlar gemcitabine/cisplatin kolunda %41,9 ve %14'dür. Pemetrexed/cisplatin kolunda progresyonsuz sağkalım ortancası 4,8 ay iken, gemcitabine/cisplatin kolunda bu oran 5,1 aydır. Cevap oranına bakıldığında ise %30,6 ile pemetrexed/cisplatin kolu ile gemcitabine/cisplatin kolu (%28,2) birbirine yakın sonuçlar vermektedir ama tedaviye cevap süresine bakıldığında gemcitabine/cisplatin 5,1 ay ile pemetrexed/cisplatin kolundan (4,5 ay) daha iyi durumdadır. Ama sonuçların hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Scagliotti ve diğ., 2008).

Araştırma, nonskuamöz histolojili alt grubuna indirgendiğinde yani büyük hücreli akciğer kanseri olan hastalar ve adenokarsinom olan hastalar üzerinde yapıldığında sağkalımın pemetrexed/cisplatin kolunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı gözlemlenmiştir (Scagliotti ve diğ., 2008).

Çalışmada kemoterapiye bağlı hematolojik evre 3 ve 4 yan etkiler pemetrexed/cisplatin kolunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az görülmüştür. Pemetrexed/cisplatin kolunda nötropeni %15, anemi %6, trombositopeni %4, ateşli nötropeni %1 ve saç dökülmesi %12 görülürken, gemcitabine/cisplatin kolunda ise nötropeni %27, anemi %10, trombositopeni %13, ateşli nötropeni %4 ve saç dökülmesi %21 ile daha fazla görülmüştür. Buna karşın bulantı %7 ile pemetrexed/cisplatin kolunda gemcitabine/cisplatin koluna (%4) kıyasla daha çok görülmüştür. Hastaneye yatış sayıları ya da yatılan gün sayıları arasında iki grup arasında fark bulunmamıştır (Scagliotti ve diğ., 2008).

Sonuç olarak, pemetrexed/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/cisplatin tedavisi benzer etkililik sağlamakla birlikte pemetrexed/cisplatin tedavisinin daha az yan etkiye neden olduğu görülmüştür. Çalışmada pemetrexed/cisplatin tedavisinin daha az destek tedaviyi gerektiren bir tedavi olduğu ve gemcitabine/cisplatin koluna göre uygulamasının daha kolay olduğu belirtilmektedir (Scagliotti ve diğ., 2008).

Schiller ve arkadaşları (2002) paclitaxel/cisplatin tedavisinin gemcitabine/cisplatin, docetaxel/cisplatin ve paclitaxel/carboplatin tedavileri ile karşılaştırmasını 1.207 KHDAK hastası üzerinde gerçekleştirmiştir. Çalışmanın amacı paclitaxel/cisplatin tedavisine üstün bir tedavi olup olmadığını bulmaktır. Sonuç olarak, medyan sağkalım 7,9 ay, bir yıllık sağkalım %33, iki yıllık sağkalım %11 bulunmuştur. Tedaviye cevap oranı ve sağkalım karşılaştırılan dört tedavi alternatifini arasında önemli farklılık göstermemektedir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz süre paclitaxel/cisplatin tedavisine göre daha uzun iken, görülen yan etkiler de daha fazla bulunmuştur. Sonuç olarak, karşılaştırılan dört kemoterapi rejiminin, ileri evre KHDAK tedavisinde benzer sonuçlar verdiği vurgulanmıştır (Schiller, 2002).

Gemcitabine/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/carboplatin tedavisinin ileri evre KHDAK hastalarında tolerabilitesini karşılaştırmak üzere randomize kontrollü, çok merkezli faz III çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın ikincil amacı tedaviye cevap oranlarının ve sağkalımların karşılaştırılmasıdır. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde %44 oranında ileri evre yan etki görülürken, gemcitabine/carboplatin tedavisinde bu oran %54'dür. Gemcitabine/cisplatin kolunda cevap oranı %41, sağkalım 8,75 ay iken gemcitabine/carboplatin kolunda cevap oranı %29 ve sağkalım 7,97 aydır. Sonuç olarak, her iki tedavinin de KHDAK tedavisinde etkili olduğu ama klinik etkililik ve yan etkilerde farklılıklar olduğu görülmektedir. İleri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine/carboplatin tedavisinin gemcitabine/cisplatin tedavisine uygun olmayan hastalara verilmesi önerilmektedir (Zatloukal ve diğ., 2003).

İleri evre akciğer kanserinin ikinci basamak tedavisinde kullanılan pemetrexed ve docetaxel etken maddelerinin etkililik ve yan etkileri karşılaştıran 571 hastanın dahil edildiği faz III çalışmada ise pemetrexed ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalım 8,3 ay iken docetaxel ile tedavi edilen hastalarda medyan sağkalım 7,9 ay olarak bulunmuştur. Cevap oranı ise pemetrexed kolunda %9,1 iken docetaxel kolunda %8,8

bulunmuştur. Medyan progresyonsuz sağkalım her iki kolda da 2,9 ay olarak bulunurken, medyan sağkalım pemetrexed için 8,3 ay, docetaxel için 7,9 ay bulunmuştur ama farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bir yıllık sağkalım her iki kol için de %29,7'dir. Pemetrexed ile karşılaştırıldığı zaman docetaxelde evre 3 ve 4 yan etkiler istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görülmüştür. Sonuç olarak pemetrexed klinik olarak docetaxel ile benzer etkililik sonuçlarına sahip olmakla birlikte, önemli derecede az yan etki profili ile KHDAK ikinci basamak tedavide tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir (Hanna ve diğ., 2004).

KHDAK histolojisine göre karşılaştırma yapan bir çalışmada, pemetrexed temelli tedavinin nonskuamöz hastalarda daha uzun sağkalım sağladığı, skuamöz hastalarda ise daha az sağkalım sağladığı görülmüştür. Ayrıca pemetrexedin etkililiği hastalığın histolojisine göre değişirken, docetaxel veya gemcitabine tedavilerinde böyle bir farklılık görülmemektedir (Scagliotti ve diğ., 2009).

Pemetrexed/carboplatin tedavisi ile gemcitabine/carboplatin tedavilerini ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde karşılaştıran faz III çalışmaya 436 hasta dahil edilmiştir. Çalışmanın birincil çıktısı sağlığa ayarlı yaşam yılı iken, ikincil çıktıları sağkalım ve yan etkidir. Sonuç olarak karşılaştırılan tedaviler arasında sağlığa bağlı yaşam kalitesi ve sağkalımlar arasında fark bulunmazken, pemetrexed/carboplatin tedavisinin daha az hematolojik yan etkiye neden olduğu ve daha az destek bakımı gerektirdiği bulunmuştur (Gronberg ve diğ., 2009).

2013 yılında yayınlanmış faz II çalışması sonuçlarına göre pemetrexed/cisplatin tedavisi, ileri evre KHDAK olan Çinli hastalarda gemcitabine/cisplatin tedavisi ile karşılaştırıldığında daha iyi tolere edilirken benzer sağkalım sonuçları göstermektedir. Çinli hastalarda pemetrexed/cisplatin tedavisinde sağkalım 15,3 ay iken gemcitabine/cisplatin tedavisinde sağkalım 16,9 aydır ama fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Pemetrexed/cisplatin tedavisi alan hastalarda daha az ileri evre yan etki görülmüştür. Meta analiz çalışması da platin bazlı pemetrexed tedavisinin ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde özellikle kadın hastalar ve nonskuamöz histolojili hastalarda kullanılmasını önermektedir (Zhang ve diğ., 2013).

İleri evre KHDAK tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ilgili klinik etkililik çalışmaları genel olarak değerlendirilecek olursa;

- Platin bazlı (cisplatin veya carboplatin) kemoterapiler en iyi destek bakım ile karşılaştırıldığı zaman sağkalımı uzatmakta, semptom kontrolünü arttırmakta ve daha iyi yaşam kalitesi sağlamaktadır.
- Cisplatin veya carboplatin etken maddeleri paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, etoposide, vinblastine, vinorelbine ve pemetrexed etken maddeleri ile kombine edildiğinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.
- Yeni jenerasyon ilaçların platin bazlı kombinasyonları ile tedaviye cevap oranı %25-%35, progresyona kadar geçen süre 4-6 ay, medyan sağkalım 8-10 ay, bir yıllık sağkalım %30-%40 aralıklarında görülmektedir.
- Herhangi bir platin bazlı yeni jenerasyon ilacın diğerlerine göre üstünlüğü net olarak bulunmamıştır.
- En iyi destek bakım ile karşılaştırıldığında cisplatin bazlı kombinasyonların ileri evre KHDAK tedavisinde üstün olduğu görülmektedir.
- Üçlü ilaç kombinasyonları tedaviye cevap oranını arttırmasına rağmen sağkalımı arttırmadığı için ikili ilaç kombinasyonları tercih edilmektedir
- İleri evre KHDAK histolojisi hangi ilacın seçileceği konusunda önemli bir faktördür.
- Gemcitabine/cisplatin ile karşılaştırıldığında pemetrexed/cisplatin nonskuamöz histolojili hasta grubunda daha fazla etkilidir ve daha az yan etki göstermektedir.
- Pemetrexed/cisplatin ile karşılaştırıldığında gemcitabine/cisplatin skuamöz histolojili hasta grubunda daha etkilidir (Ettinger ve diğ., 2012).

3.3. KHDAK MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI

Bu bölümde KHDAK ile ilgili yapılmış olan maliyet etkililik çalışmalarından bazıları 1997 yılından 2012 yılına doğru genel hatları ile incelenecek; yöntemleri, sonuçları, uygulamalarındaki farklılıklardan bahsedilecektir.

Evans (1997), ileri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine etken maddesinin en iyi destek bakıma göre maliyet etkililiğini Kanada sağlık sisteminde ödeyici bakış açısından hesaplamıştır. Klinik etkililik verisi olarak sağkalım verilerini randomize klinik çalışmadan alan Evans, maliyetleri de Kanada'da yapılan bir maliyet

çalışmasından almıştır. Sağkalım kazançlarının %25 veya %50 daha az olduğunu varsayacak şekilde duyarlılık analizi yapmıştır. En iyi destek bakım ile karşılaştırıldığında kazanılan yaşam yılı başına maliyet 632\$ ile 9.285\$ arasında bulunmuştur ve Kanada sağlık sisteminde gemcitabine ileri evre KHDAK tedavisinde maliyet etkili olarak değerlendirilmiştir.

Bertholot ve arkadaşları (2000) tarafından yedi kemoterapi rejimi (vindesine/cisplatin, etoposide/cisplatin, vinblastine/cisplatin, vinorelbine/cisplatin, paclitaxel/cisplatin, gemcitabine, vinorelbine) en iyi destek bakım ile karşılaştırılmış, farklı eşik değerlerinde farklı ilaçların maliyet etkili olduğu bulunmuştur. Klinik veriler randomize kontrollü çalışmalardan alınmıştır. Maliyet verileri ise daha önce yapılmış maliyet çalışmalarına dayandırılmıştır. Etkililik verileri için ise KHDAK hastalarını tedavi eden hekimlerden uzman görüşü alınmıştır. Her bir rejimin maliyet ve sağkalımları birleştirildikten sonra maliyet etkililik lig tablosu geliştirilmiştir. Daha önce yayınlanan meta analizlerde en iyi destek tedaviye karşı kemoterapinin üstünlüğü gösterildikten sonra kemoterapi ile en iyi destek bakım ile karşılaştırması ve üstün bulması bu çalışmaya yapılan eleştirilerdendir.

Clegg ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmanın amacı, akciğer kanseri hastaları için kullanılan paclitaxel, docetaxel, gemcitabine ve vinorelbine etken maddelerini içeren yeni jenerasyon ilaçların klinik ve maliyet etkililik kanıtlarını gözden geçirmektir. Çalışmada, 11 elektronik veri tabanından tespit edilen randomize kontrollü klinik çalışmaların sistematik incelemesi yapılmıştır. Maliyet etkililik, kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyet olarak gösterilmiş ve en iyi alternatif tedavi ile karşılaştırmalar yapılmıştır. Klinik etkililik, medyan sağkalım, 1 ve 2 yıllık sağkalım ve yaşam kalitesindeki farklılıklar gibi farklı parametrelerin karşılaştırılması ile değerlendirilmiştir. Çıktı ölçümleri sağkalım, yaşam kalitesi ve yan etkiler ile yapılmıştır. Yeni ilaçların klinik faydalarının rölatif olarak küçük olmasına rağmen akciğer kanseri olan hastalara faydası dikkate değer ve maliyet etkili olarak bulunmuştur. Gemcitabine, paclitaxel ve vinorelbine birinci basamak tedavi olarak ve docetaxel ikinci basamak tedavi olarak KHDAK için en iyi destek bakıma ve eski kemoterapi ajanlarına göre daha faydalıdır ve en iyi destek bakım ve bazı kemoterapi ajanları ile karşılaştırıldığında hastanın sağkalımını 2 ay ile 4 ay arasında arttırmaktadır. Kurgulanan senaryo çerçevesinde en iyi destek bakıma karşı en düşük ilave maliyet

etkiliğe sahip olan rejimlerin vinorelbine, vinorelbine/cisplatin ve gemcitabine olduğu bulunmuştur. Bu rejimler maliyet etkililiğini farklı varsayımlar altında da sürdürmeye devam etmiştir. Aynı sayıda kür ve kür uzunluğu uygulandığında gemcitabine ve vinorelbine rejimleri aynı seviyede maliyet etkililik göstermiştir. Varsayımlar altında gemcitabine/cisplatin ve paclitaxel/cisplatin rejimlerinin en iyi destek bakım ile karşılaştırıldığında makul ölçüde maliyet etkili olduğu bulunmuştur. Paclitaxel ve docetaxel, en iyi destek bakım ile karşılaştırıldığında rölatif olarak pahalıdır. Docetaxel, en iyi destek bakıma karşı küçük sağkalım kazancı sağladığı için ikinci basamak tedavide pahalıdır ama çok az sayıda hastaya uygulanmaktadır. Sonuç olarak, docetaxel, gemcitabine, paclitaxel ve vinorelbine etken maddelerinin klinik faydası rölatif olarak küçük olmasına rağmen maliyet etkili olarak bulunmuştur.

Lees ve arkadaşları (2002) ileri evre KHDAK tedavisinde tek olarak ve cisplatin kombinasyonu ile gemcitabine içeren tedavilerin ekonomik değerlendirmesini yapmışlardır. Bu çalışmada gemcitabine ile en iyi destek bakım karşılaştırılmış, gemcitabine/cisplatin ile o dönemdeki standart tedaviler ve yeni jenerasyon ilaçlar karşılaştırılmıştır. Çalışma İngiltere ulusal sağlık sistemi bakış açısı ile yapılmış ve çalışmaya sadece direkt maliyetler dahil edilmiştir. Gemcitabine/en iyi destek bakım ile sadece en iyi destek bakım karşılaştırıldığında 5.228 dolar kazanılan progresyonsuz yaşam yılı başına ilave maliyet bulunmuştur. Yeni jenerasyon ilaçlar ile karşılaştırıldığında kimi ile benzer etkililik gösterirken, kiminden daha iyi sonuçlar göstermekle birlikte maliyet açısından hepsinden üstün bulunmuştur. Duyarlılık analizi, anahtar parametrelerdeki değişimlere karşı sonuçların güçlü olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak, sadece gemcitabine kullanımı ya da gemcitabine/cisplatin kullanımı en iyi destek bakım, standart tedavi ve yeni jenerasyon ilaçlar ile karşılaştırıldığında maliyet etkili olarak değerlendirilmiştir.

Chouaid ve arkadaşları (2004) akciğer kanserinin tüm evrelerinin ve türlerinin yaşam boyu maliyetini tahmin etmeye yönelik bir model tasarlamıştır. Markov modelinde 3 aylık döngüler kullanmış ve hastayı teşhisten sonra 18 ay gözlemlemişlerdir. Markov modelinde kullanılan sağlık durumlarına ve geçiş olasılıklarına 428 hastanın yaklaşık bir yıllık izlenmesi sonucunda ulaşılmıştır. Analiz, ödeyici bakış açısı ile yapılmış ve analize sadece direkt maliyetler dahil edilmiştir. Maliyetler, Fransız sağlık bakım sisteminden elde edilmiştir. Kemoterapi ilaç maliyeti, palyatif bakım ilaç maliyeti,

tedavi edilen hasta yüzdesi üzerinde değişiklikler yapılarak tek yönlü duyarlılık analizi yapılmıştır. 18 aylık ortalama maliyet KHDAK’nde 20.691 dolar iken küçük hücreli akciğer kanserinde 31.833 dolardır. Çalışmada KHDAK’nde hangi ilaç tedavisinin daha maliyet etkili olduğu belirtilmemiştir. KHDAK’nde birinci basamak tedavi maliyeti ortalama maliyetin %33,8’ini oluştururken, KHAK’nde %74,6’sini oluşturmaktadır. Bu çalışma Fransa’da akciğer kanserinin farklı evrelerinin maliyetleri ve akciğer kanserinin ekonomik değerlendirmesinde Markov modelin uygulanması hakkında ayrıntılı bilgi sağlanmıştır.

Uyl-de Groot ve arkadaşları (2005) tarafından yapılan çalışmada evre IIIB ve evre IV KHDAK olan hastalarda yeni tedavilerin maliyet etkililiğini değerlendirmek için Markov zincir modeli geliştirilmiştir. Gemcitabine/cisplatin ile yapılan tedavi standart tedavi olarak kabul edilmiştir. Tümör cevabı DSÖ’nün tavsiyelerine göre tanımlanmıştır. Tam cevap, negatif histoloji veya fiberoptik bronkoskopi biyopsilerinin tekrarı ile bütün lezyonların tamamen kaybolmasıdır. Kısmi cevap, lezyonların çapında %50 veya daha fazla azalma olma durumu olarak tanımlanmıştır. Hastalığın progresyonsuz durumda olması, %50’den daha az azalma veya %25’den daha az artış olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın progresyon durumunda olması ise %25’e eşit veya daha fazla artış veya yeni lezyonların çıkması olarak tanımlanmaktadır. Hastalar bir durumdan diğerine geçebilmektedirler. Geçiş olasılıkları ile ilgili ölçümler literatürdeki sağkalım ve nüksetme olmayan sağkalım verileri ile hesaplanmıştır. Maliyet analizi ve etkililik hesaplamaları için, yayınlanmış veriler ve uzman paneli kullanılmıştır. Bu çalışmada gemcitabine/cisplatin tedavisinin maliyet etkililiği incelenmiş ve diğer alternatif ilaçlar ile karşılaştırması yapılmıştır. Çalışmanın çıktı ölçümleri modeldeki her bir döngü için kümülatif maliyet, her evre başına hasta sağkalımı ve İMEO’dur. Kaliteli yaşama ayarlanmış ilave maliyet etkililik oranı bulunmuştur. Toplum bakış açısı göz önüne alınmıştır. Çalışma direkt tıbbi maliyetlere odaklanmıştır. Hastalığın ciddiyeti ve hastalığın teşhis edildiği yaşın yüksek medyanı göz önüne alınarak üretim kaybindan kaynaklanan maliyetler gibi indirekt maliyetler göz ardı edilmiştir. Analiz, kaynak kullanımı ve birim fiyatları içeren iki bölümden oluşmaktadır. Kaynak kullanımı hastaneye yatırılan gün sayısını, ayakta doktor ziyaretlerini, günlük tedavileri, laboratuvar testlerini, tıbbi süreçleri, ilaçları, radyoterapiyi, kan ürünlerini ve terminal bakımı kapsamaktadır. Birim fiyatlar, kendi enstitülerinde yapılan çalışmalara ve benzer

kaynak kullanımı olan çalışmalara dayandırılmaktadır. İlaç birim maliyetleri, ülkenin belirlediği ilaç fiyat pusulasından, laboratuvar, röntgen, BT gibi testlerin birim maliyetleri ülkenin belirlediği tedavi pusulasından elde edilmiştir. Bu analizde 2002 yılı fiyatları ve tarifeleri kullanılmıştır. Literatür ve uzman görüşüne dayalı olarak yan etki maliyetlerini de içeren bir tedavi döngüsünün maliyeti 3.030 dolar olarak bulunmuştur. Gemcitabine/cisplatin alan hastaların 6 aylık sağkalım yüzdesi %70,5, 1 yıllık sağkalım yüzdesi %38,7 ve 2 yıllık sağkalım yüzdesi %10,1 olarak bulunmuştur. Kazanılan yaşam yılı 0,0456 yıl yani iki haftadan biraz fazladır. Alternatiflerle karşılaştırıldığı zaman duyarlılık analizi yapıldığında bile gemcitabine/cisplatin tedavisi dominant olarak maliyet etkili bulunmuştur (Uyl-de Groot ve diğ, 2005).

Toschi ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan literatüre dayalı maliyet etkililik çalışmasında gemcitabine etken maddesi hem tek ajan olarak, hem de cisplatin kombinasyonu ile KHDAK, meme kanseri, rahim kanseri, pankreas kanserinde incelenmiştir. İncelenen maliyet etkililik çalışmalarında farklı ulusal sağlık hizmeti bakış açılarına göre gemcitabine/cisplatin kombinasyonu KHDAK tedavisinde maliyet etkili bulunmuştur (Toschi ve diğ, 2007).

Klein ve arkadaşları (2009) tarafından yapılan çalışmada özellikle nonskuamöz hücreli olan ileri evre KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkililiği gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin ve paclitaxel/bevacizumab/carboplatin tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada pemetrexed/cisplatin tedavisinin 2 yıllık etkisini diğer üç tedavi yöntemi ile karşılaştıran Markov modeli geliştirilmiştir. Çalışma, İngiltere ödeme kurumu bakış açısından yapılmıştır. Histolojik tip göz önüne alınmadan birinci basamak ileri evre KHDAK tedavisine pemetrexed/cisplatin tedavisinin gemcitabine/cisplatin tedavisine karşı kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyeti 104.577 dolar iken, paclitaxel/cisplatin tedavisine karşı kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyeti 231.291 dolardır. Nonskuamöz histolojili hasta grubu incelendiğinde pemetrexed/cisplatin tedavisini gemcitabine/cisplatin tedavisine karşı kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyeti 83.537 dolar iken, paclitaxel/cisplatin tedavisine karşı kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyeti 178.613 dolar olarak bulunmuştur. Paclitaxel/bevacizumab/ cisplatin tedavisi ile karşılaştırıldığında pemetrexed/cisplatin tedavisinin kazanılan yaşam yılı başına ilave maliyeti 300.000 dolardan fazla bulunmuştur. Sonuç olarak ilaç firması tarafından

yaptırıldığı düşünölen bu çalışmada pemetrexed/cisplatin tedavisi özellikle nonskuamöz olan ileri evre KHDÖK hastalarında maliyet etkili olarak değerdendirilmiştir.

Pemetrexed/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/cisplatin tedavisinin maliyet etkililiğı NICE'in 2010 yılında yayınladığı çalışmada yapılmıştır. Bu çalışmada gemcitabine/carboplatin ve docetaxel/cisplatin diğerd karşılaştırılan etken maddelerdir. Çalışmada üretici firmanın sunduğı maliyet etkililik çalışması incelenmiştir. Bu çalışmada altı yıllık bir Markov modeli geliştirilmiştir. Etkililik verileri bir önceki bölümde anlatılan Scagliotti ve arkadaşlarının (2008) yaptığı faz III çalışmasından alınmıştır. Tedavinin etkileri sağkalım, progresyonsuz sağkalım, tedaviye cevap oranı, yan etki ve sağlığı ayarlanmış yaşam kalitesi olarak değerdendirilmiştir. Markov modelinde hastalara maksimum dört kür kemoterapi uygulanmıştır. Üç kür pemetrexed/cisplatin tedavisi alıp tedaviye cevap veren hastalara dördüncü kür tedavinin verilmesi tedaviye devam kuralını oluşturmaktadır. Pemetrexed/cisplatin ile gemcitabine/cisplatin tedavilerini karşılaştıran nonskuamöz olan nüfusta yapılan araştırma 1.364 pound ilave maliyet ve 0,041 ilave kalite ayarlı yaşam yılı ile sonuçlanmıştır. Tedaviye devam kuralı devreye sokulmadan gemcitabine/cisplatin ile pemetrexed/cisplatin karşılaştırıldığı zaman İMEÖ kazanılan QALY başına 33.065 pound olarak bulunmuştur. Tedaviye devam kuralı devreye sokularak yapılan hesaplamalarda ilave maliyet 1.252 pounda düşmüş, ilave QALY aynı kalmış ve İMEÖ kazanılan QALY başına 25.967 pound olarak hesaplanmıştır. Tedaviye devam kuralı göz önüne alınarak histolojiye göre pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavileri karşılaştırıldığında adenokarsinom grubunda kazanılan QALY başına 18.442 pound İMEÖ hesaplanırken, büyük hücreli karsinomda 8.056 pound olarak hesaplanmaktadır. NICE'a sunulan maliyet etkililik çalışmalarını inceleyip NICE'a önerilerde bulunan ERG (Evidence Review Group) gruba göre ise kemoterapi kür sayısının 6 olarak alınması gerekmektedir. Bu durumda yapılan nonskuamöz hastalarda pemetrexed/cisplatin ile gemcitabine/cisplatin karşılaştırıldığı zaman kazanılan QALY başına İMEÖ 28.241 pound olarak bulunmuştur. Bu rakam adenokarsinom ve büyük hücreli hastalarda 23.598 pound olarak bulunmuştur. Hem üretici firmanın raporlarını hem de ERG raporunu inceleyen NICE değerdendirme kuruluna göre KHDÖK hastalarının düşük sağkalım oranları göz önüne alındığında pemetrexed/cisplatin tedavisinin adenokarsinom ve büyük hücreli karsinom olan hastalarda sağkalımı

arttırması ve faz III çalışmalarda gösterilen düşük yan etkileri sonucunda gemcitabine/cisplatin tedavisi ile karşılaştırıldığında klinik olarak etkili olduğu sonucuna varılmıştır. NICE değerlendirme kuruluna göre alınan kemoterapinin altı kür olması durumunda kazanılan QALY başına İMEO'nun 30.000 poundun altında olması ve alınan kemoterapinin dört kür olması durumunda kazanılan QALY başına İMEO'nun 20.000 ile 30.000 pound arasında olması ve nonskuamöz KHDAK için 17.000 ile 25.000 pound arasında olması nedenleri ile pemetrexed/cisplatin tedavisi maliyet etkili olarak bulunmuştur. Komite ayrıca gemcitabine tedavisinin jeneriklerinin ortaya çıkması ile gemcitabine fiyatlarında oluşacak azalmalar karşısında pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkililiğini uzun süreli koruyamayabileceğini de belirtmiştir (NICE, 2010).

Bonger ve arkadaşları (2012) tarafından literatüre dayalı olarak yapılan çalışmada docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine ve pemetrexed tedavileri ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde, erlotinib ve gefitinib ikinci basamak ileri evre KHDAK tedavisinde karşılaştırılmıştır. İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde her ne kadar pemetrexed/cisplatin tedavisi nonskuamöz hastalarda daha iyi olsa da gemcitabine/cisplatin tedavisi maliyet etkili olarak bulunurken, ikinci basamak tedavide ise erlotinib maliyet etkili olarak bulunmuştur.

4. BÖLÜM

TÜRKİYE’DE İLERİ EVRE KHD AK TEDAVİSİNDE PEMETREXED VE GEMCİTABİNE TEDAVİLERİNİN MALİYET ETKİLİLİK ÇALIŞMASI

4.1. ÇALIŞMANIN AMACI

Pemetrexed/cisplatin tedavisi özellikle tümör histolojisinin adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom olduğu durumlarda ileri evre KHD AK birinci basamak tedavisinde bir alternatif olarak tavsiye edilmektedir. Pemetrexed/cisplatin, ileri evre KHD AK birinci basamak tedavisi için henüz geri ödeme listesinde yer almamakla birlikte, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’nun yayınladığı endikasyon dışı ilaç listesinde nonskuamöz metastatik akciğer kanserlerinin birinci basamak tedavisinde platinle kombine olarak ve taksan kullanımı kontrendike olan hastaların kurtarma tedavisinde kullanılması şeklinde yer alarak Kasım 2012’den beri bazı durumlarda geri ödenebilmektedir.

Pemetrexed/cisplatin tedavisinin ileri evre akciğer kanserinin birinci basamak tedavisi için geri ödeme listesine girmeye çalışması gerekçesi ile pemetrexed ve gemcitabine etken maddelerinin maliyet etkililik çalışmasının yapılmasına karar verilmiştir. Karşılaştırılan etken madde olarak gemcitabine/cisplatin seçilmesinin sebebi, bu etken maddenin ileri evre KHD AK tedavisinin pazar payının yaklaşık %80’ini oluşturmasıdır. Böylelikle çalışmanın, güncel ve Sosyal Güvenlik Kurumu’nun işine yarayacak bilgiler sunacağı düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasıyla, ileri evre KHD AK birinci basamak tedavisinde kullanılan pemetrexed ve gemcitabine etken maddesini içeren kemoterapi ilaçlarının maliyet etkililiğini belirlemek amaçlanmıştır. Bu amacı gerçekleştirmek için aşağıdaki temel hipotez test edilecektir.

“Türkiye’de ileri evre KHD AK birinci basamak tedavisinde kullanılan pemetrexed/cisplatin tedavisinin QALY başına maliyeti gemcitabine/cisplatin tedavisine göre maliyet etkilidir.”

4.2. ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Bu tez kapsamında, ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde kullanılan pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerinin maliyet etkililiğinin karşılaştırılması amacıyla maliyet fayda analizi yapılmış ve geri ödeme kararlarındaki etkilerini incelemek açısından bu ilaçların bütçe üzerindeki etkisi de incelenmiştir.

Genel hatları ile özetlenecek olursa çalışmanın başlangıcından sonuna kadar geçen sürede şu aşamalar izlenmiştir:

A. Maliyet Boyutu

1. Uzman panelinde kullanılan veri toplama aracının geliştirilmesi
2. Kritik uzmanların görüşlerine dayalı olarak veri toplama aracının revize edilmesi
3. Tüm uzmanlara veri toplama aracının uygulanması
4. Toplanan veriler için veri tabanı geliştirilmesi
5. Veri girişi
6. Progresyonsuz ve progresyon durumunda olan pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerini alan hastaların kullandıkları sağlık kaynakları (ilaç, tetkik, radyoloji vb.), kullanım miktarları ve kullanım yüzdelerinin belirlenmesi
7. Tespit edilen sağlık kaynakları için SUT ve Sağlık Bakanlığı İlaç Fiyat Listesi'nden birim fiyatlarının çıkarılması
8. Progresyonsuz ve progresyonlu durumlar için pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavileri için maliyetlerin belirlenmesi

B. Etkililik Boyutu

1. Pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin alan hastaların yaşam kalitesini ölçmek için EQ-5D uygulaması
2. Her hastanın EQ-5D skorlarına dayalı olarak yaşam kalitesi katsayısının belirlenmesi
3. Progresyonsuz ve progresyonlu durumlar için yaşam kalitesi ortalamalarının hesaplanması
4. Yaşam kalitesi ortalamasının yaşam yılları ile çarpılarak kalite ayarlı yaşam yılının bulunması

5. İndirgeme yapılması
6. Hasta başına toplam QALY'nin hesaplanması

C. Maliyet Etkililik Analizi Boyutu

1. Markov modelde kullanılan geçiş olasılıklarının literatürden bulunması
2. Belirlenen olasılıklara göre Markov kohortun çalıştırılması
3. Yaşam süresi boyunca her bir döngüdeki toplam maliyetin bulunması
4. Bulunan maliyetler ve etkililik için birinci yıl dışındaki yıllar için indirgeme uygulanması
5. Her iki alternatif tedavi için toplam yaşam boyu maliyet hesaplanması
6. Her bir tedavinin ilave QALY başına ilave maliyetini gösteren İMEO'nun hesaplanması
7. Eşik değer ile karşılaştırılarak tedavinin kabul edilebilir sınırlar içinde yer alıp almadığının değerlendirilmesi
8. Kritik değişkenler belirlenerek duyarlılık analizinin yapılması
9. Yapılan duyarlılık analizi sonucuna göre tekrar ilave QALY başına ilave maliyetin hesaplanması
10. Bütçe etki analizinin yapılması

Yukarıda genel hatları ile anlatılmış olan maliyet etkililik hesaplama süreci daha ayrıntılı olarak incelendiğinde öncelikle; ileri evre KHD AK tedavisinde kullanılan pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerinin maliyetlerini hesaplamak amacıyla literatüre dayalı olarak veri toplama aracı geliştirilmiştir. Geliştirilen bu veri toplama aracı iki tıbbi onkoloji uzmanından alınan görüşler doğrultusunda revize edilmiştir. Modelin maliyet girdilerinin Türkiye'deki klinik uygulamayı yansıtması amacıyla medikal onkoloji uzmanlarından oluşan uzman paneli ile ileri evre KHD AK tedavisine ilişkin görüşmeler yapılmıştır. Uzman görüşleri için Ankara'daki 10 farklı referans hastanesinde çalışma alanı akciğer kanseri olan 12 medikal onkoloji uzmanına başvurulmuş ve 6 referans hastanesinden 8 medikal onkoloji uzmanı ile görüşmeler yapılmıştır. Farklı hastanelerde görev yapmakta olan kişiler tercih edilerek farklı klinik uygulamalar göz önüne alınmaya çalışılmıştır. Yapılan görüşmeler Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo 6: Görüşme Yapılan Uzman Paneli

Çalışılan Kurum	Çalışmaya Katılma
Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi	Kabul
Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi	Kabul
Gülhane Askeri Tıp Akademisi	Kabul
S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Kabul
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi	Kabul
Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Kabul
Fatih Üniversitesi Hastanesi	Red
Başkent Üniversitesi Hastanesi	Red
Gazi Üniversitesi Hastanesi	Red
Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesi	Red

Çalışma kapsamında hasta yatış oranları, yatış süresi, poliklinik başvuruları, kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçlar, radyoterapi, konsültasyon, hastalığın tedavisinde ve takibinde kullanılan tetkikler ve yan etkilerin tedavisi gibi kaynak kullanım verileri ve sıklıkları ile ilgili soruları içeren veri toplama aracı oluşturulmuş ve uzman panelinden EK 1’de gösterilen anketi doldurmaları istenmiştir.

Oluşturulan veri toplama aracına göre veri tabanı geliştirilmiş ve uzman panelinden gelen veriler, veri tabanına aktarılmıştır.

Uzman görüşlerine dayalı olarak ileri evre KHDAK olan pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavisi alan progresyonsuz ve progresyonlu durumda olan hastaların kullandıkları sağlık kaynakları (ilaç, tetkik, radyoloji vb.), kullanım miktarları ve kullanım yüzdeleri hesaplanmıştır. Hesaplanan kullanım miktarları ve yüzdeleri birim fiyatlar ile çarpılarak, ileri evre KHDAK’nde pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerinin progresyonsuz ve progresyonlu durumları için maliyetleri hesaplanmıştır.

Tedavi maliyetleri hesaplanırken, kemoterapi ilaç maliyetleri, kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyetleri, radyoterapi maliyeti, tedavi ve takip süresince yapılan tetkik maliyeti, takip süresince kullanılan ilaç maliyetleri, konsültasyon, yan etkilerin maliyeti ve poliklinik başvurusu, hastanede yatış, rapor ve kemoterapi uygulama gibi tüm

doğrudan tıbbi maliyetler modele dahil edilirken, personel, kira, tıbbi malzeme ve genel giderler maliyet hesaplamasına dahil edilmemiştir. Yapılan çalışma, 24 Nisan 2010 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği'ne dayalı olarak yapılan bir maliyet çalışmasıdır.

Modelde kullanılan sağlık kaynaklarının birim fiyatları, Sağlık Bakanlığı İlaç Fiyat Listesi ve Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği'nden elde edilmiştir. İlaç fiyat listelerinden alınan ilaç fiyatları, perakende satış fiyatı kullanılarak modele dahil edilmiştir. Tetkik, radyoterapi, poliklinik başvuru ve hastane yatışları için 24 Nisan 2010 tarihli Sağlık Uygulama Tebliği EK-8 kullanılmıştır.

İlaç maliyetleri, uzman görüşleri ile belirtilen dozlara ve kullanım sürelerine göre hesaplanmıştır. Kemoterapi ilaçlarının dozu $1,7 \text{ m}^2$ vücut yüzey alanına göre hesaplanmıştır. İlaç maliyetleri hesaplanırken iki ayrı yöntem izlenmiştir. İlk olarak, kullanılan ilaç olarak etken madde belirtilmiş ise o etken madde altında yer alan tüm ilaçların adı, miligramı(mg)/mikrogramı(mcg), tablet sayısı ve fiyatları çıkartılmıştır. Her bir ilaç için mg/mcg ile tablet sayısı çarpılarak kutu içinde bulunan toplam mg hesaplanmıştır. İlacın perakende satış fiyatı, kutu içindeki toplam miligrama/mikrograma bölünerek 1 mg/mcg fiyatına ulaşılmıştır. Bu hesaplama etken madde altında yer alan tüm ilaçlar için hesaplandıktan sonra o etken maddenin ortalama mg/mcg fiyatına ulaşılmıştır. Hesaplanan ortalama mg/mcg fiyatı ile ilacın önerilen dozu, kullanım süresi ve kullanan hasta yüzdesi çarpılarak o ilacın toplam maliyetine ulaşılmıştır. İlaç maliyetleri hesaplanırken izlenen ikinci yol ise uzmanlar tarafından etken madde adı yerine doğrudan kullanılan ilacın adının verilmesidir. Bu durumda maliyet hesaplanırken adı belirtilen ilacın fiyatı esas alınmış ancak tablolarda ilaç marka adı vermemek için etken maddelerin yanına * işareti konulmuştur.

Modelde kullanılacak etkililik verileri hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ölçümüne dayandırılmıştır. Hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmek için EQ-5D anketi kullanılmıştır. EuroQoL olarak da anılan EQ-5D anketi EK 2'de gösterilmektedir. EQ-5D anketi, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini ölçmede kullanılan uluslararası bir jenerik araçtır (Berger ve diğ., 2003). Anketin Türkçe versiyonu anketi oluşturan grup tarafından hazırlanmıştır. EQ-5D anketinde yanıtlayıcının, hareketlilik, kişisel bakım, olağan aktiviteler, ağrı/rahatsızlık ve endişe/depresyon olmak üzere beş boyuta ilişkin sorulara verdikleri cevaplarla kendi sağlık durumunu tanımlaması istenmektedir. Her

boyutta yanıtlayıcının seçebileceği beş cevap bulunmaktadır. Sorular cevaplanırken, en iyi durum 1, en kötü durum ise 5 ile ifade edilmektedir. Örneğin hastanın, yürüyerek dolaşırken çok az güçlük yaşıyorum demesi 2 ile ifade edilirken, kendi kendime yıkanırken ve giyinirken orta derecede güçlük çekiyorum demesi 3 ile ifade edilmektedir. Aynı hasta günlük işlerimi yaparken orta derecede güçlük yaşıyorum dediğinde 3, şiddetli ağrı veya rahatsızlığı olduğunu belirttiğinde 4, aşırı derecede endişeliyim veya moralim çok bozuk dediğinde ise 5'i işaretlemektedir. Tüm bu durumlar bir arada incelendiğinde kişinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesini tanımlayan 23345'in 0'ın ölümü 1'in ise mükemmel sağlığı temsil ettiği bir ölçekteki karşılığı 0,043'dür. Bu rakam 1'e yaklaştıkça hastanın sağlıkla ilgili yaşam kalitesi artmaktadır.

Bu çalışma kapsamında kullanılan etkililik verileri, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi'ne başvuran ileri evre KHDAK olan hastalardan pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavisi alanlara EQ-5D anketi sonucunda elde edilen yaşam kalitesi verileridir. Çalışma 31 Aralık 2012 - 1 Mart 2013 tarihleri arasında toplam 66 ileri evre KHDAK hastasına telefon ile EQ-5D yaşam kalitesi anketinin doldurulması ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın etik izni için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve EK 3'de sunulan izin alınmıştır.

İleri evre KHDAK hastalarına EQ-5D uygulandıktan sonra her bir hastanın sağlık durumunu tanımlayan katsayılar, Türkiye için üretilmemiş olduğundan zorunlu olarak bu konuda katsayıları üretilmiş olan ülkelerin değerleri kullanılmıştır. Bu doğrultuda önce Hollanda'nın daha sonra duyarlılık analizinde İngiltere'nin katsayılarına göre hesaplamalar yapılmıştır. Daha sonra progresyonsuz ve progresyonlu hastalar için yaşam kalitesi ortalaması her iki tedavi yöntemi için hesaplanmıştır. Bulunan yaşam kalitesi katsayıları Markov modeldeki her bir döngüdeki yaşam yılları ile çarpılarak o döngünün kalite ayarlı yaşam yılı hesaplanmıştır. Kalite ayarlı yaşam yıllarına ilk yıl dışındaki yıllar için indirgeme uygulandıktan sonra yaşam boyu süre olan 72 ay sonundaki QALY'ye ulaşılmıştır.

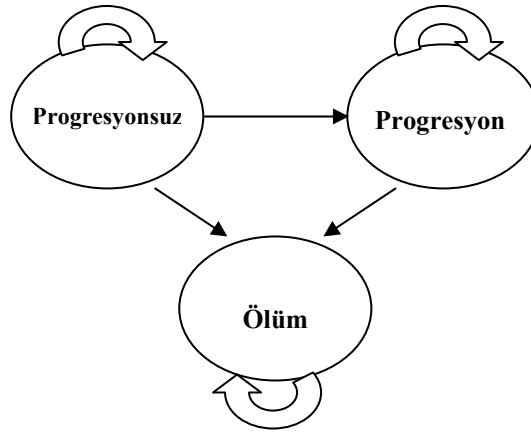
Maliyet ve etkililik ile ilgili çalışmalar yapıldıktan sonra maliyet etkililik oranının bulunması için Markov model oluşturulmuştur. Markov model hipotetik 1.000 hastanın

yaşam boyu, belirlenen sağlık durumları arasındaki geçişini göstermektedir. Markov modelin işletilebilmesi için literatürden geçiş olasılıkları bulunmuştur. Bu olasılıklara göre Markov modeli çalıştırıldığında ileri evre KHDAK hastalarının yaşam süresinin 72 ay olduğu bulunmuştur. Yaşam süresi boyunca her bir ay için toplam maliyet hesaplanmıştır. Maliyetlere ilk yıl dışındaki 5 yıl için %3 indirgeme uygulanmıştır. İndirgeme uygulandıktan sonra pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavilerinin kişi başı yaşam boyu toplam maliyetlerine ulaşılmıştır. Daha sonra ilave kalite ayarlı yaşam yılı başına ilave maliyet olan İMEO hesaplanmış ve eşik değer ile karşılaştırılarak tedavinin kabul edilebilir sınırlar içinde yer alıp almadığı değerlendirilmiştir. Kritik değişkenlerin sonuç üzerindeki etkisini değerlendirmek için duyarlılık analizi yapılmıştır. Son olarak ise her iki alternatif tedavinin bütçe üzerine etkisi incelenmiştir.

Çalışmada maliyet etkililik analizi, Sosyal Güvenlik Kurumu bakış açısına göre yapılmıştır. Model sonuçları, yaşam boyu zaman diliminde elde edilen ilave QALY başına ilave maliyet olarak sunulmuştur.

4.3. ÇALIŞMANIN MODELİ

İleri evre KHDAK tedavisi alan hastalarda tipik olarak klinik uygulamada görülen durumlardaki geçişi simule etmek üzere Markov modeli geliştirilmiştir. Sağlık durumu, geçiş olasılıkları, progresyonsuz ve progresyon durumundaki maliyetler sürekli değiştiği için yaşam boyu süreçte bu değişkenliği göz önüne alarak gerçek durumu en iyi yansıtan karar analizi yöntemi Markov modellemesi olduğu için bu yöntem tercih edilmiştir. Markov modelde durumlar, progresyonsuz sağlık durumu, progresyon ve ölüm olarak tanımlanmış olup modele göre her hasta herhangi bir zaman diliminde bu klinik durumlardan sadece birinde olabilmektedir. Modelin geçiş aşamaları Şekil 4’de sunulmaktadır.



Şekil 4. Markov Modeli Yapısı

Modelin temel özellikleri şöyledir:

- İleri evre KHDAK hastaları iki tedavi alternatifinden birini almaktadır. (pemetrexed/cisplatin, gemcitabine/cisplatin).
- Her 21 günlük tedavi küründe, gemcitabine 1. ve 8. günlerde ve 1.250 mg/m^2 doz olarak verilmiştir.
- Her 21 günlük tedavi küründe, pemetrexed 1. günde ve 500 mg/m^2 doz olarak verilmiştir.
- Cisplatin her kürün 1. gününde 75 mg/m^2 olarak verilmiştir.
- İkinci basamak tedavinin etkileri incelenmemiştir.
- Hastalar herhangi bir zaman diliminde 3 sağlık durumundan herhangi birinde olabilir – progresyonsuz, progresyon, ölüm.
- Bütün hastalar progresyonsuz sağlık durumundan modele girmektedirler.
- Mevcut döngüde progresyon göstermeyen hastalar bir sonraki döngüde de progresyonsuz sağlık durumunda kalabilmekte ya da progresyon veya ölüm durumuna geçiş yapabilmektedir.
- Mevcut döngüde progresyon durumunda olan hastalar bir sonraki döngüde de progresyon durumunda kalabilmekte ya da ölüm durumuna geçiş yapabilmektedir.
- Ölüm absorbe eden evredir.
- Markov sürecinde döngüler 1 aylık sürelerden oluşmaktadır.
- Her tedavi için her sağlık durumunun her döngüsünde toplam doğrudan tıbbi maliyetleri hesaplanmıştır.

- Geçiş olasılıkları literatürden elde edilmiştir.
- Etkililik verileri, EQ-5D anketi sonuçlarından alınmıştır.
- Her tedavi için modelin kapsadığı zaman süresince toplam tedavi maliyeti hesaplanmıştır.
- Modelin son noktası, kazanılan kaliteli yaşam yılı başına ilave maliyet olarak belirlenmiştir.

4.4. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın iki temel kısıtlılığı bulunmaktadır. Birincisi, yaşam kalitesi değerlendirmesinin sadece 66 hasta ile sınırlı olması, ikincisi ise sağlıkla ilgili yaşam kalitesi katsayıları Türkiye için üretilmemiş olduğu için diğer ülkelerin katsayılarının kullanılmış olmasıdır.

4.5. ÇALIŞMANIN VARSAYIMLARI

Mevcut literatürdeki kısıtlılıklar nedeniyle, klinik uygulamayı en iyi şekilde yansıtırken aynı zamanda da Markov modelini mümkün olduğu kadar basitleştirmek amacıyla bazı varsayımlarda bulunulmuştur. Kritik varsayımlar aşağıda listelenmiştir;

- V1. Bir hasta belirli bir döngüde 3 sağlık durumundan sadece birinde olabilmektedir.
- V2. Etkililik verileri değerlendirilirken 1-3 kür arası kemoterapi tedavisi alan hastalar progresyonsuz durumda, 4 ve üzeri kemoterapi alan hastalar progresyon durumunda kabul edilmiştir.

4.6. KULLANILAN KAYNAKLARA VE MALİYETLERE İLİŞKİN BULGULAR

Uzman görüşüne dayalı olarak yapılan çalışmaya göre ileri evre KHDAK tedavisinde ve takip sürecinde kullanılan kaynaklar aşağıda sıralandığı üzere dokuz ana grupta

toplanmaktadır:

1. Kemoterapi
2. Kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçlar
3. Radyoterapi
4. Konsültasyon
5. Tedavi süresince yapılan tetkikler
6. Takip süresince yapılan tetkikler
7. Takip süresince kullanılan ilaçlar
8. Yan etkilerin tedavisi nedeniyle kullanılan ilaçlar
9. Poliklinik başvurusu, hastanede yatış, ilaç raporu ve kemoterapi uygulama

4.6.1. Kemoterapi

Çalışma kapsamında kemoterapi maliyetleri hesaplanırken ilaçların perakende satış fiyatları kullanılmıştır. İlk olarak, belirtilen etken madde altında yer alan tüm ilaçların adı, miligramı, tablet sayısı ve fiyatları çıkartılmıştır. Kemoterapi ilaçlarının maliyetleri hesaplanırken hastanın vücut yüzey alanına göre ilaç dozu hesaplanmıştır. Ortalama vücut yüzey alanı $1,7 \text{ m}^2$ olarak alınmıştır. Örneğin pemetrexedin hesaplanan dozu $500\text{mg} \times 1,7 = 850 \text{ mg}$ olarak hesaplanmıştır. Hesaplanan ortalama mg fiyatı ile ilacın önerilen dozu ve kullanım süresi çarpılarak maliyete ulaşılmıştır.

Modelde kullanılan kemoterapi ilaçlarının maliyet hesaplamaları Tablo 7’de gösterilmektedir. Toplam 6 kür boyunca 21 günlük kürün 1. gününde kullanılan pemetrexed etken maddesinin kullanıldığı tedavinin toplam maliyeti 14.965,85 TL’dir. Toplam 6 kür boyunca 21 günlük kürün 1. ve 8. günlerinde kullanılan gemcitabine etken maddesinin kullanıldığı tedavinin toplam maliyeti ise 4.489,07’dir. Bu tedavilerle birlikte her kürün 1. gününde uygulanan cisplatin maliyetini de eklediğimizde 6 kürlük toplam maliyet pemetrexed/cisplatin tedavisinde 15.439,37 TL iken, gemcitabine/cisplatin tedavisinde 4.962,60 TL olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Kemoterapi İlaçları ve Maliyetleri

İlaç adı	Mg	Fiyat (TL)	1 Mg Fiyatı (TL)	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Verilecek Doz Mg	Toplam maliyet (TL)
PEMETREXED						
Alimta®	500	1.467,24	2,93448	2,93448	850	14.965,85
Pemtrex®	500	1.467,24	2,93448			
GEMCİTABİNE						
Gemzar®	1.000	169,67	0,16967	0,17604	2.125	4.489,07
Gemzar®	200	36,61	0,18305			
Gemful®	1.000	172,58	0,17258			
Gemful®	200	36,61	0,18305			
Gemko®	1.000	172,58	0,17258			
Gemko®	200	36,61	0,18305			
Gemko®	1.400	235,64	0,16831			
CİSPLATİN						
Cisplatin Ebewe®	25	21,43	0,85720	0,61898	127,5	473,52
Cisplatin Ebewe®	50	25,83	0,51660			
Cisplatin Ebewe®	100	75,14	0,75140			
Cisplatin Ebewe®	10	6,45	0,64500			
Cisplatin DBL®	10	6,41	0,64100			
Cisplatin DBL®	100	75,86	0,75860			
Cisplatin DBL®	50	25,79	0,51580			
Cisplatin Koçak®	10	5,62	0,56200			
Cisplatin Koçak®	25	19,11	0,76440			
Cisplatin Koçak®	50	22,48	0,44960			
Kemoplat®	10	6,16	0,61600			
Kemoplat®	50	24,23	0,48460			
Platosin-s®	50	24,23	0,48460			

4.6.2. Kemoterapi İle Birlikte Kullanılan İlaçlar

Kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyetleri hesaplanırken uzman görüşlerinde belirtilen kullanım sıklıkları ve hasta yüzdeleri temel alınmıştır. Uygulanan hasta yüzdesi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. İlaç maliyetleri hesaplanırken perakende satış fiyatları göz önüne alınmıştır.

Kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyetleri hesaplanırken ilk olarak etken madde altında yer alan tüm ilaçların adı, miligramı/mikrogramı, tablet sayısı ve fiyatları çıkartılmıştır. Daha sonra her bir ilaç için mg/mcg ile tablet sayısı çarpılarak kutu içinde bulunan toplam mg hesaplanmıştır. İlacın perakende satış fiyatı, kutu içindeki toplam miligrama/mikrograma bölünerek 1 mg/mcg fiyatına ulaşılmıştır. Bu hesaplama etken

madde altında yer alan tüm ilaçlar için hesaplandıktan sonra o etken madde altında yer alan ilaçlar için ortalama mg/mcg fiyatına ulaşılmıştır. Hesaplanan ortalama mg/mcg fiyatı ile ilacın önerilen dozu ve kullanım süresi çarpılarak maliyete ulaşılmış. Ulaşılan bu maliyet o ilacı kullanan hasta yüzdesi ile çarpılarak da o ilacın toplam maliyetine ulaşılmıştır. Aşağıdaki Tablo 8’de örnek olarak pemetrexed etken maddesi ile birlikte kullanılan ilaçlardan olan Ondansetronun yılda 30 günlük (6 kür, kürde 5 gün, 6mg) kullanımı için maliyet hesaplaması yapılmıştır.

Tablo 8. Ondansetron Etken Maddesi İçin Maliyet Hesaplaması

İlaç adı	Mg	Tablet Sayısı	Fiyat (TL)	Toplam mg	1 Mg Fiyatı	Ortalama Mg Fiyatı	Maliyet (TL)	Uygulanan Hasta Yüzdesi	Toplam Maliyet (TL)
Zofer® tb.	8	10	62,79	80	0,78488	1,30450	234,81	90	211,33
Zofer® tb.	4	10	34,95	40	0,87375				
Zofer® tb.	8	6	37,73	48	0,78604				
Zofran® tb.	8	6	41,95	48	0,87396				
Zofran® tb.	4	6	21,04	24	0,87667				
Zofran zydis® tb.	4	10	40,78	40	1,01950				
Zofran zydis® tb.	8	10	57,12	80	0,71400				
Onzyd® tb.	4	10	40,78	40	1,01950				
Onzyd® tb.	8	10	57,12	80	0,71400				
Nauzex® iv.	8	1	14,25	8	1,78125				
Ondaren® iv.	4	1	6,88	4	1,72000				
Ondaren® iv.	8	1	12,77	8	1,59625				
Zofer® iv.	4	1	7,82	4	1,95500				
Zofer® iv.	8	1	14,25	8	1,78125				
Zontron® iv.	4	1	7,25	4	1,81250				
Zontron® iv.	8	1	13,44	8	1,68000				
Zophralen® iv.	4	1	7,25	4	1,81250				
Zophralen® iv.	8	1	13,44	8	1,68000				

İleri evre KHDAK tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçlar, günlük kullanım dozları, yıllık kullanım süreleri, ortalama mg/mcg/mü fiyatları, uygulanan hasta oranları ve toplam maliyetleri pemetrexed/cisplatin tedavisi için Tablo 9 ve gemcitabine/cisplatin tedavisi için Tablo 10’da gösterilmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyeti progresyonsuz durumda 1.923,54 TL iken, progresyon durumunda 2.133,00 TL’dir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde ise progresyonsuz durumda kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaç maliyeti 2.752,47 TL iken, progresyon durumunda 2.874,61 TL’dir.

Tablo 9. Pemetrexed/Cisplatin Tedavisi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri

Kemoterapi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg/Mcg/Mü Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet			
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz		Progresyon	
						Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
Ibuprofen	1.500 mg	90	0,00042	50	20	28,50	1,48	11,40	0,53
Tramadol	250 mg	60	0,03225	40	40	193,47	10,06	193,47	9,07
Fentanil	50 mcg	10	0,10199	30	-	15,30	0,80	-	-
	75 mcg	60		-	40	-	-	183,59	8,61
Kodein	60 mg	60	0,00955	15	30	5,16	0,27	10,31	0,48
Zoledronik Asit	4 mg	6	107,56179	20	35	516,30	26,84	903,52	42,36
Klodronat Sodyum	1.600 mg	180	0,00874	5	5	125,83	6,54	125,83	5,90
Prednizolon	60 mg	30	0,01790	15	-	4,83	0,25	-	-
		90		-	13	-	-	12,57	0,59
Dekzametazon	16 mg	18	0,21249	100	35	61,20	3,18	21,42	1,00
B12 Vitamini	1 mg	6	1,54100	100	100	9,25	0,48	9,25	0,43
Folik Asit	5 mg	180	0,00588	100	100	5,29	0,28	5,29	0,25
Koloni Stimule Edici Faktör	48 mü	18	3,42431	10	13	295,86	15,38	384,62	18,03
Diphenhydramine Klorür	20 mg	12	0,01016	30	30	0,73	0,04	0,73	0,03
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	90	90	211,33	10,99	211,33	9,91
Ranitidine Hidroklorür	100 mg	18	0,00480	45	50	3,89	0,20	4,32	0,20
Potasyum	20 mg	6	0,57591	80	30	55,29	2,87	20,73	0,97
Furosemide	20 mg	6	0,02465	90	20	2,66	0,14	0,59	0,03
Oral Beslenme Solüsyonları	250 mg	1	6,30200	20	30	22,69	1,18	34,03	1,60
Apprepitant	285 mg	6	0,53505	40	-	365,98	19,03	-	-
TOPLAM						1.923,54	100,00	2.133,00	100,00

Her iki tedavi alternatifinde de kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçlar arasında zoledronik asit hem progresyonsuz durumda hem de progresyon durumunda en yüksek maliyet kalemini oluşturmaktadır. İki tedavi alternatifinin progresyonsuz durumları karşılaştırıldığında farklılık yaratan en önemli faktör zoledronik asitin kullanım yüzdesidir. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda %20, gemcitabine/cisplatin tedavisinde %45 kullanıldığı uzmanlar tarafından belirtilmiştir. İki tedavinin progresyon durumuna bakıldığında ise farklılığın büyük çoğunluğunu yaratan fentanil etken maddesinin gemcitabine/cisplatin tedavisinde daha uzun süre kullanıldığı ve daha fazla hastaya uygulandığı görülmektedir.

Tablo 10. Gemcitabine/Cisplatin Tedavisi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri

Kemoterapi ile Birlikte Kullanılan İlaçlar	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg/Mcg/Mü Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet			
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz		Progresyon	
						Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
Ibuprofen	1.500 mg	90 30	0,00042	%58 -	- %50	33,06 -	1,20 -	- 9,50	- 0,33
Tramadol	250 mg	60	0,03225	%45	%55	217,66	7,91	266,02	9,25
Fentanil	50 mcg 75 mcg	30 180	0,10199	%50 -	- %50	76,49 -	2,78 -	- 688,45	- 23,95
Kodein	60 mg	60	0,00955	%30	%40	10,31	0,37	13,75	0,48
Zoledronik Asit	4 mg	6	107,56179	%45	%35	1.161,67	42,20	903,52	31,43
Klodronat Sodyum	1.600 mg	180	0,00874	%10	%10	251,66	9,14	251,66	8,75
Prednizolon	60 mg	30	0,01790	%10	%18	3,22	0,12	5,80	0,20
Dekzametazon	16 mg	18	0,21249	%50	%70	30,60	1,11	42,84	1,49
B12 Vitamini	1 mg	6	1,54100	%16	%10	1,48	0,05	0,92	0,03
Folik Asit	5 mg	180	0,00588	%16	%10	0,85	0,03	0,53	0,02
Koloni Stimule Edici Faktör	48 ml	18	3,42431	%10	%14	295,86	10,75	414,20	14,41
Diphenhydramine Klorür	20 mg	12	0,01016	%18	%18	0,44	0,02	0,44	0,02
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	%90	%90	211,33	7,68	211,30	7,35
Ranitidine Hidroklorür	100 mg	18	0,00480	%50	%50	4,32	0,16	4,32	0,15
Potasyum	20 mg	6	0,57591	%90	%30	62,20	2,26	20,73	0,72
Furosemide	20 mg	6	0,02465	%90	%30	2,66	0,10	0,89	0,03
Oral Beslenme Solüsyonları	250 mg	1	6,30200	20	35	22,69	0,82	39,70	1,38
Apprepitant	285 mg	6	0,53505	40	-	365,98	13,30	-	-
TOPLAM						2.752,47	100,00	2.874,61	100,00

4.6.3. Radyoterapi

Radyoterapi uygulaması nedeniyle kullanılan kaynaklar, kullanım sıklıkları ve maliyetler Tablo 11’de gösterilmiştir. Radyoterapi uygulanan hasta yüzdesi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Radyoterapi uygulaması kullanılan kemoterapi ilacına göre değişmemekte ancak uygulama yapılan hastanede bulunan cihazlara göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu çalışmada radyoterapi alan hastaların yüzdesi ve kaynak kullanımları uzman görüşlerine dayanmaktadır. Uzmanlar, hastalık progresyonsuz durumda ve progresyon durumunda

olduğunda uygulanan radyoterapideki farklılığın uygulanan gün sayısından kaynaklandığını belirtmektedir. Progresyonsuz durumda 30 gün, progresyon durumunda ise 15 gün radyoterapi uygulandığını belirtmişlerdir. Bunun dışında radyoterapi için kullanılan kaynaklar her iki durum için de aynıdır. Progresyonsuz durumda hastaların %30'u, progresyon durumunda ise %25'i radyoterapi almaktadır.

Tablo 11. Radyoterapi Uygulamasına İlişkin Kaynak Kullanımı ve Maliyetleri

SUT Kodu	Radyoterapi	Progresyonsuz Durumda Uygulama	Progresyon Durumunda Uygulama	Birim Fiyat (TL)	Progresyonsuz Durumda Maliyet (TL)		Progresyon Durumunda Maliyet (TL)	
					Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
800.020	Klinik Onkolojik Değerlendirme (11-20 gün süreli)	-	1 değerlendirme	326,30	-	-	81,58	17,62
800.030	Klinik Onkolojik Değerlendirme (21-30 gün süreli tedaviler)	1 değerlendirme	-	445,00	133,50	15,08	-	-
800.100	Radyoterapi tasarımı (Konformal)	1 tasarım	1 tasarım	148,40	44,52	5,03	37,10	8,01
800.150	Radyoterapi simülasyonu (Konformal)	1 simülasyon	1 simülasyon	267,00	80,10	9,05	66,75	14,42
800.170	Temel Radyasyon Doz Hesabı	1 hesaplama	1 hesaplama	23,80	7,14	0,81	5,95	1,29
800.200	Doz hesapları (Kompleks)	1 hesaplama	1 hesaplama	106,80	32,04	3,62	26,70	5,77
800.320	Portable Görüntüleme (Dijital)	30 gün	15 gün	35,60	320,40	36,20	133,50	28,84
800.400	Lineer Akseleratör (Kompleks)	30 gün	15 gün	29,70	267,30	30,20	111,38	24,06
TOPLAM					885,00	100,00	462,95	100,00

Her iki tedavi alternatifinde de progresyonsuz durumda uygulanan radyoterapinin toplam maliyeti 885,00 TL iken progresyon durumunda uygulanan radyoterapinin toplam maliyeti 462,95 TL'dir. Tablo 11'de de görüldüğü üzere hem progresyonsuz durumda hem de progresyon durumunda en büyük maliyet kalemleri dijital portable görüntüleme ve kompleks lineer akseleratördür.

4.6.4. Konsültasyon

İleri evre KHDAK tedavisinde başvuru oranı, yıllık başvuru sayısı ve toplam maliyetleri Tablo 12’de gösterilmektedir. Başvurulan tüm konsültasyonların SUT kodu 520.010 ve birim maliyeti 6,00 TL’dir. Konsültasyon uygulanan hasta yüzdesi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda konsültasyon toplam maliyeti 10,20 TL iken, progresyon durumunda 25,80 TL’dir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda konsültasyon toplam maliyeti 15,60 TL iken, progresyon durumunda 31,20 TL’dir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde hem progresyonsuz durumda hem de progresyon durumunda göğüs hastalıkları konsültasyonu için daha çok harcama yapılırken, pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda göğüs hastalıkları, progresyon durumunda ise psikiyatri konsültasyonu için daha çok harcama yapıldığı görülmektedir.

Tablo 12. Konsültasyon Kaynak Kullanımı ve Maliyetleri

Konsültasyon	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Başvuru Sayısı		Toplam Maliyeti (TL)			
	Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz		Progresyon	
					Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
Pemetrexed/Cisplatin								
Dahiliye	%10	%20	2	2	1,20	11,76	2,40	9,30
Göğüs Hastalıkları	%20	%25	6	6	7,20	70,59	9,00	34,88
Psikiyatri	%5	%20	6	12	1,80	17,65	14,40	55,81
Toplam					10,20	100,00	25,80	100,00
Gemcitabine/Cisplatin								
Dahiliye	%10	%55	2	4	1,20	7,69	13,20	42,31
Göğüs Hastalıkları	%35	%20	6	12	12,60	80,77	14,40	46,15
Psikiyatri	%5	%5	6	12	1,80	11,54	3,60	11,54
TOPLAM					15,60	100,00	31,20	100,00

Bu çalışmada, çalışmaya katılan tüm uzmanların görüşlerine yer verilmiş olup bazı uzmanların görüşleri uç değer olmakla birlikte analiz dışı bırakılmamıştır. Tedavi alternatifleri arasındaki bazı farklılıkların bu uç değerlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

4.6.5. Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler

İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin tedavi sürecinde yapılan tetkikler ve maliyetleri Tablo 13’de gösterilmektedir. Uygulanan hasta yüzdesi ve yıllık kullanım süresi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Progresyonsuz durumda tedavi süresince yapılan tetkik maliyeti 1.753,52 TL iken, progresyon durumunda 1.729,27 TL olduğu görülmektedir. Hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda Tümör FDG PET için yapılan harcama, toplam maliyetler arasında en büyük payı oluştururken, BT üst abdomen için yapılan harcama ikinci sırada, BT alt abdomen için yapılan harcama ise üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 13. Pemetrexed/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
901.770	İdrar tahlili	30	10	6,0	6,0	4,00	7,20	0,41	2,40	0,14
901.620	Tam kan	100	100	6,0	6,0	3,00	18,00	1,03	18,00	1,04
903.400	Sedimentasyon	15	60	4,0	4,0	1,70	1,02	0,06	4,08	0,24
904.150	Vitamin B12	75	70	4,0	4,0	5,00	15,00	0,86	14,00	0,81
901.240	Folat	75	55	4,0	5,0	6,50	19,50	1,11	17,88	1,03
901.220	Feritin	15	13	4,0	3,0	5,00	3,00	0,17	1,88	0,11
901.020	Demir (Serum)	15	13	4,0	3,0	1,10	0,66	0,04	0,41	0,02
901.040	Kan demir bağlama kapasitesi	15	13	4,0	3,0	1,10	0,66	0,04	0,41	0,02
901.920	Kan gazları	40	30	4,0	4,0	5,10	8,16	0,47	6,12	0,35
904.290	aPTT	40	40	6,0	5,0	5,40	12,96	0,74	10,80	0,62
900.900	CRP (Türbidimetrik)	18	18	6,0	5,0	4,50	4,73	0,27	3,94	0,23
903.660	Sodyum	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,38	6,60	0,38
903.130	Potasyum	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,38	6,60	0,38
901.910	Kalsiyum	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,38	6,60	0,38
901.500	Glukoz	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,34	6,00	0,35
900.580	Aspartat transaminaz	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,34	6,00	0,35
900.200	Alanin aminotransferaz	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,38	6,60	0,38
904.100	Üre klerensi	100	100	6,0	6,0	4,30	25,80	1,47	25,80	1,49
902.220	Kreatinin klerens testi	100	100	6,0	6,0	3,40	20,40	1,16	20,40	1,18

Tablo 13. Pemetrexed/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
900.340	Alkalen fosfataz	90	100	6,0	6,0	1,10	5,94	0,34	6,60	0,38
902.260	Laktik dehidrogenaz	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,34	6,00	0,35
900.690	Bilirubin (total, direkt)	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,34	6,00	0,35
900.210	Albümin	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,34	6,00	0,35
904.120	Ürik asit	90	100	6,0	6,0	1,10	5,94	0,34	6,60	0,38
804.090	BT, üst abdomen	100	100	3,5	4,0	59,40	207,90	11,86	237,60	13,74
803.890	BT, alt abdomen	90	90	3,5	4,0	59,40	187,11	10,67	213,87	12,37
803.910	BT, beyin	35	30	1,5	1,5	59,40	31,19	1,78	26,73	1,55
804.170	MR, Akciğer-mediasten	10	5	1,0	1,0	72,10	7,21	0,41	3,61	0,21
801.440	Tümör FDG PET	50	55	2,0	2,0	406,80	406,80	23,20	447,48	25,88
801.580	Kemik survey	40	58	2,0	2,0	74,60	59,68	3,40	85,79	4,96
803.310	Üç boyutlu ultrasonografi	45	30	3,5	3,5	39,00	61,43	3,50	40,95	2,37
703.020	Rutin EEG	3	3	1,0	1,0	29,70	0,89	0,05	0,89	0,05
703.130	Elektromyografi	3	5	1,0	1,0	89,00	2,67	0,15	4,45	0,26
700.500	Telefonik ya da telemetrik ritm EKG	100	50	2,0	2,0	13,00	26,00	1,48	13,00	0,75
700.590	Kontrast Ekokardiyografi	45	50	1,0	1,0	59,40	26,73	1,52	29,70	1,72
801.690	Akciğer Grafisi, iki yön	100	100	5,0	6,0	12,80	64,00	3,65	76,80	4,44
603.340	Mediastinoskopi	10	13	1,0	1,0	118,70	11,87	0,68	14,84	0,86
608.780	Torakoskopi	30	30	2,0	2,0	148,40	89,04	5,08	89,04	5,15
608.860	Torakotomi	25	30	1,0	1,0	296,70	74,18	4,23	89,01	5,15
909.440	Akciğer transbronşial biyopsi	60	5	1,0	1,0	28,90	17,34	0,99	1,45	0,08
911.150	Frozen İncelemesi	30	13	2,0	2,0	38,20	22,92	1,31	9,55	0,55
608.310	Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),	70	30	1,0	1,0	89,00	62,30	3,55	26,70	1,54
909.910	Plevra/perikard biyopsi	10	5	1,0	1,0	28,90	2,89	0,16	1,45	0,08
530.280	Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu	15	5	1,0	1,5	23,80	3,57	0,20	1,79	0,10
909.320	Periton/Plevra Sıvısı	15	20	1,0	1,0	10,20	1,53	0,09	2,04	0,12
911.160	Histokimyasal boyamalar	100	75	1,0	1,0	24,60	24,60	1,40	18,45	1,07
905.610	Antibiyotik Duyarlılık testi	20	20	1,5	1,5	7,70	2,31	0,13	2,31	0,13
912.840	Anti tüberküloz duyarlılık testi	3	3	1,0	1,5	15,30	0,46	0,03	0,57	0,03
906.010	Kan kültürü	15	20	1,5	1,0	10,20	2,30	0,13	2,04	0,12

Tablo 13. Pemetrexed/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
905.672	Gaita kültürü	10	10	2,0	1,5	3,00	0,60	0,03	0,45	0,03
701.220	Solunum fonksiyon test	15	15	1,0	1,0	23,80	3,57	0,20	3,57	0,21
603.350	Mediastinotomi ile eksplorasyon	10	5	1,0	1,5	356,00	35,60	2,03	26,70	1,54
608.910	Videotorakoskopi eksploratris	20	5	1,0	1,5	296,70	59,34	3,38	22,25	1,29
701.180	Plevra boşluğu lavajı	60	5	1,0	1,0	23,80	14,28	0,81	1,19	0,07
530.180	Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	30	50	2,5	3,0	8,90	6,68	0,38	13,35	0,77
530.420	Torasentez	30	35	3,5	2,5	29,70	31,19	1,78	25,99	1,50
TOPLAM							1.753,52	100	1.729,27	100

İleri evre KHDAK gemcitabine/cisplatin tedavi sürecinde yapılan tetkikler ve maliyetleri Tablo 14’de gösterilmektedir. Uygulanan hasta yüzdesi ve yıllık kullanım süresi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Progresyonsuz durumda tedavi süresince yapılan tetkik maliyeti 1.587,07 TL iken, progresyon durumunda 1725,84 TL olduğu görülmektedir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyon durumunda tedavi sürecine yapılan tetkiklerin maliyetinin pemetrexed/cisplatin maliyeti ile karşılaştırıldığında daha az olduğu gözlenmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde tümör FDG PET, idrar, sedimantasyon, vitamin B12, akciğer grafisi gibi bazı tetkikler için daha çok harcama yapıldığı görülmektedir. Aslında yurtdışında yayınlanan klinik kılavuzlara göre tetkik uygulamaları konusunda iki tedavi yöntemi arasında farklılık olması beklenmemesine karşın çalışma kapsamında görüşlerine başvurulmuş uzman hekimler arasındaki farklılıkların onların klinik uygulama tarzlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda gemcitabine/cisplatin tedavisi incelendiğinde tümör FDG PET için yapılan harcamanın toplam maliyetler arasında en büyük payı oluşturduğu, BT üst abdomen harcamasının ikinci sırada yer aldığı ve BT alt abdomen için yapılan harcamanın ise üçüncü sırada yer aldığı görülmektedir.

Tablo 14. Gemcitabine/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
901.770	İdrar tahlili	10	10	6,0	6,0	4,00	2,40	0,15	2,40	0,14
901.620	Tam kan	100	100	12,0	6,0	3,00	36,00	2,27	18,00	1,04
903.400	Sedimentasyon	100	30	6,0	3,0	1,70	10,20	0,64	1,53	0,09
904.150	Vitamin B12	10	10	6,0	2,0	5,00	3,00	0,19	1,00	0,06
901.240	Folat	5	10	6,0	2,0	6,50	1,95	0,12	1,30	0,08
901.220	Feritin	20	15	6,0	3,0	5,00	6,00	0,38	2,25	0,13
901.020	Demir (Serum)	20	15	6,0	3,0	1,10	1,32	0,08	0,50	0,03
901.040	Kan demir bağlama kapasitesi	20	15	6,0	3,0	1,10	1,32	0,08	0,50	0,03
901.920	Kan gazları	20	20	2,0	2,0	5,10	2,04	0,13	2,04	0,12
904.290	aPTT	20	40	3,0	2,0	5,40	3,24	0,20	4,32	0,25
900.900	CRP (Türbidimetrik)	25	10	6,0	6,0	4,50	6,75	0,43	2,70	0,16
903.660	Sodyum	100	100	11,0	6,0	1,10	12,10	0,76	6,60	0,38
903.130	Potasyum	100	100	8,0	6,0	1,10	8,80	0,55	6,60	0,38
901.910	Kalsiyum	100	100	8,0	6,0	1,10	8,80	0,55	6,60	0,38
901.500	Glukoz	100	100	8,0	6,0	1,00	8,00	0,50	6,00	0,35
900.580	Aspartat transaminaz	100	100	8,0	6,0	1,00	8,00	0,50	6,00	0,35
900.200	Alanin aminotransferaz	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,42	6,60	0,38
904.100	Üre klerensi	100	100	6,0	6,0	4,30	25,80	1,63	25,80	1,49
902.220	Kreatinin klerens testi	100	100	6,0	6,0	3,40	20,40	1,29	20,40	1,18
900.340	Alkalen fosfataz	100	100	8,0	6,0	1,10	8,80	0,55	6,60	0,38
902.260	Laktik dehidrogenaz	100	100	6,0	6,0	1,00	6,00	0,38	6,00	0,35
900.690	Bilirubin (total, direkt)	100	100	8,0	6,0	1,00	8,00	0,50	6,00	0,35
900.210	Albümin	100	100	8,0	6,0	1,00	8,00	0,50	6,00	0,35
904.120	Ürik asit	100	100	6,0	6,0	1,10	6,60	0,42	6,60	0,38
804.090	BT, üst abdomen	100	100	4,0	4,0	59,40	237,60	14,97	237,60	13,77
803.890	BT, alt abdomen	90	90	4,0	4,0	59,40	213,84	13,47	213,84	12,39
803.910	BT, beyin	90	40	1,0	1,0	59,40	53,46	3,37	23,76	1,38
804.170	MR, Akciğer ve mediasten	20	10	1,0	2,0	72,10	14,42	0,91	14,42	0,84
801.440	Tümör FDG PET	40	40	2,0	2,0	406,80	325,44	20,51	325,44	18,86
801.580	Kemik survey	90	90	1,0	2,0	74,60	67,14	4,23	134,28	7,78
803.310	Üç boyutlu ultrasonografi	35	15	2,5	1,5	39,00	34,13	2,15	8,78	0,51

Tablo 14. Gemcitabine/Cisplatin Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
703.020	Rutin EEG	5	1	1,0	1,0	29,70	1,49	0,09	0,30	0,02
703.130	Elektromyografi	20	1	1,0	1,0	89,00	17,80	1,12	0,89	0,05
700.500	Telefonik ya da telemetrik ritm EKG	70	50	2,0	1,0	13,00	18,20	1,15	6,50	0,38
700.590	Kontrast Ekokardiyografi	50	50	1,0	1,0	59,40	29,70	1,87	29,70	1,72
801.690	Akciğer Grafisi, iki yön	100	100	4,0	4,0	12,80	51,20	3,23	51,20	2,97
603.340	Mediastinoskopi	10	30	1,0	2,0	118,70	11,87	0,75	71,22	4,13
608.780	Torakoskopi	30	30	1,0	2,0	148,40	44,52	2,81	89,04	5,16
608.860	Torakotomi	10	30	1,0	2,0	296,70	29,67	1,87	178,02	10,31
909.440	Akciğer transbronşial biyopsi	60	5	1,0	1,5	28,90	17,34	1,09	2,17	0,13
911.150	Frozen İncelemesi	30	13	1,0	1,5	38,20	11,46	0,72	7,16	0,41
608.310	Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),	70	18	1,0	1,5	89,00	62,30	3,93	23,36	1,35
909.910	Plevra/perikard biyopsi	30	5	1,0	2,0	28,90	8,67	0,55	2,89	0,17
530.280	Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu	20	13	1,0	1,5	23,80	4,76	0,30	4,46	0,26
909.320	Periton/Plevra Sıvısı	20	5	1,0	2,0	10,20	2,04	0,13	1,02	0,06
911.160	Histokimyasal boyamalar	100	38	1,0	1,5	24,60	24,60	1,55	13,84	0,80
905.610	Antibiyotik Duyarlılık testi	30	10	2,5	2,0	7,70	5,78	0,36	1,54	0,09
912.840	Anti tüberküloz duyarlılık testi	10	2	2,5	2,0	15,30	3,83	0,24	0,61	0,04
906.010	Kan kültürü (aerob-anaerob)	20	10	2,5	2,0	10,20	5,10	0,32	2,04	0,12
905.672	Gaita kültürü	5	10	1,0	2,0	3,00	0,15	0,01	0,60	0,03
701.220	Solunum fonksiyon testleri	18	20	1,0	1,0	23,80	4,17	0,26	4,76	0,28
603.350	Mediastinotomi ile eksplorasyon	8	5	1,0	1,5	356,00	26,70	1,68	26,70	1,55
608.910	Videotorakoskopi eksploratris	5	5	1,0	2,0	296,70	14,84	0,94	29,67	1,72
701.180	Plevra boşluğu lavajı	40	5	1,0	2,0	23,80	9,52	0,60	2,38	0,14
530.180	Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	50	50	2,0	4,0	8,90	8,90	0,56	17,80	1,03
530.420	Torasentez	28	40	2,0	4,0	29,70	16,34	1,03	47,52	2,75
TOPLAM							1.587,07	100	1.725,84	100

4.6.6. Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler

İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin takip sürecinde yapılan tetkikler ve maliyetleri Tablo 15’de gösterilmektedir. Uygulanan hasta yüzdesi ve yıllık kullanım süresi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Progresyonsuz durumda takip sürecinde yapılan tetkik maliyeti 799,00 TL iken, progresyon durumunda 647,86 TL’dir. Pemetrexed/cisplatin takip süresince hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda BT üst abdomen için yapılan harcamalar toplam maliyet içinde en büyük payı oluştururken, BT alt abdomen için yapılan harcama ikinci sırada, tümör FDG PET için yapılan harcama ise üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 15. Pemetrexed/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
901.770	İdrar tahlili	10	10	4,0	4,0	4,00	1,60	0,20	1,60	0,25
901.620	Tam kan	100	100	4,0	4,0	3,00	12,00	1,50	12,00	1,85
903.400	Sedimentasyon	20	35	2,0	2,5	1,70	0,68	0,09	1,49	0,23
904.150	Vitamin B12	35	35	2,5	2,5	5,00	4,38	0,55	4,38	0,68
901.240	Folat	20	20	2,0	2,0	6,50	2,60	0,33	2,60	0,40
901.220	Feritin	18,0	13	3,0	1,5	5,00	2,63	0,33	0,94	0,15
901.020	Demir (Serum)	10	10	2,0	1,5	1,10	0,22	0,03	0,17	0,03
901.040	Kan demir bağlama kapasitesi	10	10	2,0	1,5	1,10	0,22	0,03	0,17	0,03
901.920	Kan gazları	20	30	3,0	3,0	5,10	3,06	0,38	4,59	0,71
904.290	aPTT	10	10	3,0	3,0	5,40	1,62	0,20	1,62	0,25
900.900	CRP (Türbidimetrik)	20	20	3,0	3,0	4,50	2,70	0,34	2,70	0,42
903.660	Sodyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
903.130	Potasyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
901.910	Kalsiyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
901.500	Glukoz	95	100	4,0	4,0	1,00	3,80	0,48	4,00	0,62
900.580	Aspartat transaminaz	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,50	4,00	0,62
900.200	Alanin aminotransferaz	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
904.100	Üre klerensi	100	100	4,0	4,0	4,30	17,20	2,15	17,20	2,65

Tablo 15. Pemetrexed/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
902.220	Kreatinin klerens testi	100	100	4,0	4,0	3,40	13,60	1,70	13,60	2,10
900.340	Alkalen fosfataz	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
902.260	Laktik dehidrogenaz	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,50	4,00	0,62
900.690	Bilirubin (total, direkt)	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,50	4,00	0,62
900.210	Albümin	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,50	4,00	0,62
904.120	Ürik asit	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,55	4,40	0,68
804.090	BT, üst abdomen	75	65	3,5	3,5	59,40	155,93	19,52	135,14	20,86
803.890	BT, alt abdomen	50	50	4,0	3,0	59,40	148,80	18,62	89,10	13,75
803.910	BT, beyin	20	15	2,0	1,0	59,40	23,76	2,97	8,91	1,38
804.170	MR, Akciğer ve mediasten	5	4	1,0	1,0	72,10	3,61	0,45	2,88	0,44
801.440	Tümör FDG PET	20	20	1,5	1,0	406,80	122,04	15,27	81,36	12,56
801.580	Kemik survey	23	30	1,0	1,0	74,60	16,79	2,10	22,38	3,45
803.310	Üç boyutlu ultrasonografi	50	40	2,0	2,0	39,00	39,00	4,88	31,20	4,82
703.020	Rutin EEG	5	5	0,5	0,5	29,70	0,74	0,09	0,74	0,11
703.130	Elektromyografi	5	5	0,5	0,5	89,00	2,23	0,28	2,23	0,34
700.500	Telefonik ya da telemetrik ritm EKG	20	30	1,0	1,0	13,00	2,60	0,33	3,90	0,60
700.590	Kontrast Ekokardiyografi	30	30	1,0	1,0	59,40	17,82	2,23	17,82	2,75
801.690	Akciğer Grafisi, iki yön	100	100	4,0	4,0	12,80	51,20	6,41	51,20	7,90
603.340	Mediastinoskopi	5	1	1,0	1,0	118,70	5,94	0,74	1,19	0,18
608.780	Torakoskopi	5	1	1,0	1,0	148,40	7,42	0,93	1,48	0,23
608.860	Torakotomi	5	1	1,0	1,0	296,70	14,84	1,86	2,97	0,46
909.440	Akciğer transbronşial biyopsi	10	10	1,0	1,0	28,90	2,89	0,36	2,89	0,45
911.150	Frozen İncelemesi	28	26	1,0	1,0	38,20	10,51	1,32	9,93	1,53
608.310	Bronkoskopi, tanısal (fleksble/rijit),	5	5	1,0	1,0	89,00	4,45	0,56	4,45	0,69
909.910	Plevra/perikard biyopsi	8	6	1,0	1,0	28,90	2,17	0,27	1,73	0,27
530.280	Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu	28	26	1,0	1,0	23,80	24,48	3,06	23,14	3,57
909.320	Periton/Plevra Sıvısı	10	6	1,5	1,0	10,20	1,53	0,19	0,61	0,09
911.160	Histokimyasal boyamalar	10	10	1,0	1,0	24,60	2,46	0,31	2,46	0,38
905.610	Antibiyotik Duvarlılık testi	10	10	1,0	1,0	7,70	0,77	0,10	0,77	0,12

Tablo 15. Pemetrexed/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
912.840	Anti tüberküloz duyarlılık testi	6	6	1,0	1,0	15,30	0,92	0,12	0,92	0,14
906.010	Kan kültürü (aerob-anaerob)	10	10	1,0	1,0	10,20	1,02	0,13	1,02	0,16
905.672	Gaita kültürü	10	10	1,0	1,0	3,00	0,30	0,04	0,30	0,05
701.220	Solunum fonksiyon testleri	13	10	2,0	1,5	23,80	5,95	0,74	3,57	0,55
603.350	Mediastinotomi ile eksplorasyon	4	2	1,0	1,0	356,00	12,46	1,56	7,12	1,10
608.910	Videotorakoskopi eksploratris	4	2	1,0	1,0	296,70	10,38	1,30	5,93	0,92
701.180	Plevra boşluğu lavajı	8	2	4,0	3,0	23,80	7,14	0,89	1,19	0,18
530.180	Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	20	30	3,0	3,0	8,90	5,34	0,67	8,01	1,24
530.420	Torasentez	25	20	2,0	2,0	29,70	14,85	1,86	11,88	1,83
TOPLAM							799,00	100	647,86	100

İleri evre KHDAK gemcitabine/cisplatin takip sürecinde yapılan tetkikler ve maliyetleri Tablo 16’da gösterilmektedir. Uygulanan hasta yüzdesi ve yıllık kullanım süresi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda takip sürecinde yapılan tetkik maliyeti 898,69 TL iken, progresyon durumunda 882,18 TL olduğu görülmektedir. Gemcitabine/cisplatin takip sürecinde yapılan tetkik maliyetlerinin pemetrexed/cisplatin ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu gözlenmektedir. Aslında yurtdışında yayınlanan klinik kılavuzlara göre tetkik uygulamaları konusunda iki tedavi yöntemi arasında farklılık olması beklenmemesine karşın çalışma kapsamında görüşlerine başvuru alan uzman hekimler arasındaki farklılıkların onların klinik uygulama tarzlarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu farklılık çoğunlukla tümör FDG PET, BT üst abdomen ve BT alt abdomen tetkiklerine gemcitabine/cisplatin takip süresinde daha çok hastaya uygulanmasından kaynaklanmaktadır. Gemcitabine/cisplatin takip süresince hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda BT üst abdomen için yapılan harcamalar toplam maliyet içinde en büyük payı oluştururken, BT alt abdomen için yapılan harcama ikinci sırada, tümör FDG PET için yapılan harcama ise üçüncü sırada yer almaktadır.

Tablo 16. Gemcitabine/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
901.770	İdrar tahlili	10	10	4,0	4	4,00	1,60	0,18	1,60	0,18
901.620	Tam kan	100	100	4,0	4	3,00	12,00	1,34	12,00	1,36
903.400	Sedimentasyon	10	50	1,0	2	1,70	0,17	0,02	1,70	0,19
904.150	Vitamin B12	10	10	1,0	1,0	5,00	0,50	0,06	0,50	0,06
901.240	Folat	10	10	1,0	1,0	6,50	0,65	0,07	0,65	0,07
901.220	Feritin	10	15	1,0	1,5	5,00	0,50	0,06	1,13	0,13
901.020	Demir (Serum)	10	10	1,0	1,5	1,10	0,11	0,01	0,17	0,02
901.040	Kan demir bağlama kapasitesi	10	10	1,0	1,5	1,10	0,11	0,01	0,17	0,02
901.920	Kan gazları	20	20	1,0	2,0	5,10	1,02	0,11	2,04	0,23
904.290	aPTT	10	10	1,5	2,0	5,40	0,81	0,09	1,08	0,12
900.900	CRP (Türbidimetrik)	20	20	2,0	2,0	4,50	1,80	0,20	1,80	0,20
903.660	Sodyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
903.130	Potasyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
901.910	Kalsiyum	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
901.500	Glukoz	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,45	4,00	0,45
900.580	Aspartat transaminaz	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,45	4,00	0,45
900.200	Alanin aminotransferaz	10	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
904.100	Üre klerensi	100	100	4,0	4,0	4,30	17,20	1,91	17,20	1,95
902.220	Kreatinin klerens testi	100	100	4,0	4,0	3,40	13,60	1,51	13,60	1,54
900.340	Alkalen fosfataz	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
902.260	Laktik dehidrogenaz	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,45	4,00	0,45
900.690	Bilirubin (total, direkt)	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,45	4,00	0,45
900.210	Albümin	100	100	4,0	4,0	1,00	4,00	0,45	4,00	0,45
904.120	Ürik asit	100	100	4,0	4,0	1,10	4,40	0,49	4,40	0,50
804.090	BT, üst abdomen	100	100	3,5	3,5	59,40	207,90	23,13	207,90	23,57
803.890	BT, alt abdomen	90	80	3,5	4,0	59,40	187,11	20,82	190,08	21,55
803.910	BT, beyin	30	40	1,0	1,0	59,40	17,82	1,98	23,76	2,69
804.170	MR, Akciğer ve mediasten	5	8	1,0	1,5	72,10	3,61	0,40	8,11	0,92
801.440	Tümör FDG PET	25	30	1,0	1,0	406,80	101,70	11,32	122,04	13,83
801.580	Kemik survey	30	30	1,0	1,0	74,60	22,38	2,49	22,38	2,54
803.310	Üç boyutlu ultrasonografi	50	50	2,0	2,0	39,00	39,00	4,34	39,00	4,42

Tablo 16. Gemcitabine/Cisplatin Takip Sürecinde Yapılan Tetkikler ve Maliyetleri (Devam)

SUT Kodu	Tedavi Sürecinde Yapılan Tetkikler	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Birim Fiyat (TL)	Toplam Maliyet (TL)			
		Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon	
							Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
703.020	Rutin EEG	5	5	0,5	0,5	29,70	0,74	0,08	0,74	0,08
703.130	Elektromyografi	5	5	0,5	0,5	89,00	2,23	0,25	2,23	0,25
700.500	Telefonik ya da telemetrik ritm EKG	35	35	1,0	1,0	13,00	4,55	0,51	4,55	0,52
700.590	Kontrast Ekokardiyografi	30	30	1,0	1,0	59,40	17,82	1,98	17,82	2,02
801.690	Akciğer Grafisi, iki yön	100	100	4,0	3,5	12,80	51,20	5,70	44,80	5,08
603.340	Mediastinoskopi	5	1	1,0	1,0	118,70	5,94	0,66	1,19	0,13
608.780	Torakoskopi	5	1	1,0	1,0	148,40	7,42	0,83	1,48	0,17
608.860	Torakotomi	5	1	1,0	1,0	296,70	14,84	1,65	2,97	0,34
909.440	Akciğer transbronşial biyopsi	30	30	1,0	1,0	28,90	8,67	0,96	8,67	0,98
911.150	Frozen İncelemesi	20	20	1,0	1,0	38,20	7,64	0,85	7,64	0,87
608.310	Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit)	20	20	1,0	1,0	89,00	17,80	1,98	17,80	2,02
909.910	Plevra/perikard biyopsi	10	20	1,0	0,6	28,90	2,89	0,32	3,47	0,39
530.280	Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu	28	50	0,6	0,2	23,80	14,69	1,63	8,90	1,01
909.320	Periton/Plevra Sıvısı	10	55	1,0	0,6	10,20	1,02	0,11	3,37	0,38
911.160	Histokimyasal boyamalar	38	38	0,6	0,2	24,60	5,54	0,62	1,85	0,21
905.610	Antibiyotik Duyarlılık testi	10	10	0,8	0,8	7,70	0,58	0,06	0,58	0,07
912.840	Anti tüberküloz duyarlılık testi	6	6	0,8	0,8	15,30	0,69	0,08	0,69	0,08
906.010	Kan kültürü (aerob-anaerob)	15	15	0,8	0,8	10,20	1,15	0,13	1,15	0,13
905.672	Gaita kültürü	10	10	0,8	0,8	3,00	0,23	0,03	0,23	0,03
701.220	Solunum fonksiyon testleri	20	15	1,0	1,0	23,80	4,76	0,53	3,57	0,40
603.350	Mediastinotomi ile eksplorasyon	5	2	1,0	1,0	356,00	17,80	1,98	7,12	0,81
608.910	Videotorakoskopi eksploratris	4	2	0,8	0,8	296,70	7,79	0,87	4,45	0,50
701.180	Plevra boşluğu lavajı	4	2	0,8	1,0	23,80	0,62	0,07	0,48	0,05
530.180	Kan ve kan ürünleri transfüzyonu	30	30	2,0	2,0	8,90	5,34	0,59	5,34	0,61
530.420	Torasentez	35	30	2,0	2,0	29,70	20,79	2,31	17,82	2,02
TOPLAM							898,69	100	882,18	100

4.6.7. Takip Sürecinde Kullanılan İlaçlar

İleri evre KHDAK takip sürecinde kullanılan ilaç maliyetleri hesaplanırken uzman görüşlerinde belirtilen kullanım sıklıkları ve hasta yüzdeleri temel alınmıştır. Uygulanan hasta yüzdesi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. İlaç maliyetleri hesaplanırken perakende satış fiyatları göz önüne alınmıştır. Takip sürecinde kullanılan ilaç maliyetleri hesaplanırken daha önce çalışmanın yöntemi bölümünde ayrıntılı olarak anlatılan ilaç adı verildiğinde uygulanan ve etken madde adı verildiğinde uygulanan iki ayrı yöntem izlenmiştir. İleri evre KHDAK tedavisinde takip sürecinde kullanılan ilaçlar ve maliyetleri Tablo 17’de gösterilmektedir.

Tablo 17. Takip Sürecinde Kullanılan İlaçlar ve Maliyetleri

Takip Süresince Kullanılan İlaçlar	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet			
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz		Progresyon	
						Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
PEMETREXED/ CİSPLATİN									
İnhaler Bronkodilatör	200 mcg	180	0,00050	85	95	15,18	8,30	16,96	8,59
İnhaler steroid	400 mcg	180	0,00114	85	95	69,70	38,13	77,90	39,44
Famotidine*	40 mg	180	0,00474	93	98	31,76	17,38	33,47	16,94
Dekzametazon	16 mg	18	0,21249	93	98	56,91	31,13	59,97	30,36
B12 Desteği	1 mg	6	1,54100	100	100	9,25	5,06	9,25	4,68
TOPLAM						182,79	100	197,54	100
GEMCİTABİNE/ CİSPLATİN									
İnhaler Bronkodilatör	200 mcg	180	0,00050	85	95	15,18	2,45	16,96	2,52
İnhaler steroid	400 mcg	180	0,00114	85	95	69,70	11,24	77,90	11,56
Granisetron	2 mg	30	7,31900	60	70	263,48	42,51	307,40	45,62
Famotidine*	40 mg	180	0,00474	100	100	34,15	5,51	34,15	5,07
Ondansetron	8 mg	30	1,30450	100	100	234,81	37,88	234,81	34,85
Metoklopromid*	30 mg	18	0,00473	100	100	2,56	0,41	2,56	0,38
TOPLAM						619,87	100	673,77	100

Pemetrexed/cisplatin tedavisi takip süresince kullanılan ilaç maliyeti progresyonsuz durumda 182,79 TL iken, progresyon durumunda 197,54 TL’dir. Pemetrexed/cisplatin

takip süresince kullanılan ilaç maliyetlerine bakıldığında hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda en yüksek maliyeti inhaler steroidler oluşturmaktadır. İkinci sırada yer alan maliyet kalemi ise dekzametazondur.

Gemcitabine/cisplatin tedavisi takip süresince kullanılan ilaç maliyeti progresyonsuz durumda 619,87 TL iken, progresyon durumunda 673,77 TL'dir. Gemcitabine/cisplatin takip süresince kullanılan ilaç maliyetlerine bakıldığında hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda en yüksek maliyeti granisetron oluşturmaktadır. İkinci sırada yer alan maliyet kalemi ise ondansetrondur.

İki tedavi alternatifinin karşılaştırıldığında büyük maliyet farklılığının olduğu gözlenmektedir. Bu farklılıkta pemetrexed/cisplatin takip süreci için uzmanlarca belirtilmemiş olan granisetron ve ondansetron maliyetinden kaynaklanmaktadır.

4.6.8. Yan Etkiler ve Tedavisi Nedeniyle Kullanılan İlaçlar

İleri evre KHDAK tedavisinde ortaya çıkan yan etkiler ve yan etkilerin maliyetleri Tablo 18'de yer almaktadır. Bu tablo EK 4 ve Ek 5'de ayrıntı olarak sunulan tabloların özet halidir. Ek olarak sunulan tablolarda her bir yan etkinin tedavisi için kullanılması gereken ilaçlar, kullanım dozları, yıllık kullanım süreleri, uygulanan hasta oranları ve yan etki tedavisinin ortalama maliyetleri sunulmuştur. İlaçların kullanım dozları, yıllık kullanım süreleri ve uygulanan hasta oranları uzman görüşlerine dayanmaktadır. Yan etkilerin tedavisinde kullanılan ilaçların uygulandığı hasta yüzdesi uzmanlar tarafından bildirilen rakamların medyan değerine göre hesaplanmıştır. Yan etkilerin tedavisinde kullanılan ilaçların uygulandığı hasta yüzdesi, yan etkinin ortaya çıkma yüzdesi ile yan etkinin tedavisinde kullanılan ilacın kullanılma yüzdesinin çarpılması ile hesaplanmıştır. Yan etkilerin tedavi maliyetleri hesaplanırken daha önce çalışmanın yöntemi bölümünde ayrıntılı olarak anlatılan ilaç adı verildiğinde uygulanan ve etken madde adı verildiğinde uygulanan iki ayrı yöntem izlenmiştir.

Tablo 18. Yan Etkiler ve Tedavi Maliyetleri

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Pemetrexed/Cisplatin Ortalama Maliyet		Gemcitabine/Cisplatin Ortalama Maliyet	
	Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
Anemi	101,46	41,28	264,94	33,33
Lökopeni	35,35	12,37	28,28	40,30
Nötropeni	42,42	19,79	35,35	35,35
Trombositopeni	18,08	21,69	27,81	16,69
Sensöriyel nöropati	9,80	67,75	16,41	33,02
Bulantı	221,32	172,94	91,86	145,72
Kusma	100,47	72,11	130,53	68,81
İshal	0,33	0,24	0,21	0,36
Kabızlık	0,09	2,52	0,07	0,09
Anoreksi	13,87	21,13	13,63	21,63
Stomatit/farenjit	4,57	7,44	3,81	6,09
Dispepsi	13,30	13,30	17,42	17,42
Deri reaksiyonları	0,38	0,47	0,95	0,57
Kreatinin yükselmesi	22,84	30,46	11,45	9,17
Kreatinin klerensinde azalma	22,96	25,25	13,85	3,94
Dispne	25,84	31,45	24,21	24,21
Dehidrasyon	75,94	30,37	13,67	6,07
Enfeksiyon	49,98	41,65	27,77	34,71
Yüksek ateş	4,41	4,35	8,58	3,03
Aritmi	27,70	3,46	18,00	13,85
Uykusuzluk	7,62	7,62	4,53	4,53
Hipotansiyon	15,19	4,25	1,52	1,52
Hematüri	12,15	6,23	6,23	1,52
Böbrek yetmezliği	38,27	27,34	15,57	6,23
Baş ağrısı	4,96	9,92	7,44	4,96
Miyalji	6,82	18,60	12,40	14,88
Sırt ağrısı	6,20	15,50	13,95	13,95
TOPLAM	882,29	709,51	810,43	561,93

İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda 882,29 TL, progresyon durumunda 709,51 TL yan etkilerin tedavisi için harcama yapılmaktadır. Pemetrexed/cisplatin tedavisi progresyonsuz durumda en çok bulantı yan etkisinin tedavisi için harcama yapıldığı görülmektedir. İkinci sırada anemi yan etkisi

için yapılan harcamalar gelirken, üçüncü sırada kusma yan etkisinin tedavisi için yapılan harcamalar yer almaktadır. Pemetrexed/cisplatin tedavisi progresyon durumunda ise en çok bulantı tedavisi için harcama yapılırken, ikinci sırada kusma, üçüncü sırada sensöriyel nöropati yan etkisinin tedavisi için yapılan harcamalar yer almaktadır.

İleri evre KHDAK gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda 810,43 TL, progresyon durumunda 561,93 TL harcama yan etkilerin tedavisi için yapılmaktadır. Gemcitabine/cisplatin tedavisi progresyonsuz durumda en çok anemi yan etkisinin tedavisi için harcama yapıldığı görülmektedir. İkinci sırada kusma yan etkisi için yapılan harcamalar gelirken, üçüncü sırada bulantı yan etkisinin tedavisi için yapılan harcamalar yer almaktadır. Gemcitabine/cisplatin tedavisi progresyon durumunda ise en çok bulantı tedavisi için harcama yapılırken, ikinci sırada kusma, üçüncü sırada lökopeni yan etkisinin tedavisi için yapılan harcamalar yer almaktadır.

4.6.9. Poliklinik Başvurusu, Hastaneye Yatış, İlaç Raporu ve Kemoterapi Uygulama

Poliklinik başvurusu, hastaneye yatış, ilaç raporu ve kemoterapi uygulama sıklık ve maliyetleri Tablo 19'da sunulmuştur. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde hastanede yatış gün sayısı progresyonsuz durum için 5, progresyon durumu için 6 gün olarak belirtilmiştir. Gemcitabine tedavisinde ise progresyonsuz durumda 4, progresyon durumunda 5 gün olarak belirtilmiştir.

Tablo 19. Poliklinik Başvurusu, Hastaneye Yatış, İlaç Raporu ve Kemoterapi Uygulama Maliyetleri

SUT Kodu	Maliyet Kalemleri	Birim Fiyatı (TL)	Yıllık Kullanım Süresi / Gün		Toplam Maliyeti (TL)			
			Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz		Progresyon	
					Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde
PEMETREXED/CİSPLATİN								
510.010	Standart Yatak	15,00	1	3	75,00	33,60	270,00	49,80
520.030	Normal Poliklinik Muayenesi	15,00	4	12	62,00	27,78	186,00	34,30
520.050	Sağlık Kurulu Raporu	3,00	1	1	3,00	1,34	3,00	0,55
520.051	Uzman Hekim Raporu	1,00	1	1	1,00	0,45	1,00	0,18
530.080	Damar Yolu Açılması	4,80	6	6	28,80	12,90	28,80	5,31
530.160	İntravenöz İlaç İnfüzyonu	8,90	6	6	53,40	23,92	53,40	9,85
TOPLAM					223,20	100,00	542,20	100,00
GEMCİTABİNE/CİSPLATİN								
510.010	Standart Yatak Ücreti	15,00	1	3	60,00	20,66	225,00	38,83
520.030	Normal Poliklinik Muayenesi	15,00	4	12	62,00	21,35	186,00	32,10
520.050	Sağlık Kurulu Raporu	3,00	1	1	3,00	1,03	3,00	0,52
520.051	Uzman Hekim Raporu	1,00	1	1	1,00	0,34	1,00	0,17
530.080	Damar Yolu Açılması	4,80	12	12	57,60	19,83	57,60	9,94
530.160	İntravenöz İlaç İnfüzyonu	8,90	12	12	106,80	36,78	106,80	18,43
TOPLAM					290,40	100,00	579,40	100,00

İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda hastaneye yatış, poliklinik başvurusu, ilaç raporları ve kemoterapi uygulanması için yapılan harcamaların toplamı 223,20 TL iken, progresyon durumunda 542,20 TL'dir. En büyük harcama kalemi hem progresyonsuz durumda, hem de progresyon durumunda hastane yatak maliyeti iken, ikinci sırada poliklinik başvuru maliyeti ve üçüncü sırada da intravenöz ilaç infüzyon maliyeti yer almaktadır.

İleri evre KHDAK gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumda hastaneye yatış, poliklinik başvurusu, ilaç raporları ve kemoterapi uygulanması için yapılan harcamaların toplamı 290,40 TL iken, progresyon durumunda 579,40 TL'dir. En büyük harcama kalemi progresyonsuz durumda intravenöz ilaç infüzyon maliyeti iken, ikinci sırada poliklinik başvuru maliyeti ve üçüncü sırada da hastane yatak maliyeti yer

almaktadır. Gemcitabine/cisplatin tedavisi progresyon durumuna bakıldığında ise en büyük harcama kaleminin hastane yatak maliyeti olduğu, ikinci sırada poliklinik başvuru maliyetinin, üçüncü sırada ise intravenöz ilaç uygulama maliyetinin yer aldığı görülmektedir.

İleri evre KHDAK tedavisinde yukarıda dokuz başlıkta incelenen maliyetler pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavisi için bir bütün olarak Tablo 20’de gösterilmektedir. İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin birinci basamak tedavisinin progresyonsuz maliyetinin toplam 22.098,91 TL, progresyon maliyetinin toplam 21.887,52 TL olduğu görülmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumunda toplam maliyetin %69,86’sını kemoterapi ilaç maliyeti, %8,70’ini kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçların maliyeti, %7,93’ünü tedavi süresince yapılan tetkik maliyetini oluşturduğu görülmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde progresyon durumu incelendiğinde de toplam maliyet içindeki en büyük maliyetin kemoterapi ilaç maliyeti olduğu, ikinci sırada kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçların maliyeti, üçüncü sırada ise tedavi süresince yapılan tetkiklerin maliyetinin olduğu görülmektedir.

Tablo 20. İleri Evre KHDAK Tedavi Maliyetleri

Maliyet Kalemleri	Pemetrexed/Cisplatin				Gemcitabine/Cisplatin				Fark	
	Progresyonsuz		Progresyon		Progresyonsuz		Progresyon		Progresyonsuz	Progresyon
	Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde	Maliyet	Yüzde		
Kemoterapi	15.439,37	69,86	15.439,37	70,54	4.962,60	38,7	4.962,60	38,91	10.476,77	10.476,77
Kemoterapi ile Birlikte Kullanılan İlaç	1.923,54	8,7	2.133,00	9,75	2.752,47	21,47	2.874,61	22,54	-828,93	-741,61
Radyoterapi	885	4	462,95	2,12	885	6,9	462,95	3,63	0	0
Konsültasyon	10,2	0,05	25,8	0,12	15,6	0,12	31,20	0,24	-5,4	-5,4
Tedavi Süresince Yapılan Tetkik	1.753,52	7,93	1.729,27	7,9	1.587,07	12,38	1.725,84	13,53	166,45	3,43
Takip Süresince Yapılan Tetkik	799	3,62	647,86	2,96	898,69	7,01	882,18	6,92	-99,69	-234,32
Takip Süresince Kullanılan İlaç	182,79	0,83	197,54	0,9	619,87	4,83	673,77	5,28	-437,08	-476,23
Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan İlaç	882,29	3,99	709,51	3,24	810,43	6,32	561,93	4,41	71,86	147,58
Poliklinik Başvuru, Hastaneye Yatış, Rapor ve Kemoterapi Uygulama	223,2	1,01	542,2	2,48	290,4	2,26	579,40	4,54	-67,2	-37,2
TOPLAM	22.098,91	100	21.887,52	100	12.822,13	100	12.754,47	100	9.276,78	9.133,05

İleri evre KHDAK gemcitabine/cisplatin birinci basamak tedavisinin progresyonsuz maliyetinin toplam 12.822,13 TL, progresyon maliyetinin toplam 12.754,47 TL olduğu görülmektedir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyonsuz durumunda toplam maliyetin %38,70'ını kemoterapi ilaç maliyeti, %21,47'sini kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçların maliyeti, %12,38'ini tedavi süresince yapılan tetkik maliyetlerinin oluşturduğu görülmektedir. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde progresyon durumu incelendiğinde de toplam maliyet içindeki en büyük maliyetin kemoterapi ilaç maliyeti olduğu, ikinci sırada kemoterapi ile birlikte kullanılan ilaçların maliyeti, üçüncü sırada ise tedavi süresince yapılan tetkiklerin maliyetinin olduğu görülmektedir.

Tablo 20'de görüldüğü üzere iki tedavi arasındaki en büyük farklılığı kemoterapi ilaç maliyeti oluşturmaktadır. 6 kür için uygulanan pemetrexed/cisplatin tedavisi 15.439,37 TL iken, 6 kür gemcitabine/cisplatin tedavisi 4.962,60 TL'dir.

4.7. TEDAVİ ETKİLİLİĞİNE İLİŞKİN BULGULAR

Modelde tedavi etkililik göstergesi olarak kalite ayarlı yaşam yılları kullanılmıştır. Bunun için Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Hastanesi, Ankara Üniversitesi Cebeci Hastanesi, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Hastanesi'ne başvuru alan ileri evre akciğer kanseri olan hastalar arasında gemcitabine/cisplatin ve pemetrexed/cisplatin tedavisi alan hastalara yaşam kalitesini ölçmek amacıyla telefon yöntemiyle EQ-5D ölçeği uygulanmıştır. Bu çalışma 31 Aralık 2012 - 1 Mart 2013 tarihleri arasında toplam 66 ileri evre KHDAK hastasına telefon ile EQ-5D yaşam kalitesi anketinin doldurulması ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların yaş, cinsiyet, meslek gibi özellikleri Tablo 21'de gösterilmektedir. Tablodan görüldüğü gibi çalışmaya 23 pemetrexed/cisplatin tedavisi alan hasta, 43 gemcitabine/cisplatin alan hasta katılmıştır. Hastanelerde pemetrexed/cisplatin tedavisi alan kişi sayısı az olduğu için görüşme yapılan hasta sayısı 23 ile sınırlı kalmıştır. Çalışmaya katılan hastaların %45,5'i progresyonsuz durumda iken, %54,5'i progresyon durumundadır. Çalışmaya katılan 66 hastanın %28,8'i kadın, %71,2'si erkektir. Çalışmaya katılan hastalar çalışma durumları açısından incelendiğinde %19,7'sinin aktif çalışan, %18,2'sinin ev hanımı ve

%62,1'inin emekli olduğu görülmektedir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı 59,9 (8,6)'dur.

Tablo 21. Çalışmaya Katılan Hastaların Özellikleri Açısından Dağılımı

	Frekans	Yüzde
Tedavi Yöntemi		
Pemetrexed/cisplatin	23	34,8
Gemcitabine/cisplatin	43	65,2
Progresyon Durumu		
Progresyonsuz	30	45,5
Progresyon	36	54,5
Cinsiyet		
Erkek	47	71,2
Kadın	19	28,8
Çalışma Durumu		
Aktif Çalışan	13	19,7
Ev Hanımı	12	18,2
Emekli	41	62,1
	Ortalama	Standart Sapma
Yaş	59,9	8,6

Hastaların ankete verdikleri cevaplar, Türkiye'ye özgü oluşturulmuş bir yaşam kalitesi ortalama ağırlıkları olmadığı için Hollanda'nın ağırlık verilerine çevrilmiştir. Sonuç olarak pemetrexed/cisplatin tedavisinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQoL) değeri progresyonsuz durumda 0,815, progresyon durumunda ise 0,638 bulunmuştur. Gemcitabine/cisplatin tedavisinde ise HRQoL değeri progresyonsuz durumda 0,707, progresyon durumunda ise 0,631 olarak hesaplanmıştır.

Gemcitabine/cisplatin ve pemetrexed/cisplatin ile tedavi edilen hastaların EQ-5D sonucunda ulaşılan HRQoL etkililik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup olmadığı incelendiğinde; Tablo 22'de görüldüğü üzere yapılan analize göre hem progresyonsuz durumda hem de progresyon durumunda iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22. Pemetrexed/Cisplatin ve Gemcitabine/Cisplatin Kullanan Hastaların Sağlıkla İlgili Yaşam Kalitesinin Karşılaştırılması

	N	Ortalama	Standart Sapma	T Değeri	P değeri
Progresyonsuz Durumda					
Pemetrexed/cisplatin	9	0,815	0,160	1,828	0,078
Gemcitabine/cisplatin	21	0,707	0,143		
Progresyon Durumunda					
Pemetrexed/cisplatin	14	0,638	0,208	0,820	0,935
Gemcitabine/cisplatin	22	0,631	0,274		

4.8. PERSPEKTİF, ZAMAN DİLİMİ VE İNDİRGEME

Analiz “Sosyal Güvenlik Kurumu” perspektifinden yapılmıştır. Zaman dilimi olarak yaşam süresi seçilmiştir. Diğer bir deyişle, model hastaların sağ kaldıkları dönem boyunca ortaya çıkacak klinik ve ekonomik sonuçları kapsamaktadır. Markov model çalıştırıldığında bulunan 72 aylık yaşam süresi çalışmanın zaman dilimini oluşturmaktadır.

Bu çalışmada, ilk yıl için indirgeme yapılmadığından 13. aydan 72. aya kadar geçen sürede oluşan maliyet ve etkililik verilerinin bugünkü değerleri DSÖ’nün tercih ettiği indirgeme oranı olan %3 oranı kullanılarak bulunmuştur. Bu indirgeme oranı duyarlılık analizlerinde %0 ile %6 arasında değiştirilmiştir. Yaşam yılı, QALY ve maliyetlere uygulanan indirgeme sonuçları Maliyet Etkililik Analizi Bulguları bölümünde Tablo 25 ve Tablo 26’da gösterilmektedir.

4.9. MALİYET ETKİLİLİK ANALİZİ BULGULARI

Yukarıda gemcitabine/cisplatin ve pemetrexed/cisplatin tedavilerinin hasta başına maliyeti ve yaşam kalitesine ilişkin sonuçları belirlendikten sonra maliyet ve etkililik değişkenleri, Markov modele yerleştirilerek model çalıştırılmıştır.

Sonuçlar ilave maliyet etkililik oranı olarak sunulmuştur. Sonuçlar, kazanılan kalite ayarlı yaşam yılı (QALY) başına ilave maliyet olarak belirtilmiştir.

Markov kohortunda hastalar, herhangi bir zaman diliminde progresyonsuz, progresyon ve ölüm sağlık durumlarından herhangi birinde olabilmektedir. Bütün hastalar progresyonsuz sağlık durumundan modele girmektedirler. Mevcut döngüde progresyonsuz durumda olan hastalar bir sonraki döngüde de progresyonsuz sağlık durumunda kalabilmekte ya da progresyon veya ölüm durumuna geçiş yapabilmektedir. Mevcut döngüde progresyon durumunda olan hastalar bir sonraki döngüde de progresyon durumunda kalabilmekte ya da ölüm durumuna geçiş yapabilmektedir. Ölüm absorbe eden evredir. Markov sürecinde döngüler 1 aylık sürelerden oluşmaktadır.

Markov modelde kullanılan geçiş olasılıkları ya ileriye yönelik kohort çalışması yaparak ya da literatürden elde edilebilmektedir. İleriye yönelik kohort çalışması yapmak için ileri evre KHDAK olan hastalarla uzun yıllar araştırma yapılması gerektiğinden, bu çalışmada geçiş olasılıkları literatürden elde edilmiştir. Bu çalışmada geçiş olasılıkları, Uyl-de Groot ve arkadaşları (2005) tarafından ileri evre KHDAK tedavisinde kullanılan yeni jenerasyon ilaçların maliyet etkililik analizi çalışmasından alınmıştır. Uyl-de Groot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kullanılan sağlık durumları, bu tez kapsamında kullanılan sağlık durumlarını tam olarak içerdiği için bu geçiş olasılıkları kullanılmıştır. Markov modelde kullanılan geçiş olasılıkları Tablo 23’de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi Markov modelde geçiş olasılıkları ilk 3 döngü için, 4-6 arasındaki döngüler için ve diğer döngüler için olmak üzere üç farklı şekilde kullanılmıştır. İlk üç döngüde progresyonsuz durumda olan hastanın bir sonraki döngüde yine progresyonsuz kalma olasılığı 0,767 iken, progresyon durumuna geçme olasılığı 0,133, ölme olasılığı ise 0,100’dür. İlk üç döngüde progresyon durumunda olan hastanın progresyon durumuna geçme olasılığı 0,852 iken ölme olasılığı 0,148’dir. Ölüm durumunda olan hasta ise 1,000 olasılıkla yine ölüm durumunda kalacaktır.

4-6 döngü arasında sağlık durumları arasında geçiş olasılıkları değişmektedir. Bu döngüler arasında progresyonsuz durumda olan hastanın bir sonraki döngüde progresyonsuz durumda kalma olasılığı 0,784 iken, progresyon duruma geçme olasılığı 0,197 ve ölme olasılığı 0,019’dur. Bu döngülerde progresyon durumunda olan hastanın bir sonraki döngüde de progresyon durumunda kalma olasılığı 0,852 iken, ölüm durumuna geçme olasılığı 0,148’dir.

Tablo 23. Modelde Kullanılan Markov Geçiş Olasılıkları

Döngü 1-3 için			
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm
Progresyonsuz	0,767	0,133	0,100
Progresyon	0,000	0,852	0,148
Ölüm	0,000	0,000	1,000
Döngü 4-6 için			
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm
Progresyonsuz	0,784	0,197	0,019
Progresyon	0,000	0,852	0,148
Ölüm	0,000	0,000	1,000
Diğer Döngüler için			
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm
Progresyonsuz	0,757	0,230	0,013
Progresyon	0,000	0,896	0,104
Ölüm	0,000	0,000	1,000

Kaynak: Uyl-de Groot, 2005

Hipotetik ileri evre KHDAK olan 1.000 hastanın farklı sağlık durumlarına geçişlerini yaşam boyu zaman dilimini temsil eden birer aylık döngüler kullanarak simule eden Markov Kohort Tablo 24’de gösterilmektedir.

Markov kohort progresyonsuz durumda olan 1.000 hasta ile başlatılmıştır. Markov kohortun birinci döngüsünde progresyonsuz durumda olan hastanın yine progresyonsuz durumda kalma olasılığı 0,767 olduğundan 767 hasta ($1.000 \times 0,767$) progresyonsuz durumda kalmaya devam etmiştir. Progresyonsuz durumda olan hastanın progresyon durumuna geçme olasılığı 0,133 olduğundan 133 hasta ($1.000 \times 0,133$) progresyon durumuna geçmiş, progresyonsuz durumda olan hastanın ölme olasılığı 0,100 olduğundan 100 hasta ($1.000 \times 0,100$) birinci ay döngü sonunda ölmüştür.

Markov kohortun ikinci ay döngüsü incelendiğinde, bir önceki döngüde progresyonsuz durumda olan 767 hastanın 0,767’si olan 588 hasta ($767 \times 0,767$) progresyonsuz durumda kalmaya devam etmektedir. Bir önceki döngüde progresyonsuz durumda olan 767 hastanın 0,133’ü bu döngüde progresyon durumuna geçerken, bir önceki döngüde progresyon durumunda olan 133 hastanın 0,852’si bu döngüde progresyon durumunda kalmaya devam etmektedir. Böylelikle ikinci döngüde birinci döngünün progresyonsuz durumundan gelenler ve birinci döngüde progresyon durumunda olup ikinci döngüde de progresyon durumunda kalmaya devam edenler olmak üzere

$[(767*0,133)+(133*0,852)]$ toplam 215 hasta progresyon durumundadır. İkinci döngüdeki ölüm durumunu incelediğimizde ise birinci döngüde progresyonsuz durumda olan 767 hastanın 0,100'ü, birinci döngüde progresyon durumunda olan hastaların 0,148'i ölmüş ve birinci döngüde ölmüş olan hastaların tamamı ölüm durumunda kalmaya devam etmiştir. Bu durumda progresyonsuz durumdan ölüm durumuna geçen hastalar, progresyon durumundan ölüm durumuna geçen hastalar ve ölüm durumunda kalmaya devam eden hastalar olmak üzere $[(767*0,100)+(133*0,148)+(100*1,000)]$ toplam 196 hasta ikinci döngünün sonunda ölüm durumundadır.

Yukarıda birinci ve ikinci ay için anlatılan süreç tüm hastaların ölüm durumuna geçtiği 72. aya kadar devam ettirilmiştir. Böylelikle bu Markov kohortunda ileri evre KHDAAK hastalarının yaşam süresi 72 ay olarak bulunmuştur.

Tablo 24. Markov Kohortu

Döngü/Ay	Her Sağlık Durumundaki Kişi Sayısı			Toplam
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm	
0	1.000	0	0	1.000
1	767	133	100	1.000
2	588	215	196	1.000
3	451	262	287	1.000
4	354	312	334	1.000
5	277	335	387	1.000
6	217	340	442	1.000
7	165	355	480	1.000
8	125	356	519	1.000
9	94	348	558	1.000
10	71	333	595	1.000
11	54	315	631	1.000
12	41	295	664	1.000
13	31	273	696	1.000
14	23	252	724	1.000
15	18	231	751	1.000
16	13	211	775	1.000
17	10	192	797	1.000
18	8	175	818	1.000
19	6	158	836	1.000
20	4	143	852	1.000
21	3	129	867	1.000
22	3	117	881	1.000
23	2	105	893	1.000
24	1	95	904	1.000
25	1	85	914	1.000
26	1	76	923	1.000
27	1	69	931	1.000

Tablo 24. Markov Kohortu (Devam)

Döngü/Ay	Her Sağlık Durumundaki Kişi Sayısı			Toplam
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm	
28	0	62	938	1.000
29	0	55	944	1.000
30	0	50	950	1.000
31	0	45	955	1.000
32	0	40	960	1.000
33	0	36	964	1.000
34	0	32	968	1.000
35	0	29	971	1.000
36	0	26	974	1.000
37	0	23	977	1.000
38	0	21	979	1.000
39	0	19	981	1.000
40	0	17	983	1.000
41	0	15	985	1.000
42	0	13	987	1.000
43	0	12	988	1.000
44	0	11	989	1.000
45	0	10	990	1.000
46	0	9	991	1.000
47	0	8	992	1.000
48	0	7	993	1.000
49	0	6	994	1.000
50	0	6	994	1.000
51	0	5	995	1.000
52	0	4	996	1.000
53	0	4	996	1.000
54	0	4	996	1.000
55	0	3	997	1.000
56	0	3	997	1.000
57	0	3	997	1.000
58	0	2	998	1.000
59	0	2	998	1.000
60	0	2	998	1.000
61	0	2	998	1.000
62	0	1	999	1.000
63	0	1	999	1.000
64	0	1	999	1.000
65	0	1	999	1.000
66	0	1	999	1.000
67	0	1	999	1.000
68	0	1	999	1.000
69	0	1	999	1.000
70	0	1	999	1.000
71	0	1	999	1.000
72	0	0	1.000	1.000

Yaşam süresi boyunca her bir sağlık durumunda kaç hastanın olduğu Markov kohortu ile hesaplandıktan sonra pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin tedavileri için ayrı ayrı olmak üzere her bir Markov döngüsündeki kişi başına maliyet, yaşam yılı ve QALY hesaplamaları yapılmıştır. Tablo 25’de pemetrexed/cisplatin tedavisi için Tablo 26’da da gemcitabine/cisplatin tedavisi için Markov döngülerinin kişi başı maliyeti, yaşam yılları ve QALY hesaplamaları gösterilmektedir.

Her bir aylık döngüler için her bir sağlık durumundaki hasta sayısı ile o sağlık durumu için hesaplanan maliyet çarpılarak hasta başına o döngünün toplam tedavi maliyeti hesaplanmıştır. Markov kohortunun birinci döngüsü için bu hesaplama örnek olarak yapıldığında; ilk olarak Tablo 24’de görülen sağlık durumlarında yer alan kişi sayıları 1.000’e bölünerek maliyetlerin kişi başına bulunması sağlanmıştır. Daha sonra Tablo 20’de gösterilen pemetrexed/cisplatin tedavisinin progresyonsuz durumdaki yıllık maliyeti 22.098,91 TL, bir yıldaki ay sayısı olan 12’ye bölünerek 1.841,58 TL olan aylık maliyete ulaşılmıştır. Pemetrexed/cisplatin tedavisinin progresyon durumundaki aylık maliyeti ise $(21.887,52 \text{ TL} / 12)$ 1.823,96 TL’dir. Birinci döngü olarak adlandırılan ilk ay için hesaplamaları yaptığımızda progresyonsuz durumda olan 0,767 hasta ile progresyonsuz durumun bir aylık maliyeti olan 1.841,58 TL çarpılmış ve progresyon durumunda olan 0,133 hasta ile de 1.823,96 TL çarpılmıştır. Bulunan iki maliyet değeri toplanarak $[(0,767 * 1.841,58) + (0,133 * 1.823,96)]$ progresyonsuz ve progresyon durumlarında olan hastaların birinci döngüdeki toplam maliyeti olan 1.655,08 TL’ye ulaşılmıştır. Bu hesaplama hastanın yaşam süresini temsil eden Markov kohortun sonuncu döngüsü olan 72. döngüye kadar aynı şekilde yapılmaktadır. Her tedavinin toplam maliyeti modelin zaman boyutu olan 72 ay süresince ortaya çıkan maliyetlerin toplamından oluşmaktadır.

Tablo 25. Pemetrexed/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY

Döngü / Ay	Maliyet (TL)		Yaşam Yılı		QALY	
	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş
1	1.655,08	1.655,08	0,075	0,075	0,059	0,059
2	1.476,13	1.476,13	0,067	0,067	0,051	0,051
3	1.308,28	1.308,28	0,059	0,059	0,045	0,045
4	1.220,28	1.220,28	0,055	0,055	0,041	0,041
5	1.122,49	1.122,49	0,051	0,051	0,037	0,037
6	1.021,29	1.021,29	0,046	0,046	0,033	0,033
7	950,63	950,63	0,043	0,043	0,030	0,030
8	878,68	878,68	0,040	0,040	0,027	0,027
9	807,68	807,68	0,037	0,037	0,025	0,025
10	739,10	739,10	0,034	0,034	0,023	0,023
11	673,91	673,91	0,031	0,031	0,020	0,020
12	612,67	612,67	0,028	0,028	0,018	0,018
13	555,64	539,46	0,025	0,025	0,017	0,016
14	502,92	488,27	0,023	0,022	0,015	0,015
15	454,45	441,21	0,021	0,020	0,013	0,013
16	410,09	398,15	0,019	0,018	0,012	0,012
17	369,64	358,87	0,017	0,016	0,011	0,011
18	332,86	323,16	0,015	0,015	0,010	0,010
19	299,50	290,78	0,014	0,013	0,009	0,009
20	269,31	261,46	0,012	0,012	0,008	0,008
21	242,02	234,97	0,011	0,011	0,007	0,007
22	217,40	211,06	0,010	0,010	0,006	0,006
23	195,20	189,51	0,009	0,009	0,006	0,006
24	175,21	170,11	0,008	0,008	0,005	0,005
25	157,23	148,20	0,007	0,007	0,005	0,004
26	141,05	132,96	0,006	0,006	0,004	0,004
27	126,52	119,26	0,006	0,005	0,004	0,003
28	113,47	106,95	0,005	0,005	0,003	0,003
29	101,74	95,90	0,005	0,004	0,003	0,003
30	91,22	85,98	0,004	0,004	0,003	0,003
31	81,78	77,08	0,004	0,004	0,002	0,002
32	73,31	69,10	0,003	0,003	0,002	0,002
33	65,71	61,94	0,003	0,003	0,002	0,002
34	58,89	55,51	0,003	0,003	0,002	0,002
35	52,78	49,75	0,002	0,002	0,002	0,001
36	47,31	44,59	0,002	0,002	0,001	0,001
37	42,39	38,80	0,002	0,002	0,001	0,001
38	37,99	34,77	0,002	0,002	0,001	0,001
39	34,05	31,16	0,002	0,001	0,001	0,001
40	30,51	27,92	0,001	0,001	0,001	0,001
41	27,34	25,02	0,001	0,001	0,001	0,001
42	24,50	22,42	0,001	0,001	0,001	0,001
43	21,95	20,09	0,001	0,001	0,001	0,001
44	19,67	18,00	0,001	0,001	0,001	0,001
45	17,62	16,13	0,001	0,001	0,001	0,000
46	15,79	14,45	0,001	0,001	0,000	0,000
47	14,15	12,95	0,001	0,001	0,000	0,000
48	12,68	11,60	0,001	0,001	0,000	0,000
49	11,36	10,09	0,001	0,000	0,000	0,000
50	10,18	9,04	0,000	0,000	0,000	0,000

Tablo 25. Pemetrexed/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY (Devam)

Döngü / Ay	Maliyet (TL)		Yaşam Yılı		QALY	
	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş
51	9,12	8,10	0,000	0,000	0,000	0,000
52	8,17	7,26	0,000	0,000	0,000	0,000
53	7,32	6,51	0,000	0,000	0,000	0,000
54	6,56	5,83	0,000	0,000	0,000	0,000
55	5,88	5,22	0,000	0,000	0,000	0,000
56	5,27	4,68	0,000	0,000	0,000	0,000
57	4,72	4,19	0,000	0,000	0,000	0,000
58	4,23	3,76	0,000	0,000	0,000	0,000
59	3,79	3,37	0,000	0,000	0,000	0,000
60	3,40	3,02	0,000	0,000	0,000	0,000
61	3,04	2,62	0,000	0,000	0,000	0,000
62	2,73	2,35	0,000	0,000	0,000	0,000
63	2,44	2,11	0,000	0,000	0,000	0,000
64	2,19	1,89	0,000	0,000	0,000	0,000
65	1,96	1,69	0,000	0,000	0,000	0,000
66	1,76	1,52	0,000	0,000	0,000	0,000
67	1,57	1,36	0,000	0,000	0,000	0,000
68	1,41	1,22	0,000	0,000	0,000	0,000
69	1,26	1,09	0,000	0,000	0,000	0,000
70	1,13	0,98	0,000	0,000	0,000	0,000
71	1,01	0,88	0,000	0,000	0,000	0,000
72	0,91	0,78	0,000	0,000	0,000	0,000
TOPLAM	18.001,53	17.783,34	0,820	0,810	0,572	0,566

İleri evre KHDAK pemetrexed/cisplatin birinci basamak tedavisi için bir hastanın yaşam boyu maliyeti indirgeme olmadan 18.001,53 TL olarak bulunurken, ilk bir yıl dışındaki maliyetlere %3 oranında indirgeme uygulandığında 17.783,34 TL olarak bulunmuştur. Bu rakam, gemcitabine/cisplatin tedavisi için Markov döngülerinin hasta başına maliyet, yaşam yılı ve QALY hesaplamasını gösteren Tablo 26’da indirgeme olmadan 10.474,58 TL olarak bulunurken, indirgeme durumunda 10.347,45 TL olarak bulunmuştur.

Her bir döngü için hasta başına maliyet hesaplaması yapıldıktan sonra hastaların kazanılan yaşam yılları hesaplanmıştır. Bir döngü için bir hastanın kazanılan yaşam yılı hesaplaması o döngüde progresyonsuz ve progresyon durumunda olan hasta sayılarının toplanıp 12’ye bölünmesi ile hesaplanmaktadır. Hasta başına kazanılan yaşam yılı hesaplaması yapabilmek için daha önce Markov kohortta hesaplanan her bir sağlık durumundaki kişi sayısı toplam hasta sayısı olan 1.000’e bölünerek hesaplamalara başlanmıştır. Birinci döngü için bu hesaplama $[(0,767+0,133)/12]$ sonucunda elde edilen 0,075 bize birinci döngüde hasta başına kazanılan yaşam yılını vermektedir. Birer

aylık döngülerde Markov kohort tarafından biriktirilen yaşam yılları toplam sağkalımı vermektedir. Her bir döngüdeki kazanılan yaşam yılları toplanarak kazanılan toplam yaşam yılı elde edilmiştir. Her iki tedavi alternatifinde de indirgeme olmadan kazanılan yaşam yılı 0,820 iken indirgeme durumunda 0,810 olarak bulunmuştur. Yani alınan tedaviler sonucunda bir hastanın kazandığı yaşam yılı 0,810'e karşılık gelen yaklaşık 9,9 aydır. Hesaplanan yaşam yıllarının eşit olmasının nedeni Markov modelde her iki tedavi alternatifi için aynı geçiş olasılıklarının kullanılmasıdır.

Yaşam yılı hesaplamasından sonra her bir döngü için etkililik ölçütü olan QALY hesaplaması yapılmıştır. Her bir aylık döngüler için her bir sağlık durumundaki hasta sayısı ile o sağlık durumu için hesaplanan HRQoL değeri çarpılmış ve bulunan değerlerin toplamı 12'ye bölünerek hasta başına o döngünün toplam kalite ayarlı yaşam yılı hesaplanmıştır. Gemcitabine/cisplatin tedavisi için Markov kohortunun birinci döngüsünde bu hesaplamayı yapmak için ilk olarak hasta başına QALY hesaplayabilmek için daha önce Markov kohortta hesaplanan her bir sağlık durumundaki kişi sayısı toplam hasta sayısı olan 1.000'e bölünmüştür. Daha sonra progresyonsuz durumda olan 0,767 hasta ile EQ-5D anket çalışması sonucunda bulunan gemcitabine/cisplatin tedavisinin sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değeri olan 0,707 ile çarpılmıştır. Daha sonra progresyon durumunda olan 0,133 hasta ile progresyon durumunun sağlıkla ilgili yaşam kalitesi değeri olan 0,631 ile çarpılmıştır. Bulunan değerler toplanıp bir yıldaki ay sayısı olan 12'ye bölündüğünde $[(0,767*0,707) + (0,133*0,631) / 12]$ gemcitabine/cisplatin tedavisinde bir hastanın birinci aydaki QALY'si 0,052 olarak hesaplanmıştır. Bu hesaplama Markov kohortundaki tüm döngüler için hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda gemcitabine/cisplatin tedavisinde indirgeme olmadan toplam yaşam boyu QALY 0,538 iken ilk bir yıl dışındaki değerlere %3 indirgeme uygulandığında QALY 0,532 olarak hesaplanmıştır. Pemetrexed/cisplatin tedavisinde ise indirgeme olmadan toplam hasta başına yaşam boyu QALY 0,572 iken indirgeme durumunda 0,566'dır. Yani gemcitabine/cisplatin tedavisinde hasta başına kazanılan kalite ayarlı yaşam yılı 6,5 ay iken pemetrexed/cisplatin tedavisinde kalite ayarlı yaşam yılı 6,9 aydır.

Tablo 26. Gemcitabine/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY

Döngü / Ay	Maliyet (TL)		Yaşam Yılı		QALY	
	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş
1	960,91	960,91	0,075	0,075	0,052	0,052
2	857,46	857,46	0,067	0,067	0,046	0,046
3	760,29	760,29	0,059	0,059	0,040	0,040
4	709,46	709,46	0,055	0,055	0,037	0,037
5	652,83	652,83	0,051	0,051	0,034	0,034
6	594,13	594,13	0,046	0,046	0,031	0,031
7	553,20	553,20	0,043	0,043	0,028	0,028
8	511,46	511,46	0,040	0,040	0,026	0,026
9	470,22	470,22	0,037	0,037	0,024	0,024
10	430,37	430,37	0,034	0,034	0,022	0,022
11	392,46	392,46	0,031	0,031	0,020	0,020
12	356,83	356,83	0,028	0,028	0,018	0,018
13	323,64	314,22	0,025	0,025	0,016	0,016
14	292,96	284,42	0,023	0,022	0,015	0,014
15	264,74	257,03	0,021	0,020	0,013	0,013
16	238,91	231,95	0,019	0,018	0,012	0,012
17	215,35	209,08	0,017	0,016	0,011	0,010
18	193,93	188,28	0,015	0,015	0,010	0,009
19	174,50	169,42	0,014	0,013	0,009	0,008
20	156,91	152,34	0,012	0,012	0,008	0,008
21	141,02	136,91	0,011	0,011	0,007	0,007
22	126,67	122,98	0,010	0,010	0,006	0,006
23	113,74	110,43	0,009	0,009	0,006	0,005
24	102,09	99,12	0,008	0,008	0,005	0,005
25	91,62	86,36	0,007	0,007	0,005	0,004
26	82,19	77,47	0,006	0,006	0,004	0,004
27	73,72	69,49	0,006	0,005	0,004	0,003
28	66,12	62,32	0,005	0,005	0,003	0,003
29	59,29	55,88	0,005	0,004	0,003	0,003
30	53,16	50,10	0,004	0,004	0,003	0,002
31	47,65	44,92	0,004	0,004	0,002	0,002
32	42,72	40,27	0,003	0,003	0,002	0,002
33	38,29	36,09	0,003	0,003	0,002	0,002
34	34,32	32,35	0,003	0,003	0,002	0,002
35	30,76	28,99	0,002	0,002	0,002	0,001
36	27,57	25,98	0,002	0,002	0,001	0,001
37	24,70	22,61	0,002	0,002	0,001	0,001
38	22,14	20,26	0,002	0,002	0,001	0,001
39	19,84	18,16	0,002	0,001	0,001	0,001
40	17,78	16,27	0,001	0,001	0,001	0,001
41	15,93	14,58	0,001	0,001	0,001	0,001
42	14,28	13,06	0,001	0,001	0,001	0,001
43	12,79	11,71	0,001	0,001	0,001	0,001
44	11,46	10,49	0,001	0,001	0,001	0,001
45	10,27	9,40	0,001	0,001	0,001	0,000
46	9,20	8,42	0,001	0,001	0,000	0,000
47	8,25	7,55	0,001	0,001	0,000	0,000
48	7,39	6,76	0,001	0,001	0,000	0,000
49	6,62	5,88	0,001	0,000	0,000	0,000
50	5,93	5,27	0,000	0,000	0,000	0,000

Tablo 26. Gemcitabine/Cisplatin Tedavisi için Markov Döngülerinde Kişi Başı Maliyet, Yaşam Yılı ve QALY (Devam)

Döngü / Ay	Maliyet (TL)		Yaşam Yılı		QALY	
	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş	İndirgeme yok	İndirgenmiş
51	5,32	4,72	0,000	0,000	0,000	0,000
52	4,76	4,23	0,000	0,000	0,000	0,000
53	4,27	3,79	0,000	0,000	0,000	0,000
54	3,82	3,40	0,000	0,000	0,000	0,000
55	3,43	3,04	0,000	0,000	0,000	0,000
56	3,07	2,73	0,000	0,000	0,000	0,000
57	2,75	2,44	0,000	0,000	0,000	0,000
58	2,46	2,19	0,000	0,000	0,000	0,000
59	2,21	1,96	0,000	0,000	0,000	0,000
60	1,98	1,76	0,000	0,000	0,000	0,000
61	1,77	1,53	0,000	0,000	0,000	0,000
62	1,59	1,37	0,000	0,000	0,000	0,000
63	1,42	1,23	0,000	0,000	0,000	0,000
64	1,28	1,10	0,000	0,000	0,000	0,000
65	1,14	0,99	0,000	0,000	0,000	0,000
66	1,02	0,88	0,000	0,000	0,000	0,000
67	0,92	0,79	0,000	0,000	0,000	0,000
68	0,82	0,71	0,000	0,000	0,000	0,000
69	0,74	0,64	0,000	0,000	0,000	0,000
70	0,66	0,57	0,000	0,000	0,000	0,000
71	0,59	0,51	0,000	0,000	0,000	0,000
72	0,53	0,46	0,000	0,000	0,000	0,000
TOPLAM	10.474,58	10.347,45	0,820	0,810	0,538	0,532

Her bir döngü için hasta başına maliyet, yaşam yılı ve QALY hesaplamaları yapıldıktan sonra ilave maliyet etkililik oranı (İMEO) yani karşılaştırılan alternatifler arasındaki toplam maliyet farkının toplam QALY farkına oranı çalışmanın zaman dilimi olan yaşam boyu için hesaplanmıştır.

Yapılan değerlendirmeler sonucunda ortaya çıkan maliyet etkililik analizi bulguları, duyarlılık analizi bulguları ve bütçe etki analizi bulguları aşağıda sunulmaktadır.

İndirgemenin uygulandığı maliyet etkililik analizi sonuçları Tablo 27’de gösterilmektedir. Hasta başına yaşam boyu maliyeti gemcitabine/cisplatin tedavisinde 10.347,45 TL iken, pemetrexed/cisplatin tedavisinde 17.783,34 TL’dir. Her iki tedavi alternatifinin yaşam yılları 0,810 olarak bulunmuştur. Hesaplanan yaşam yıllarının eşit olmasının nedeni Markov modelde her iki tedavi alternatifi için aynı geçiş olasılıklarının kullanılmasıdır. Gemcitabine/cisplatin tedavisinin QALY değeri 0,532 iken, pemetrexed/cisplatin tedavisinde QALY 0,566 olarak bulunmuştur. Pemetrexed/cisplatin tedavisi ilave 0,0337 QALY sağlamaktadır. Pemetrexed/cisplatin tedavisinin İMEO kazanılan QALY başına 220.754 TL’dir.

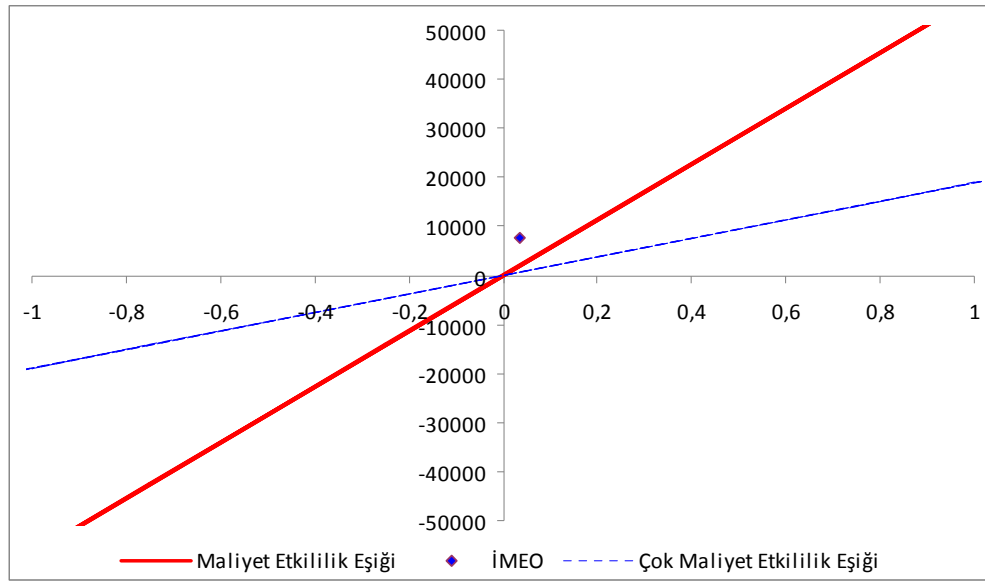
Tablo 27. Maliyet Etkililik Analiz Sonuçları

Tedavi Seçeneği	Toplam Maliyet (TL)	Yaşam Yılı	Klinik Etkililik (QALY)	İlave Maliyet (TL)	İlave Klinik Etkililik (QALY)	İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO) (TL/QALY)
Gemcitabine/Cisplatin	10.347,45	0,810	0,532			
Pemetrexed/Cisplatin	17.783,34	0,810	0,566	7.436,89	0,0337	220.754

İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi, gemcitabine/cisplatin tedavisine göre hastalara ilave yaşam yılı kazandırmazken, 0,0337 ilave kaliteli yaşam yılı kazandırmaktadır. Gemcitabine/cisplatin tedavisi ile karşılaştırıldığında pemetrexed/cisplatin tedavisinin ilave bir birim QALY maliyeti 220.754 TL'dir. Diğer bir deyişle ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde gemcitabine/cisplatin tedavisine karşı pemetrexed/cisplatin tedavisi için İMEO 220.754 TL'dir. Bu da pemetrexed/cisplatin tedavisi ile ilave QALY kazanmak için 220.754 TL'nin harcanması gerektiğini anlatmaktadır.

Bir sağlık teknolojisini kabul ya da red kararı verilirken sadece İMEO sonuçlarının yorumlanması yeterli değildir. Sonuçların değerlendirilebilmesi için maliyet etkililik ya da ödeme arzusu eşğine ihtiyaç duyulmaktadır. Sağlık teknolojisinin geri ödeme kararı alınırken İMEO'nun eşik değer ile karşılaştırılması tavsiye edilmektedir. İMEO, belirlenen eşik değerinin altında veya bu değere eşit ise maliyet etkili kabul edilmektedir.

DSÖ, kişi başına gayri safi yurtiçi hasılanın (GSYİH) eşik değerinin bir göstergesi olarak kullanılmasını önermektedir. DSÖ'ne göre İMEO, kişi başına düşen GSYİH'dan düşük ise müdahalenin maliyet etkililiği çok yüksek, İMEO'nun kişi başına düşen GSYİH'nın 1-3 katı olması durumunda maliyet etkili, üç katından fazla olması durumunda ise maliyet etkili değildir (www.who.int/choice/costs/CER_thresholds).



Şekil 5. Maliyet Etkililik Düzlemi Üzerinde İMEO

DSÖ tavsiyesine uyularak eşik değer olarak GSYİH baz aldığımızda 2012 yılı kişi başı GSYİH değeri olan 18.927 TL (10.504\$) alınmıştır (TÜİK, 2013). Bu durumda 18.927 TL ve altı çok maliyet etkili olarak değerlendirilirken, 56.781 TL'ye kadar maliyet etkili olarak değerlendirilmektedir. Bu eşik değerler göz önüne alınarak yapılan karşılaştırma Şekil 5'deki maliyet etkililik düzlemi üzerinde gösterilmektedir. Şekilde de görüldüğü gibi bulunan İMEO, eşik değerlerin üzerinde yer aldığından ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin maliyet etkili olarak bulunmamıştır.

Bulgu 1: İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi maliyet etkili bulunmamıştır.

4.10. DUYARLILIK ANALİZİ BULGULARI

Model sonuçları üzerinde önemli etkisi olan değişkenleri belirlemek amacıyla tek yönlü duyarlılık analizleri yapılmıştır. Duyarlılık analizi sonuçları Tablo 28'de gösterilmektedir.

Tablo 28. Tek Yönlü Duyarlılık Analiz Sonuçları

Değişken	Değişim	İlave Maliyet Etkililik Oranı (İMEO) (TL/QALY)
Pemetrexed İlaç Maliyeti	%10 azaltıldığında	184.767
	%20 azaltıldığında	148.789
	%30 azaltıldığında	112.810
	%40 azaltıldığında	76.832
İndirgeme Oranı	%0 alındığında	222.784
	%1 alındığında	222.089
	%2 alındığında	221.413
	%4 alındığında	220.111
	%5 alındığında	219.483
	%6 alındığında	218.871
Maliyet Hesaplamaları	Ortalamalara göre hesaplandığında	220.283
Etkililik Verileri	İngiltere'ye göre ağırlıklandırıldığında	198.054
Zaman Dilimi	45 ay alındığında	219.430

Tek-yönlü duyarlılık analizi ile maliyet etkililik analiz sonuçlarının pemetrexed/cisplatin ilaç maliyetindeki değişikliklere, hesaplamaların ortanca yerine ortalamalara göre yapıldığında ortaya çıkan değişikliklere, etkililik (yaşam kalitesi) bulgularının Hollanda yerine İngiltere'ye göre ağırlıklandırılmasında ortaya çıkan değişikliklere ve zaman dilimi olarak yaşam süresi yerine hastaların %99'unun ölüm durumuna geçtiği 45 ayın alınması durumunda ortaya çıkacak değişikliklere duyarlılığı incelenmiştir. Ayrıca indirgeme oranı %0 ile %6 arasında değiştirilerek, değişimin analiz sonuçları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Duyarlılık analizi ile analiz sonuçlarının kritik değişkenlerdeki değişimlere duyarlılığı ortaya konmuştur.

Kritik değişkenlerde değişiklikler yapıldığı zaman İMEO 76.832 TL ile 222.784 TL arasında değişmektedir. Ama her durumda ileri evre KHDAK tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi İMEO'nun belirlenen eşik değerin üzerinde olduğu yani maliyet etkili olmadığı tespit edilmiştir.

Bulgu 2: Kritik değişkenlerde yapılan değişiklikler sonucunda İMEO'nun değiştiği ama her durumda ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkili olmadığı tespit edilmiştir.

4.11. BÜTÇE ETKİ ANALİZİ BULGULARI

Belirlenen ilaçların bütçe üzerindeki etkisini ve ödenebilirliğini incelemek amacıyla bütçe etki analizi yapılmıştır. Bütçe etki analizi hesaplamaları için Türkiye’de hedef ileri evre KHDAK popülasyonu kullanılmıştır. Bu veri Göksel ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan çalışmadan alınmıştır. 2008 yılı verilerine göre Türkiye’de yıllık beklenen olgu sayısı 30.239’dur. KHDAK oranı %82,2, ileri evre KHDAK oranı %72,6 ve kemoterapi alan hasta oranı %48’dir. Yapılan bütçe etki analizi sonuçları Tablo 29’da gösterilmektedir.

Tablo 29. Bütçe Etki Analiz Sonuçları

	Bütçe Etkisi (TL)
Pemetrexed/cisplatin	154.038.866
Gemcitabine/cisplatin	89.629.372

Bulgu 3: İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisinin bütçe etkisi 154.038.866 TL iken gemcitabine/cisplatin tedavisinin bütçe etkisinin 89.629.372 TL olduğu tespit edilmiştir.

5. BÖLÜM

TARTIŞMA

Bu araştırmanın temel amacı ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin ve gemcitabine/cisplatin etken maddelerinin maliyet etkililik analizini yapmaktır. Pemetrexed/cisplatin tedavisi özellikle tümör histolojisinin adenokarsinom veya büyük hücreli karsinom olduğu durumlarda ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde bir alternatif olarak tavsiye edilmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisi ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisi için henüz geri ödenen ilaçlar listesinde yer almamakla birlikte, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nun yayınladığı Endikasyon Dışı İlaç Listesi'nde yer alarak Kasım 2012'den beri bazı durumlarda geri ödenebilmektedir. Pemetrexed/cisplatin tedavisi ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisi için geri ödeme listesine girmeye çalışmaktadır. Bu nedenlerle, iki alternatif tedavi yönteminin karşılaştırıldığı bu araştırma sonuçlarının Sosyal Güvenlik Kurumu açısından önemli bilgiler içerdiği düşünülmektedir.

Karşılaştırılan tedavi olarak gemcitabine/cisplatin seçilmesinin sebebi, bu tedavinin ileri evre KHDAK tedavisinin pazar payının yaklaşık %80'ini oluşturmasıdır. Karşılaştırılan ilaçlar, kafa kafaya klinik etkililik çalışması sonucunda benzer etkililik göstermekle birlikte fiyatları birbirinden çok farklı olduğundan bu iki ilaç karşılaştırılmıştır. Yapılan araştırma sonucunda da pemetrexed/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/cisplatin tedavisi arasında en büyük farkı oluşturan maliyetin kemoterapi maliyeti olduğu bulunmuştur. Kemoterapi maliyeti dışındaki maliyetlerde iki tedavi alternatifi arasında büyük farklılık gözlenmemiştir.

Pemetrexed/cisplatin tedavisi ile gemcitabine/cisplatin tedavisinin birinci basamak tedavisi için maliyet etkililiği NICE'in 2010 yılında yayınladığı çalışmada yapılmıştır. NICE değerlendirme kuruluna göre pemetrexed/cisplatin tedavisi maliyet etkili olarak bulunmuştur. Ama komite gemcitabine tedavisinin jeneriklerinin ortaya çıkması ile gemcitabine fiyatlarında oluşacak azalmalar karşısında pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkililiğini uzun süreli koruyamayacağını net olarak belirtmiştir.

Türkiye'de de 2010 yılında sonra gemcitabine etken maddesinin jenerik ilaçlarının

piyasaya girmesi ile birlikte gemcitabine ilaç fiyatlarında yaklaşık %35 bir düşüş yaşanmıştır. Jenerik ilaçların piyasaya girmesinden sonra yapılan bu çalışmada pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkili olarak bulunmaması NICE raporuna göre beklenen bir sonuçtur.

İleri evre KHDAK birinci basamak gemcitabine tedavisinin farklı ilaçlarla karşılaştırıldığı çalışmalarda gemcitabine tedavisinin karşılaştırıldığı ilaçlara karşı maliyet etkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmalardan kısaca bahsedecek olursak Evans (1997), yaptığı çalışmada ileri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine etken maddesini en iyi destek bakıma karşı maliyet etkili olarak değerlendirmiştir. Clegg ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmaya göre en iyi destek bakıma karşı en düşük ilave maliyet etkiliğe sahip olan rejimlerin vinorelbine, vinorelbine/cisplatin ve gemcitabine olduğu bulunmuştur. Lees ve arkadaşları (2002) tarafından yapılan çalışmada ileri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine kullanımı ya da gemcitabine/cisplatin kullanımı en iyi destek bakım, standart tedavi ve yeni jenerasyon ilaçlar ile karşılaştırıldığında maliyet etkili olarak değerlendirilmiştir. Szczipura (2002) tarafından gemcitabine ekonomik değerlendirmesini içeren yayınlanmış çalışmalar incelenmiş ve sonuç olarak gemcitabine, standart ve yeni tedaviler ile karşılaştırıldığında maliyet etkili olarak bulunmuştur. Uyl-de Groot ve diğ. (2005) tarafından yapılan çalışmada ileri evre KHDAK olan hastalarda duyarlılık analizi yapıldığında bile gemcitabine/cisplatin tedavisi yeni alternatif ilaçlara göre dominant olarak maliyet etkili bulunmuştur. Toschi ve arkadaşları (2007) tarafından yapılan literatüre dayalı maliyet etkililik çalışmasında gemcitabine etken maddesi hem tek ajan olarak, hem de cisplatin kombinasyonu ile KHDAK, meme kanseri, rahim kanseri, pankreas kanserinde incelenmiştir. İncelenen maliyet etkililik çalışmalarında farklı ulusal sağlık hizmeti bakış açılarına göre gemcitabine/cisplatin kombinasyonu KHDAK tedavisinde maliyet etkili bulunmuştur. Tüm bu çalışmalarda da varılan ortak sonuç ileri evre KHDAK tedavisinde gemcitabine/cisplatin tedavisinin karşılaştırılan tedavilere göre daha üstün bulunmasıdır ki yaptığımız araştırma sonucunda da pemetrexed/cisplatin tedavisi gemcitabine/cisplatin tedavisine karşı üstün bulunmamıştır.

İleri evre KHDAK birinci basamak pemetrexed tedavisinin bevacizumab tedavisi ile karşılaştırıldığında da maliyet etkili olarak bulunmadığı görülmektedir. Giuliani ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan çalışmaya göre pemetrexed tedavisi ile

karşılaştırıldığında bevacizumab temelli tedaviler maliyet etkili olarak bulunmuştur.

Yapılan birçok çalışmada farklı alternatiflerle karşılaştırıldığında gemcitabine tedavisi maliyet etkili bulunmuş ve pemetrexed tedavisi ise maliyet etkili bulunmamış ya da uzun süre maliyet etkili olarak kalamayacağı açıklanmıştır. Ancak Klein ve arkadaşları (2009) tarafından yürütülen çalışmada ileri evre KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi gemcitabine/cisplatin, paclitaxel/carboplatin ve paclitaxel/bevacizumab/carboplatin tedavileri ile karşılaştırıldığında özellikle nonskuamöz olan ileri evre KHDAK tedavisinde maliyet etkili olarak bulunmuştur.

Yapılan araştırmada ileri evre KHDAK hastaları ele alınmış olup histolojik olarak ayırım gözetilmemiştir. Yapılacak çalışmalarda histolojik olarak ayırım yapıldığında sonuçların değişeceği düşünülmektedir. Ancak Bonger ve arkadaşları (2012) tarafından literatüre dayalı olarak yapılan çalışmada docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine ve pemetrexed tedavileri ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde, erlotinib ve gefitinib ikinci basamak ileri evre KHDAK tedavisinde karşılaştırılmıştır. İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde her ne kadar pemetrexed/cisplatin tedavisi nonskuamöz hastalarda daha iyi olsa da gemcitabine/cisplatin tedavisi maliyet etkili olarak bulunurken, ikinci basamak tedavisinde ise erlotinib maliyet etkili olarak bulunmuştur.

Scagliotti ve arkadaşları (2008) tarafından yapılan faz III çalışmasında hem pemetrexed/cisplatin hem de gemcitabine/cisplatin tedavileri için sağkalım 10,3 ay olarak eşit bulunmuştur. Yapılan araştırma sonucunda da Türkiye’de ileri evre KHDAK hastalarının sağkalımı 9,9 ay olarak her iki tedavi için eşit bulunmuştur.

İncelenen tüm çalışmalar ve yapılan araştırma göz önüne alındığında amaçların, metodolojinin, karşılaştırılan ilaçların, veri toplama yöntemlerinin ve araştırmaya dahil edilen maliyetlerin farklılık gösterdiği farklı maliyet etkililik çalışmaları arasında karşılaştırma yapmanın sonuçların değerlendirilmesi açısından çok da sağlıklı olmayacağı düşünülmektedir.

Türkiye’deki ilaç politikaları açısından konu ele alındığında ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisi için geri ödeme listesinde gemcitabine/cisplatin tedavisinin bulunmasının yapılan maliyet etkililik analizi sonucunda da etkili bir seçim olduğu düşünülmektedir. İlaç fiyatlarında oluşacak değişiklikler ile birlikte maliyet etkililik

kararlarında da değişiklik olması muhtemeldir.

Ayrıca, yapılan bu çalışmanın kısıtlılıkları ortadan kaldırıldığında yani yaşam kalitesi çalışması 66 hasta yerine daha fazla sayıda hasta ile yapıldığında, Türkiye'nin EQ-5D katsayıları üretildiğinde ya da hastaların gerçek maliyetleri elde edildiğinde yapılacak maliyet etkililik analizinin farklı sonuçlar verebileceği düşünülmektedir.

6. BÖLÜM

SONUÇ VE ÖNERİLER

İlaçların geri ödeme listesine alınmasında eskiden karar vericiler birinci, ikinci ve üçüncü engel olarak adlandırılan klinik etkililik, güvenlik ve kalite ile ilgili bilgilere ihtiyaç duyarken, şimdilerde dördüncü olarak maliyet etkililik ve beşinci engel olarak da ödenabilirlik konularında verilere ihtiyaç duymaktadırlar.

Sınırlı kaynakların etkili olarak kullanılması ve hangi sağlık teknolojisinin geri ödeneceği konusunda sağlık bakımı karar vericilerini bilgilendirmek için ekonomik modellemelerin kullanımı her geçen gün artmaktadır. İleri evre KHDAK, hastanın yaşamını tehdit eden ve hastalık ilerledikçe semptomların artması ile birlikte fiziksel ve duygusal olarak hastayı daha fazla etkileyen bir hastalıktır. KHDAK hastalarının birinci basamak tedavisi çok da iyi olmayan progresyonsuz sağkalım sağlamaktadır. Bu nedenle pemetrexed gibi yeni tedavi alternatiflerinin standart tedaviler ile karşılaştırılmasının önemli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada Markov modeli kullanılarak ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin ile gemcitabine/cisplatin tedavilerinin maliyet etkililiği sosyal güvenlik kurumu bakış açısı ile değerlendirilmiştir. Bu araştırmada uzman görüşlerine dayalı olarak hesaplanan ileri evre KHDAK birinci basamak tedavi maliyetleri ile hastaların EQ-5D ölçeği kullanılarak belirlenen kalite ayarlı yaşam yılları analiz edilmiştir.

İleri evre KHDAK önemli ve yaşamı tehdit edici bir hastalıktır ve yaşam kalitesini ve ekonomiyi ciddi boyutlarda etkilemektedir. İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi Türkiye sağlık sistemi üzerindeki yüksek bütçe etkisi ile maliyet etkili olarak bulunmamıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre gemcitabine/cisplatin tedavisi alan bir hastanın yaşam boyu maliyeti 10.347,45 TL iken, pemetrexed/cisplatin tedavisi alan bir hastanın yaşam boyu maliyeti 17.783,34 TL'dir. Çalışmada, her iki tedavi alternatifinde de yaşam yılları 0,810 olarak bulunmuştur. Gemcitabine/cisplatin tedavisinin QALY değeri 0,532 iken, pemetrexed/cisplatin tedavisinde QALY 0,566 olarak bulunmuştur. İleri evre KHDAK birinci basamak

pemetrexed/cisplatin tedavisi gemcitabine/cisplatin ile karşılaştırıldığında ilave 0,0337 QALY sağlamaktadır. İleri evre KHDAK birinci basamak pemetrexed/cisplatin tedavisinin ilave kazanılan QALY başına maliyeti 220.754 TL olarak bulunmuştur.

Geri ödeme kararının alınabilmesi için bulunan İMEO'nun bir eşik değer ile karşılaştırılması gerekmektedir. Dünyada hiçbir ülkede resmi olarak açıklanmış bir eşik değer bulunmamaktadır. Türkiye'de de resmi bir eşik değer bulunmadığından kişi başı GSYİH ölçütü olarak alındığında 220.754 TL olarak bulunan İMEO, eşik değerlerin çok üzerinde yer aldığından ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin maliyet etkili olarak bulunmamıştır. Kritik değişkenlerde yapılan değişiklikler sonucunda İMEO'nun değiştiği ama her durumda ileri evre KHDAK tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisinin maliyet etkili olmadığı tespit edilmiştir. Ancak jenerik ilaçların piyasada aktif rol oynamaya başlaması ve ilaç fiyatlarında düşüşlerin yaşanması durumunda yapılacak analizlerde maliyet etkili olarak bulunabileceği düşünülmektedir.

İleri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisinin bütçe etkisinin 154.038.866 TL, gemcitabine/cisplatin tedavisinin bütçe etkisinin ise 89.629.372 TL olduğu tespit edilmiştir.

Bu araştırmanın sonuçlarının farmakoekonomi alanındaki bilimsel literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. 5510 sayılı Sosyal Sigortalar ve Genel Sağlık Sigortası Kanunu'na göre geri ödeme kapsamına alınmak için tüm ilaçların farmakoekonomik analiz çalışmalarını ödeme komisyonuna sunması yasal bir gerekliliktir. Bu süreç yeni listeye girecek ilaçlar için uygulanmaktadır ama eskiden listeye girmiş ilaçlar için de bu sürecin işletilmesi gerektiği düşünülmektedir. Türkiye'de ilk defa ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde kullanılan ilaçların maliyet etkililik analizi yapılmış ve bu ilaçların bütçe üzerine etkisi incelenmiştir. Akademik öneminin yanı sıra çalışmanın sonuçlarının Sosyal Güvenlik Kurumu ve tedaviyi uygulayan doktorlar için önemli bilgiler içerdiği düşünülmektedir.

Bu alanda daha sonra yapılacak araştırmalar için öneriler şöyle özetlenebilir:

- Bu çalışmada etkililik verileri kesitsel olarak dört hastanede tedavi olan ileri evre 66 KHDAK hastasının kalite ayarlı yaşam yıllarının ölçümüne dayanmaktadır. Gelecek çalışmalarda daha fazla sayıda hasta ile çalışma

gerçekleştirilirse dışsal güvenilirliği daha yüksek sonuçlara ulaşılabilir.

- Yaşam kalitesi ağırlıkları için Türkiye'nin verisi bulunmadığından Hollanda ve İngiltere verileri kullanılmıştır. Gelecek çalışmalarda Türkiye açısından bu ağırlıkların hesaplanmasına yönelik çalışmalar yapıldıktan sonra maliyet etkililik analizleri gerçekleştirilmelidir.
- Bu araştırmada kaynak kullanımı ile ilgili olarak uzman görüşüne başvurulmuştur. Gelecek çalışmalarda kaynak kullanımlarının ve maliyetlerin Sosyal Güvenlik Kurumu verilerine dayandırılarak yapılmasının Türkiye'yi temsil eden sonuçlar vereceği düşünülmektedir.
- Bu araştırmada ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde pemetrexed/cisplatin tedavisi gemcitabine/cisplatin tedavisi ile karşılaştırılmıştır. Gelecek çalışmalarda pemetrexed/cisplatin tedavisinin ileri evre KHDAK birinci basamak tedavisinde kullanılan diğer üç etken madde (paclitaxel, docetaxel, vinorelbine) ile de karşılaştırılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Alp, S. (Mayıs 2007). *Türkiye’de Eğitim Sürecinin Markov Geçiş Modeli* [Bildiri], 8. Türkiye Ekonometri ve İstatistik Kongresi, Malatya.
- Akkoçlu A., Savaş, İ., Göksel, T. ve Yılmaz, U. (2008). Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. T. Göksel ve T. Özlü (Ed.). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi* (s. 9-77). Ankara: Sentez Matbaacılık.
- Aydın, G. (2007). Akciğer Kanserinde Tanı Yöntemleri. A. Dobrucalı ve C. Tetikkurt (Ed.). *Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sindirim Sistemi Hastalıkları, Akciğer Kanserinde Güncel Yaklaşımlar Sempozyum Dizisi: 58* (s. 141-152). İstanbul: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları.
- Aydiner, A. ve Topuz, E. (2007). *Akciğer Kanseri Tanı-Tedavi-Takip, İstanbul Konsensusu 2006*, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Berger, M.L., Binefors, K., Hedblom, E.C. ve Pashos, C.L. (2003). *Health Care Cost, Quality, and Outcomes ISPOR Book of Terms*. USA: ISPOR.
- Berthelot, J.M., Will, B.P., Evans, W.K., Coyle, D., Craig, C.E. ve Bordeleau L. (2000). Decision Framework for Chemotherapeutic Interventions for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of National Cancer Institute*, 92, 1321-1329.
- Blackhall, F. ve Thatcher N. (2004). Chemotherapy for Advanced Lung Cancer. *European Journal of Cancer*, 40, 2345-2346.
- Bongers, M.L., Coupe, V.M.H., Jansma, E.P., Smit, E.F. ve Groot, C.U. (2012). Cost Effectiveness of Treatment with New Agents in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *PharmacoEconomics*, 30(11), 17-34.
- Briggs, A. ve Sculpher, M. (1998). An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *PharmacoEconomics*, 13(4), 397-409.
- Chouaid, C., Molinier, L., Combescure, C., Daures, J.P., Housset, B. ve Vergnenegre A. (2004). Economics of the Clinical Management of Lung Cancer in France: An Analysis Using a Markov Model, *British Journal of Cancer*, 90(2), 397-402.
- Clegg, A., Scott, D.A., Hewitson, P., Sidhu, M. ve Waugh, N. (2002). Clinical and Cost

- Effectiveness of Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine and Vinorelbine in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review. *Thorax*, 57, 20-28.
- Creese, A. ve Parker, D. (1998). *Birinci Basamak Sağlık Hizmetlerinde Maliyet Analizi, Program Yöneticileri için Eğitim El Kitabı* (M. Tatar ve F. Tatar Çev.). Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. (1994).
- Çakır, E. (2004). *Akciğer Kanserinin Maliyeti*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi, Edirne.
- Çelik, Y. (2011). *Sağlık Ekonomisi*. Ankara: Siyasal Kitapevi.
- Çok, G., Göksel, T., Soyer, S., Atıl, H., Güzelant, A. ve Aysan, T. (2006). İleri Evre Küçük Hücreli Akciğer Karsinomunda Sisplatin-Etoposid ile Mitomisin-İfosfamid-Sisplatin Kombinasyonlarının Karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*, 54(2), 161-167.
- D'Addario, G. ve Felip, E. (2008). Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow Up. *Annals of Oncology*, 19 (2), ii39-ii40.
- Delbaldo, C., Michiels, S., Syz, N., Soria, J.C., Le Chevalier, T. ve Pignon, J.P. (2004). Benefits of Adding a Drug to a Single-Agent or a 2-Agent Chemotherapy Regimen in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Jama*, 292(2), 470-484.
- Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Torrance, G.W., O'Brien, B.J. ve Stoddart G.L. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (Third Edition). New York: Oxford University Press.
- Drummond, M.F., Aguiar-Ibanez, R. ve Nixon, J. (2006). Economic Evaluation. *Singapore Medical Journal*, 47(6), 456-462.
- Earle, C., Coyle, D. ve Evans, W.K. (1998). Cost Effectiveness Analysis in Oncology. *Annals of Oncology*, 9, 475-482.
- Edejer, T.T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, E.B. ve diğerleri. (2003). *Making Choices in Health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis*. Geneva: WHO.

- Elliott, R. ve Payne, K. (2005). *Essentials of Economic Evaluation in Health Care*. London: Pharmaceutical Pres.
- Ertan, A.E. (2003). *Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde İzlenen Bazı Akciğer Kanseri Hastalarının Tanı ve Tedavi Sağlık Harcamaları*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara.
- Ettinger, D.S., Akerley, W., Borghaei, H., Chang A.C., Cheney, R.T., Chirieac, L.R. ve diğerleri. (2012). Non-Small Cell Lung Cancer - Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 10(10), 1236-1271.
- Evans, W.K. (1997). Cost-Effectiveness of Gemcitabine in Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer: An Estimate Using the Population in Health Model Lung Cancer Module (Abstract). *Seminars in Oncology*, 24(2 Suppl 7), S7-56-S7-63.
- Fadıloğlu, Ç. (2010). Akciğer Kanseriinde Semptom Yönetim Modeli, A. Aydın ve G. Can (Ed.). *Akciğer Kanseriinde Tedavi ve Bakım* (s.75-79). İstanbul: İpomet Matbaacılık.
- Farmadex. (2012). *Güncel İlaç Rehberi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Fox, K.M., Brooks, J.M. ve Kim, J. (2008). Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: Cost Associated with Disease Progression. *American Journal of Managed Care*, 14(9), 565-571.
- Giuliani, G., Grossi, F., Marinis, F. ve Walzer, S. (2010). Cost-Effectiveness Analysis of Bevacizumab versus Pemetrexed for Advanced Non-Squamous NSCLC in Italy. *Lung Cancer*, 69S1, S11-S17.
- Globocan. (t.y.). Erişim: 05 Eylül 2012, <http://globocan.iarc.fr>
- Gold, M.R., Siegel, J.A., Russell, L.B. ve Weinstein, M.C. (1996). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press.
- Goodacre, S. ve McCabe, C. (2002). An Introduction to Economic Evaluation. *Emergency Medicine Journal*, 19, 198-201.
- Goodwin, P.J. ve Shepherd, F.A. (1998). Economic Issues in Lung Cancer: A Review. *Journal of Clinical Oncology*, 16(12), 3900-3912.

- Göksel, T., Yıldız, P., Altın, S., Başer, S., Bayız, H., Görgüner, M. ve diğerleri. (2010). Akciğer Kanseri. M. Metintaş (Ed.). *Türkiye’de Temel Akciğer Sağlığı Sorunları ve Çözüm Önerileri* (s. 55-71). Ankara: Sentez Matbaacılık ve Yayıncılık.
- Gronberg, B.H., Bremnes, R.M., Flotten, O., Amundsen, T., Brunsvig, P.F., Hjelde, H.H. ve diğerleri. (2009). Phase III Study by the Norwegian Lung Cancer Study Group: Pemetrexed plus Carboplatin Compared with Gemcitabine plus Carboplatin as First-Line Chemotherapy in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(19), 3217-3224.
- Haddix, A.C., Corso, P.S. ve Gorsky, R.D. (2003). Cost. A.C. Haddix, S.M. Teutsch, ve P.S. Corso (Ed.). *A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation* (s. 53-76). USA: Oxford University Press.
- Hanna, N., Shepherd, F.A., Fossella, F.V., Pereira, J.R., de Marinis, F., von Pawel, J. ve diğerleri. (2004). Randomized Phase III Trial of Pemetrexed versus Docetaxel in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated with Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 1589–1597.
- Hartz, S. ve John, J. (2007). Public Health Policy Decisions on Medical Innovations: What Role Can Early Economic Evaluation Play?. *Jena Economic Research Paper*, (2007-095).
- Hou, J. (2010). *Gene Expression Profilling at Early Stage NSCLC*, Doktora Tezi, Erasmus University, Rotterdam.
- İEGM (t.y). Erişim: 01 Şubat 2012, http://www.ieg.gov.tr/Default.aspx?sayfa=fiyat_listesi
- Karabulut, B. (2008). Kemoterapi Hastasının İzlemi. T. Göksel ve T. Özlü (Ed.). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi* (s. 159-164). Ankara: Sentez Matbaacılık.
- Kavanos, P. ve Tatar, M. (2007). Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesi. *Makro Bakış Dergisi*, 5.
- Klein, R., Muehlenbein, C., Liepa, A.M., Babineaux, S., Wielage, R. ve Schwartzberg, L. (2009). Cost-Effectiveness of Pemetrexed plus Cisplatin as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic*

Oncology, 4(11), 1404-1414.

- Kristensen, F.B. (2008). Transnational Collaboration on Health Technology Assessment – A Political Priority in Europe. M.V. Garrido, F.B. Kristensen, C.P. Nielsen ve R. Busse (Ed.). *Health Technology Assessment and Health Policy Making in Europe – Current Status, Challenges and Potential* (s. 5-18). Observatory Series No: 14. United Kingdom: WHO.
- Le Chevalier, T., Scagliotti, G., Natale, R., Danson, S., Rosell, R., Stahel, R. ve diğerleri. (2005). Efficacy of Gemcitabine plus Platinum Chemotherapy Compared with other Platinum Containing Regimens in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Meta Analysis of Survival Outcomes. *Lung Cancer*, 47, 69-80.
- Lees, M., Aristides, M., Maniadakis, N., McKendrick, J., Botwood, N. ve Stephenson, D. (2002). Economic Evaluation of Gemcitabine Alone and in Combination with Cisplatin in the Treatment of Nonsmall Cell Lung Cancer. *Pharmacoeconomics*, 20(5), 325-337.
- Lilly (t.y). Erişim: 20 Şubat 2013, <http://www.pi.lilly.com/us/alimta-pi.pdf>
- Lilly (t.y). Erişim: 20 Şubat 2013, <http://www.pi.lilly.com/us/gemzar.pdf>
- Marshall, D., Douglas, P., Drummond, M., Torrance, G., MacLeod, S., Manti, O. Ve diğerleri. (2008). Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analysis for Submission to Public Drug Plans in Canada. *PharmacoEconomics*, 26(6), 477-495.
- Mauskopf, J.A., Sullivan, S.D., Annemans, L., Caro, J., Mullins, C.D., Nuijten, M. ve diğerleri. (2007). Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. *Value Health*, 10(5), 336-347.
- Mrazek, M.F. ve Mossialos, E. (2003). Methods for Monitoring and Evaluating Process and Outcomes. M.N.G. Dukes, F.M. Haaijer-Ruskamp, C.P. de Joncheere ve A.H. Rietveld (Ed.). *Drug and Money - Prices, Affordability and Cost Containment* (s.55-66). The Netherlands: IOS Press.

- Muennig, P. ve Khan, K. (2002). *Designing and Conducting Cost-Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care*. ABD: Jossey-Bass.
- NICE. (2004). *Guide to the Methods of Technology Appraisal*. London: NICE.
- NICE. (2005). *Lung Cancer - The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer*, Clinical Guideline 24, London: NICE.
- NICE. (2010). *Pemetrexed for the First-Line Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer*, NICE Technology Appraisal Guidance 181, London: NICE.
- Nielsen, C.P., Santamera, A.S. ve Vondeling, H. (2008). Policy Process and Health Technology Assessment. M.V. Garrido, F.B. Kristensen, C.P. Nielsen ve R. Busse (Ed.). *Health Technology Assessment and Health Policy Making in Europe – Current Status, Challenges and Potential* (s. 19-30). Observatory Series No:14. United Kingdom: WHO.
- Özgen, H. ve Tatar, M. (2007). Sağlık Sektöründe Bir Verimlilik Değerlendirme Tekniği Olarak Maliyet Etkililik Analizi ve Türkiye’de Durum. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi*, 10(2), 109-137.
- Özkaya, Ş. (2005). *İleri Evre Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Cisplatin ve Gemcitabine Kombinasyon Tedavisi ile Cisplatin ve Vinorelbine Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması*. Tıpta Uzmanlık Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun.
- Öztop, İ. (2009). Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde Hedefe Yönelik Tedavi. *Uluslararası Hematoloji ve Onkoloji Dergisi*, 19(3), 184-195.
- Pfister, D.G., Johnson, D.H., Azzoli, C.G., Sause, W., Smith, T.J., Baker, S. ve diğerleri. (2004). American Society of Clinical Oncology Treatment of Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer Guideline: Updated 2003. *Journal of Clinical Oncology*, 22, 330-353.
- Petitti, D. (2000). *Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis – Methods for Quantitative Synthesis in Medicine* (Second Edition). New York: Oxford University Press.
- Ramsey, S.D., Moinpour, C.M., Lovato, L.C., Crowley, J.J., Grevstad, P., Presant, C.A.

- ve diğerleri. (2002). Economic Analysis of Vinorelbine plus Cisplatin versus Paclitaxel plus Carboplatin for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of National Cancer Institute*, 94, 291-297.
- Ramsey, S.D., Martins, R.G., Blough, D.K., Tock, L.S., Lubeck, D. ve Reyes C.M. (2008). Second-Line and Third-line Chemotherapy for Lung Cancer: Use and Cost. *The American Journal of Managed Care*, 14(5), 297-306.
- Robinson, R. (1993). Economic Evaluation and Health Care: Cost-Benefit Analysis. *BMJ*, 307, 924-926.
- RxMediaPharma®2013 (t.y.). İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, Erişim: 04 Şubat 2013, <http://www.rxmediapharma.com>
- Rychlik, R. (2002). *Strategies in Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, USA: Pharmaceutical Products Pres.
- Sağlık Bakanlığı. (2004). *Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Projesi Hastalık Yüğü Final Raporu*. Ankara: RSHMB Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü.
- Savaş, İ. (2008). Akciğer Hastalıkları Temel Bilgisi. T. Özlü, M. Metintaş ve S. Ardıç (Ed.). *Akciğer Kanseri* (s. 195-201). Ankara: Başak Matbaacılık.
- Savaş, İ. (2008a). Akciğer Kanseri Tedavi Yaklaşımları ve Kemoterapi. T. Göksel ve T. Özlü (Ed.). *Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi* (s.147-158). Ankara: Sentez Matbaacılık.
- Scagliotti, G.V., Parikh, P., von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C. ve diğerleri. (2008). Phase III Study Comparing Cisplatin plus Gemcitabine with Cisplatin plus Pemetrexed in Chemotherapy-Naive Patients with Advanced-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3543-3551.
- Scagliotti, G., Hanna, N., Fossella, F., Sugarman, K., Blatter, J., Peterson, P. ve diğerleri. (2009). Differential Efficacy of Pemetrexed According to NSCLC Histology: A Review of Two Phase III Studies. *Oncologist*, 14(3), 253-263.
- Schiller, J.H., Harrington, D., Belani, C.P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J. ve diğerleri. (2002). Comparison of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell. *The New England Journal of Medicine*, 346(2), 92-98.

SGK (2010). Sağlık Uygulama Tebliği. *T.C. Resmi Gazete*, 27532, 25 Mart 2010.

Shepherd, F.A., Dancey, J., Arnorld, A., Neville, A., Rusthoven, J., Johnson, R.D. ve diğerleri. (2001). Phase II Study of Pemetrexed Disodium, a Multitargeted Antifolate, and Cisplatin as First Line Therapy in Patients with Nonsmallcell Lung Carcinoma - A Study of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Cancer*, 92(3), 595-600.

SIGN. (2005). *Management of Patients with Lung Cancer: A National Clinical Guideline*, Edinburg: SIGN.

Skrepnek, G.H. (2005). Cost-Effectiveness Analysis. J.L. Bootman, R.J. Townsend ve W.F. McGhan (Ed.). *Principles of Pharmacoeconomics*. (S. 83-116). USA: Harvey Whitney Books Company.

Sonnenberg, F.A. ve Beck, R. (1993). Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making*, 13(4), 322-338.

Sorenson, C., Drummond, M. ve Kavanos, P. (2008). *Ensuring Value for Money in Health Care - The Role of Health Technology Assessment in the European Union*. Observatory Studies Series No: 11, United Kingdom: WHO.

Sox, H.C., Blatt, M.A., Higgins, M.C. ve Marton, K.I. (1988). *Medical Decision Making*. Boston: Butterworth.

Süt, N., Türe, M. ve Şenocak, M. (2007). Sağlık Alanında Karar Vermede Döngüsel Süreçlerin Kullanımı: Bir Markov Model Uygulaması. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24(2), 109-113.

Szczepura, A. (2002). Healthcare Outcomes: Gemcitabine Cost-Effectiveness in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung Cancer*, 38, S21-S28.

Şen, F. (2010). Küçük Hücreli Akciğer Kanseri. A. Aydın ve G. Can (Ed.). *Akciğer Kanseri Tedavi ve Bakım* (s. 41-52). İstanbul: İpomet Matbaacılık.

Tatar, M. ve Wertheimer, A.I. (2010). *Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi – İlaç Geri Ödeme Kararları İçin Bir Model Önerisi*, Ankara: MN Medikal & Nobel Basım Yayın.

Tanvetyanon, T., Soares, H.P., Djulbegovic, B., Jacobsen, P.B. ve Bepler, G. (2007). A

- Systematic Review of Quality of Life Associated with Standard Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(12): 1091-1097.
- Toschi, L., Finocchiaro, G., Ceresoli, G.L., Zucali, P.A., Cavina, R., Garassino, I. ve diğ erleri. (2007). Is Gemcitabine Cost Effective in Cancer Treatment. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 7(3), 239-249.
- TÜİK. (2013). Haber Bülteni, Sayı 13471, Tarih: 01 Nisan 2013.
- Uyl-de Groot, C.A., McDonnell, J., Groen, H.J.M., Radice, D. ve Ten Velde, G. (2005). Cost-Effectiveness of New Drugs in Patients with Phase IIIB-IV Non-Small Cell Lung Cancer: Results of a Markov Chain Model. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science*, 2, 37-41.
- Uyl-de Groot, C.A. (2006). Economic Evaluation of Cancer Therapies: More and Better Studies will Lead to Better Choices in Cancer Care. *European Journal of Cancer*, 42, 2862-2866.
- Üstüner, Z. ve Topuz, E. (2001). Akciğ er Kanseri Tedavi Komplikasyonları. K. Engin ve N. Özyardımcı (Ed.). *Akciğ er Kanseri – Tanı ve Tedavide Temel İlkeler ve Uygulamalar* (s. 297-304). İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık Yayınları.
- WHO. (t.y). Eriş im: 25 Şubat 2013, http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds
- Yeş ilbakan-Usta, Ö. (2010). Akciğ er Kanserinde Hematolojik Toksisiteler. A. Aydın ve G. Can (Ed.). *Akciğ er Kanseri Tedavi ve Bakım* (s. 81-107). İstanbul: İpomet Matbaacılık.
- Zatloukal, P., Petruzella, L., Zemanova, M., Kolek, V., Skrickova, J., Pesek, M. ve diğ erleri. (2003). Gemcitabine Cisplatin vs. Gemcitabine plus Carboplatin in Stage IIIB and IV Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase III Randomized Trial. *Lung Cancer*, 41, 321-331.
- Zhang, X., Lu, J., Xu, J., Li, H., Wang, J., Qin, Y. ve diğ erleri. (2013). Pemetrexed plus Platinum or Gemcitabine plus Platinum for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Final Survival Analysis from a Multicentre Randomized Phase II Trial in the East Asia Region and Meta-Analysis. *Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology*, 18, 131-139.

EK 1. KHD AK TEDAVİ ROTASINI BELİRLEME SORU FORMU

UZMAN GÖRÜŞ FORMU		
Bu çalışma, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHD AK) tedavisinde kaynak kullanımının uzman görüşleri alınarak ortaya konulması amacıyla düzenlenmiştir. Uzman görüşlerinin derlenmesi sonucu elde edilen veriler ileri evre KHD AK kullanılan yaklaşımların farmakoeconomik yönden karşılaştırılması amacıyla kullanılacaktır. Bu nedenle lütfen aşağıdaki soruları ileri evre KHD AK kullanılan yöntemlere göre cevaplayınız. Bilgilerin gerçek hayat pratiğini yansıtmaları son derece önemlidir. Bu nedenle lütfen soruları yanıtlarken takıldığınız konuları Pınar Yalçın-Balcık ile (e-mail: pyalcin@hacettepe.edu.tr, pınar.yalcin.balcik@gmail.com) paylaşınız. Katılımınız için çok teşekkür ederiz.		
Görüşme Yapılan Hekimin İletişim Bilgileri: Adı-Soyadı: Çalışılan Hastane: e-mail: Tel:		
1. AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA OLAN HASTALARIN <u>YAŞAM KALİTESİNİN</u> DEĞERLENDİRİLMESİ (0 en kötü durumu, 1 en iyi durumu göstermektedir)		
	Progresyonsuz (0 ile 1 arası)	Progresyon (0 ile 1 arası)
Pemetrexed kullanan hastalar	0,...	0,....
Gemcitabine kullanan hastalar	0,...	0,....
2. İLERİ EVRE KHD AK OLAN HASTANIN <u>POLİKLİNİK BAŞVURU SIKLIĞI, HASTANEYE YATIŞ SIKLIĞI VE SÜRESİ</u>		
	Progresyonsuz	Progresyon
Poliklinik başvuru sıklığı (Yıllık)		
Hastane yatış sıklığı (Yıllık)		
Hastanede yatış süresi (Yatış başına)		
3. İLERİ EVRE KHD AK OLAN HASTALARA <u>KEMOTERAPİ UYGULANMA YÜZDESİ</u>		
	Birinci Basamak Kemoterapi	İkinci Basamak Kemoterapi
İleri Evre hastaların kemoterapi uygulanma yüzdesi		

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>PLATİN BAZLI PEMETREXED İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALAR İÇİN CEVAPLAYINIZ</u>				
<u>PROGRESYONSUZ DURUMDA KEMOTERAPİ ALAN HASTALAR İÇİN</u>				
4. <u>PEMETREXED İLE TEDAVİ EDİLEN İLERİ EVRE KHDAK HASTALARININ BELİRLenen DURUMLAR ARASINDAKİ GEÇİŞ OLASILIKLARI NEDİR?</u>				
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm	
Progresyonsuz	%	%	%	
Progresyon		%	%	
Ölüm				
5. AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>KEMOTERAPİ İÇİN CEVAPLAYINIZ</u>				
<u>PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK HASTALARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİK AJANLAR</u>				
Etken Madde	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa	Kullanım Şekli Ayaktan/ Yatarak
Pemetrexed				
Cisplatin				
Carboplatin				
6. <u>PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK'NDE PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR, YAPILAN UYGULAMALAR VE RADYOTERAPİ VE KULLANIM SIKLIKLARI</u>				
Radyoterapi	Yanıtlar			
Radyoterapi hastaların yüzde kaçına uygulanır				
Hastalara kaç gün radyoterapi uygulanmaktadır				
Uygulanan radyoterapi tasarımının hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Uygulanan radyoterapi simülasyonunun hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Doz hesabında hangisinin kullanıldığını belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Radyoterapi uygulamasında seçilen yöntemin aşağıdakilerden hangisi olduğunu belirtiniz: 1.Yüzeyel veya orta voltaj cihazlarla yapılan RT (Basit, orta, kompleks, tek fraksiyonlu, tüm vücut/yarım vücut ışınlama) 2.Lineer akseleratör ile yapılan tedaviler (Basit, orta, kompleks, konformal 4 alan ve üstü, tek fraksiyonlu, tüm/ yarım vücut ışınlama, IMRT)				
Eğer terapi sırasında sadece radyoterapidan kaynaklanan tıbbi nedenlerle hastane yatışı gerekiyorsa bunun hastaların % kaçını için gerektiğini ve ortalama ne kadar süre yatış yapıldığını belirtiniz. Hastanın primer hastalığı nedeniyle gerekebilecek yatışları burada dikkate almayınız.				

Ağrı Tedavisi			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Ibuprofen			
Tramadol			
Fentanil			
Kodein			
İnvaziv girişimler (Epidural morfin gibi)			
Diğer			
Bifosfonatlar			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Zoledronik asit			
2. Klodronat			
Diğer			
Steroidler			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Prednizolon			
2. Dekzametazon			
Diğer			
Beslenme Desteği			
Kullanılan beslenme desteği	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1.Mannitol			
2.Megestrol asetat			
3. B12 desteği			
4. Folik asit			
7. Oral ya da parenteral beslenme solüsyonları			
Diğer			
Diğer			
Kullanılan desteğin adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Koloni stimule edici faktör			
2. Diphenhydramine			
3. Ondansetron			
4. Ranitidine			
5. Potasyum			
6. Furosemid			

7. PROGRESYONSUZ DURUMDA PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİ ALAN KHDAK OLAN HASTAYA YATIŞ SIRASINDA YAPILAN KONSÜLTASYONLAR NELERDİR

Konsültasyon	% kaçına uygulanır	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Dahiliye		
Göğüs Hastalıkları		
Diğer		

8. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİ SÜRESİNCE YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ

Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili (tam otomatik tarama amaçlı)			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na) (Serum ve vücut sıvılarında)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			

Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer			
Solunum fonksiyon testleri			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

9. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİNDE <u>TABURCU OLDUKTAN SONRA KULLANILAN İLAÇLAR</u>			
Taburcu olduktan sonra yılda ne sıklıkla doktor kontrolü gerekmektedir		Yılda.....kere	
Taburcu olduktan sonra kullanılması gereken ilaçların adı, dozu, süresi ?			
İlaç Adı	% kaçına uygulanır	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
10. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN <u>PLATİN BAZLI PEMETREXED</u> TEDAVİSİNDE <u>TAKİP AMACIYLA YAPILAN TETKİKLER</u> VE <u>TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ</u>			
Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili (tam otomatik tarama amaçlı)			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Diğer			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na) (Serum ve vücut sıvılarında)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
Sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer Tetkikler			
Solunum fonksiyon testi			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

11. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK TEDAVİSİNDE PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİ NEDENİ İLE ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER				
Semptom/Tanı	Semptomun teşhisi için kullanılan tetkikler	% kaç hastaya bu tetkik uygulanır	Semptomun Ortaya çıkma yüzdesi	Tedavi edilen hasta yüzdesi
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktüs				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				

12. TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN AJANA BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER VE TEDAVİSİ				
Semptom/Tanı	Tedavi amacıyla kullanılan İlaçlar	İlaçların kullanım yüzdesi	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	Günlük Kullanım Dozu
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
13. KHDAK'NIN TEDAVİSİNDE MALİYET KALEMİ OLACAĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNÜZ <u>DİĞER</u> <u>İŞLEMLER</u> NELER OLABİLİR?				

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>PLATİN BAZLI PEMETREXED</u> İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALAR İÇİN CEVAPLAYINIZ				
<u>PROGRESYON DURUMUNDA KEMOTERAPİ ALAN HASTALAR İÇİN</u>				
LÜTFEN AŞAĞIDAKİ BÖLÜMLERDE PROGRESYONSUZ DURUMDA KEMOTERAPİ ALMA DURUMUNA GÖRE FARKLI YAPILAN İŞLEMLERİ BELİRTİNİZ				
14. AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>KEMOTERAPİ</u> İÇİN CEVAPLAYINIZ				
PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK HASTALARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİK AJANLAR				
Etken Madde	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	Kullanım Şekli Ayaktan/ Yatarak
Pemetrexed				
Cisplatin				
Carboplatin				
15. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK <u>PLATİN BAZLI PEMETREXED</u> TEDAVİSİNDE <u>KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR, YAPILAN UYGULAMALAR VE RADYOTERAPİ VE KULLANIM SIKLIKLARI</u>				
Radyoterapi			Yanıtlar	
Radyoterapi hastaların yüzde kaçına uygulanır				
Hastalara kaç gün radyoterapi uygulanmaktadır				
Uygulanan radyoterapi tasarımının hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Uygulanan radyoterapi simülasyonunun hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Doz hesabında hangisinin kullanıldığını belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Radyoterapi uygulamasında seçilen yöntemin aşağıdakilerden hangisi olduğunu belirtiniz: 1.Yüzeyel veya orta voltaj cihazlarla yapılan RT (Basit, orta, kompleks, tek fraksiyonlu, tüm vücut/yarım vücut ışınlama) 2.Lineer akseleratör ile yapılan tedaviler (Basit, orta, kompleks, konformal 4 alan ve üstü, tek fraksiyonlu, tüm/ yarım vücut ışınlama, IMRT)				
Eğer terapi sırasında sadece radyoterapiden kaynaklanan tıbbi nedenlerle hastane yatışı gerekiyorsa bunun hastaların % kaçını için gerektiğini ve ortalama ne kadar süre yatış yapıldığını belirtiniz. Hastanın primer hastalığı nedeniyle gerekebilecek yatışları burada dikkate almayınız.				

Ağrı Tedavisi			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Ibuprofen			
Tramadol			
Fentanil			
Kodein			
İnvaziv girişimler (Epidural morfin gibi)			
Diğer			
Bifosfonatlar			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Zoledronik asit			
2. Klodronat			
Diğer			
Steroidler			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Prednizolon			
2. Dekzametazon			
Diğer			
Beslenme Desteği			
Kullanılan beslenme desteği	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1.Mannitol			
2.Megestrol asetat			
3. B12 desteği			
4. Folik asit			
7. Oral ya da parenteral beslenme solüsyonları			
Diğer			
Diğer			
Kullanılan desteğin adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Koloni stimule edici faktör			
2. Diphenhydramine			
3. Ondansetron			
4. Ranitidine			
5. Potasyum			
6. Furosemid			

16. PROGRESYON DURUMUNDA PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİ ALAN KHDAK OLAN HASTAYA YATIŞ SIRASINDA YAPILAN <u>KONSÜLTASYONLAR NELERDİR</u>			
Konsültasyon	% kaçına uygulanır	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	
Dahiliye			
Göğüs Hastalıkları			
Diğer			
17. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI PEMETREXED <u>TEDAVİSİ SÜRESİNCE YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ</u>			
Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili (tam otomatik tarama amaçlı)			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Diğer			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na) (Serum ve vücut sıvılarında)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer			
Solunum fonksiyon testleri			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			

18. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİNDE <u>TABURCU OLDUKTAN SONRA KULLANILAN İLAÇLAR</u>			
Taburcu olduktan sonra yılda ne sıklıkla doktor kontrolü gerekmektedir		Yılda.....kere	
Taburcu olduktan sonra kullanılması gereken ilaçların adı, dozu, süresi ?			
İlaç Adı	% kaçına uygulanır	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
19. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN <u>PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİNDE TAKİP AMACIYLA YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ</u>			
Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları			
aPTT			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na) (Serum ve vücut sıvılarında)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoscopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
Sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer Tetkikler			
Solunum fonksiyon testi			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

20. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK TEDAVİSİNDE PLATİN BAZLI PEMETREXED TEDAVİSİ NEDENİ İLE ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER				
Semptom/Tanı	Semptomun teşhisi için kullanılan tetkikler	% kaç hastaya bu tetkik uygulanır	Semptomun Ortaya çıkma yüzdesi	Tedavi edilen hasta yüzdesi
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktüs				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				

21. TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN AJANA BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER VE TEDAVİSİ				
Semptom/Tanı	Tedavi amacıyla kullanılan İlaçlar	İlaçların kullanım yüzdesi	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	Günlük Kullanım Dozu
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				
22. KHDAK'NİN TEDAVİSİNDE MALİYET KALEMİ OLACAĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNÜZ DİĞER İŞLEMLER NELER OLABİLİR?				

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE</u> İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALAR İÇİN CEVAPLAYINIZ				
<u>PROGRESYONSUZ DURUMDA KEMOTERAPİ ALAN HASTALAR İÇİN</u>				
23. <u>GEMCİTABİNE İLE TEDAVİ EDİLEN</u> İLERİ EVRE KHDAK HASTALARININ BELİRLENEN DURUMLAR ARASINDAKİ GEÇİŞ OLASILIKLARI NEDİR?				
	Progresyonsuz	Progresyon	Ölüm	
Progresyonsuz	%	%	%	
Progresyon		%	%	
Ölüm				
24. AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>KEMOTERAPİ</u> İÇİN CEVAPLAYINIZ				
<u>PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK HASTALARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİK AJANLAR</u>				
Etken Madde	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa	Kullanım Şekli Ayaktan/ Yatarak
Gemcitabine				
Cisplatin				
Carboplatin				
25. <u>PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİNDE KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR, YAPILAN UYGULAMALAR VE RADYOTERAPİ VE KULLANIM SIKLIKLARI</u>				
Radyoterapi			Yanıtlar	
Radyoterapi hastaların yüzde kaçına uygulanır			%.....	
Hastalara kaç gün radyoterapi uygulanmaktadır			gün	
Uygulanan radyoterapi tasarımının hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Uygulanan radyoterapi simülasyonunun hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Doz hesabında hangisinin kullanıldığını belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Radyoterapi uygulamasında seçilen yöntemin aşağıdakilerden hangisi olduğunu belirtiniz: 1.Yüzeyel veya orta voltaj cihazlarla yapılan RT (Basit, orta, kompleks, tek fraksiyonlu, tüm vücut/yarım vücut ışınlama) 2.Lineer akseleratör ile yapılan tedaviler (Basit, orta, kompleks, konformal 4 alan ve üstü, tek fraksiyonlu, tüm/ yarım vücut ışınlama, IMRT)				
Eğer terapi sırasında sadece radyoterapiden kaynaklanan tıbbi nedenlerle hastane yatışı gerekiyorsa bunun hastaların % kaçını için gerektiğini ve ortalama ne kadar süre yatış yapıldığını belirtiniz. Hastanın primer hastalığı nedeniyle gerekebilecek yatışları burada dikkate almayınız.				

Ağrı Tedavisi			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Ibuprofen			
Tramadol			
Fentanil			
Kodein			
İnvaziv girişimler (Epidural morfin gibi)			
Diğer			
Bifosfonatlar			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Zoledronik asit			
2. Klodronat			
Diğer			
Steroidler			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Prednizolon			
2. Dekzametazon			
Diğer			
Beslenme Desteği			
Kullanılan beslenme desteği	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1.Mannitol			
2.Megestrol asetat			
3. B12 desteği			
4. Folik asit			
5. Oral ya da parenteral beslenme solüsyonları			
Diğer			
Diğer			
Kullanılan desteğin adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Koloni stimule edici faktör			
2. Diphenhydramine			
3. Ondansetron			
4. Ranitidine			
5. Potasyum			
6. Furosemid			

26. PROGRESYONSUZ DURUMDA PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ ALAN KHDAK OLAN HASTAYA YATIŞ SIRASINDA YAPILAN KONSÜLTASYONLAR NELERDİR			
Konsültasyon	% kaçına uygulanır	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	
Dahiliye			
Göğüs Hastalıkları			
Diğer			
27. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ SÜRESİNCE YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ			
Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Diğer			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Solunum fonksiyon testleri			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

28. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİNDE TABURCU OLDUKTAN SONRA KULLANILAN İLAÇLAR			
Taburcu olduktan sonra yılda ne sıklıkla doktor kontrolü gerekmektedir		Yılda.....kere	
Taburcu olduktan sonra kullanılması gereken ilaçların adı, dozu, süresi ?			
İlaç Adı	% kaçına uygulanır	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
29. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİNDE TAKİP AMACIYLA YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ			
Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları			
aPTT			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
Sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer Tetkikler			
Solunum fonksiyon testi			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

30. PROGRESYONSUZ DURUMDA İLERİ EVRE KHDAK TEDAVİSİNDE PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ NEDENİ İLE ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER				
Semptom/Tanı	Semptomun teşhisi için kullanılan tetkikler	% kaç hastaya bu tetkik uygulanır	Semptomun Ortaya çıkma yüzdesi	Tedavi edilen hasta yüzdesi
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				

31. TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN AJANA BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER VE TEDAVİSİ				
Semptom/Tanı	Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar ve kullanım yüzdesi	İlaçların kullanım yüzdesi	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	Günlük Kullanım Dozu
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
32. KHDAK'NIN TEDAVİSİNDE MALİYET KALEMİ OLACAĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNÜZ DİĞER İŞLEMLER NELER OLABİLİR?				

LÜTFEN AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE</u> İLE TEDAVİ EDİLEN HASTALAR İÇİN CEVAPLAYINIZ				
<u>PROGRESYON DURUMUNDA KEMOTERAPİ ALAN HASTALAR İÇİN</u>				
LÜTFEN AŞAĞIDAKİ BÖLÜMLERDE PROGRESYONSUZ DURUMDA KEMOTERAPİ ALMA DURUMUNA GÖRE FARKLI YAPILAN İŞLEMLERİ BELİRTİNİZ				
33. AŞAĞIDAKİ SORULARI <u>KEMOTERAPİ</u> İÇİN CEVAPLAYINIZ				
PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK HASTALARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN KEMOTERAPİK AJANLAR				
Etken Madde	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa	Kullanım Şekli Ayaktan/ Yatarak
Gemcitabine				
Cisplatin				
Carboplatin				
34. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK <u>PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE</u> TEDAVİSİNDE <u>KEMOTERAPİ İLE BİRLİKTE KULLANILAN İLAÇLAR, YAPILAN UYGULAMALAR VE RADYOTERAPİ</u> VE KULLANIM SIKLIKLARI				
Radyoterapi				Yanıtlar
Radyoterapi hastaların yüzde kaçına uygulanır				
Hastalara kaç gün radyoterapi uygulanmaktadır				
Uygulanan radyoterapi tasarımının hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Uygulanan radyoterapi simülasyonunun hangisi olduğunu belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Doz hesabında hangisinin kullanıldığını belirtiniz: Basit, orta, kompleks, konformal (üç boyutlu), IMRT				
Radyoterapi uygulamasında seçilen yöntemin aşağıdakilerden hangisi olduğunu belirtiniz: 1.Yüzeyel veya orta voltaj cihazlarla yapılan RT (Basit, orta, kompleks, tek fraksiyonlu, tüm vücut/yarım vücut ışınlama) 2.Lineer akseleratör ile yapılan tedaviler (Basit, orta, kompleks, konformal 4 alan ve üstü, tek fraksiyonlu, tüm/ yarım vücut ışınlama, IMRT)				
Eğer terapi sırasında sadece radyoterapiden kaynaklanan tıbbi nedenlerle hastane yatışı gerekiyorsa bunun hastaların % kaçını için gerektiğini ve ortalama ne kadar süre yatış yapıldığını belirtiniz. Hastanın primer hastalığı nedeniyle gerekebilecek yatışları burada dikkate almayınız.				

Ağrı Tedavisi			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Ibuprofen			
Tramadol			
Fentanil			
Kodein			
İnvaziv girişimler (Epidural morfin gibi)			
Diğer			
Bifosfonatlar			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Zoledronik asit			
2. Klodronat			
Diğer			
Steroidler			
Kullanılan ajan/yöntem	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Prednizolon			
2. Dekzametazon			
Diğer			
Beslenme Desteği			
Kullanılan beslenme desteği	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1.Mannitol			
2.Megestrol asetat			
3. B12 desteği			
4. Folik asit			
7. Oral ya da parenteral beslenme solüsyonları			
Diğer			
Diğer			
Kullanılan desteğin adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
1. Koloni stimule edici faktör			
2. Diphenhydramine			
3. Ondansetron			
4. Ranitidine			
5. Potasyum			
6. Furosemid			

35. PROGRESYON DURUMUNDA PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ ALAN KHDAK OLAN HASTAYA YATIŞ SIRASINDA YAPILAN KONSÜLTASYONLAR NELERDİR			
Konsültasyon	% kaçına uygulanır	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	
Dahiliye			
Göğüs Hastalıkları			
Diğer			
36. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ SÜRESİNCE YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ			
Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuvar Testleri			
İdrar tahlili (tam otomatik tarama amaçlı)			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Tedavi Sürecince Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa ...Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoskopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer Tetkikler			
Solunum fonksiyon testleri			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			
Diğer			

37. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİNDE TABURCU OLDUKTAN SONRA KULLANILAN İLAÇLAR			
Taburcu olduktan sonra yılda ne sıklıkla doktor kontrolü gerekmektedir		Yılda.....kere	
Taburcu olduktan sonra kullanılması gereken ilaçların adı, dozu, süresi ?			
İlaç Adı	% kaçına uygulanır	Günlük Kullanım Dozu	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
38. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK OLAN HASTALARIN PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİNDE TAKİP AMACIYLA YAPILAN TETKİKLER VE TIBBİ İŞLEMLERİN SIKLIĞI VE YÜZDESİ			
Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Laboratuar Testleri			
İdrar tahlili (tam otomatik tarama amaçlı)			
Tam Kan (Hemogram)			
Sedimentasyon			
B12 düzeyi			
Kan folat düzeyi			
Kan feritin düzeyi			
Kan demir ve transferin			
Kan demir bağlama kapasitesi			
Kan gazları (Tüm parametreler dahil)			
aPTT			
Diğer			
Biyokimya Tetkikleri			
CRP			
Sodyum (Na)			
Potasyum			
Kalsiyum (Ca)			
Glukoz			
Aspartat transaminaz (AST)			
Alanin aminotransferaz (ALT)			
Üre klerensi			
Kreatinin klerens testi			
Alkalen fosfataz			
Laktik dehidrogenaz (LDH)			
Bilirubin (total, direkt)			
Albümin			
Ürik asit			
Diğer			

Takip Amacıyla Yapılan Tetkik Adı	Uygulanan hasta yüzdesi	Kullanım miktarı	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa
Radyolojik Tetkikler			
BT, üst abdomen			
BT, alt abdomen			
BT, beyin			
MRI, Akciğer ve mediasten			
Onkolojik PET (F-18 FDG)			
Kemik survey			
Üç boyutlu ultrasonografi			
Rutin EEG			
Elektromyografi (EMG)			
Telefonik ya da telemetrik ritm EKG			
Kontrast Ekokardiyografi			
Akciğer Grafisi, iki yön			
Mediastinoskopi			
Torakoskopi			
Torakotomi, sınırlı akciğer veya plevra biyopsisi için			
Diğer			
Patoloji Tetkikleri			
Akciğer transbronşial biyopsi			
Frozen İncelemesi			
Bronkoscopi, tanısal (fleksible/rijit),			
Skalen lenf bezi biyopsisi			
Forseps biyopsi			
Transtorakal doku biyopsi			
Plevra/perikard - biyopsi			
Lenf bezi biyopsisi veya eksizyonu			
Sıvı bazlı sitoloji, manuel			
Histokimyasal boyamalar			
Diğer			
Mikrobiyolojik Tetkikler			
Antibiyotik Duyarlılık testi			
Major anti tüberküloz ilaç duyarlılık testi			
Kan kültürü (aerob-anaerob)			
Dışkıda parazit ve kan			
Diğer			
Diğer Tetkikler			
Solunum fonksiyon testi			
Mediastinotomi ile eksplorasyon			
Videotorakoskopi, eksploratris			
Plevra boşluğu lavajı			
Kan ve kan ürünleri transfüzyonu			
Torasentez			

39. PROGRESYON DURUMUNDA İLERİ EVRE KHDAK TEDAVİSİNDE <u>PLATİN BAZLI GEMCİTABİNE TEDAVİSİ NEDENİ İLE ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER</u>				
Semptom/Tanı	Semptomun teşhisi için kullanılan tetkikler	% kaç hastaya bu tetkik uygulanır	Semptomun Ortaya çıkma yüzdesi	Tedavi edilen hasta yüzdesi
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				

40. TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN AJANA BAĞLI OLARAK ORTAYA ÇIKABİLECEK YAN ETKİLER VE TEDAVİSİ				
Semptom/Tanı	Tedavi amacıyla kullanılan ilaçlar ve kullanım yüzdesi	İlaçların kullanım yüzdesi	Kullanım Sıklığı ...Günde ...defa ...Ayda...defa Yılda...defa	Günlük Kullanım Dozu
Anemi				
Lökopeni				
Nötropeni				
Trombositopeni				
Sensoriyel nöropati				
Tat alma bozukluğu				
Bulantı				
Kusma				
İshal				
Kabızlık				
Anoreksi				
Stomatit / Farenjit				
Dispepsi				
Alopesi				
Deri reaksiyonları				
Kreatinin yükselmesi				
Kreatinin klerensinde azalma				
Yorgunluk				
Dispne				
Dehidrasyon				
Enfeksiyon				
Yüksek ateş				
Aritmi				
Uykusuzluk				
Hipotansiyon				
Hematüri				
Böbrek yetmezliği				
Miyokard enfarktus				
Artmış AST-ALT-GGT				
Baş Ağrısı				
Miyalji				
Sırt ağrısı				
Diğer				
41. KHDAK'NİN TEDAVİSİNDE MALİYET KALEMİ OLACAĞINI DÜŞÜNDÜĞÜNÜZ <u>DİĞER</u> İŞLEMLER NELER OLABİLİR?				

EK 2. EQ-5D-5L YAŞAM KALİTESİ ANKETİ

Adınız- Soyadınız	
Yaşınız	
Mesleğiniz	
Telefon numaranız	
Kaçıncı Kür Kemoterapi alıyorsunuz	
Kullanılan Kemoterapik İlaç Nedir:	1- Alimta 2- Gemzar
Kronik Hastalığınız var mı?	
Şu anki hastalığınıza bağlı olarak son 1 ay içinde hastaneye yattınız mı?	
Şu anki hastalığınıza bağlı olarak son 1 ay içinde acile başvurduğunuz mu?	
Bu hastalığınız gelir getirici bir iş yapmanıza engel oldu mu?	
Evet ise, aylık olarak yaklaşık ne kadar kaybınız oldu?	

Her başlık altında BUGÜNKÜ sağlık durumunuzu en iyi ifade eden BİR kutuyu işaretleyiniz.

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 güçlüğümlü oluyor ☐
- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken orta derecede güçlüklerim oluyor ☐
- Kendi kendime yıkanırken veya giyinirken şiddetli güçlüklerim oluyor ☐
- Kendi kendime yıkanacak veya giyinebilecek durumda değilim ☐

OLAĞAN İŞLER (örneğin iş, ders çalışma, ev işleri, aile içi veya boş zaman faaliyetleri)

- Olağan işlerimi yaparken bir güçlük yaşamıyorum ☐
- Olağan işlerimi yaparken çok az güçlüğümlü oluyor ☐
- Olağan işlerimi yaparken orta derecede güçlüklerim oluyor ☐
- Olağan işlerimi yaparken şiddetli güçlüklerim oluyor ☐
- 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 ☐

EK 3. ETİK KURUL İZNİ



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

03 Ocak 2013

Sayı: B.30.2.HAC.0.05.07.00 /10

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 12 ARALIK 2012 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2012/12
Proje No : LUT 12/176 (Değerlendirme Tarihi 12.12.2012)
Karar No : LUT 12/176 - 36

Üniversitemiz İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık İdaresi Bölümü, öğretim üyelerinden Doç.Dr.Bayram Şahin'in sorumlu araştırmacı olduğu Arş.Gör.Uzm. Pınar Yalçın Balçık'ın tezi olan LUT 12/176 kayıt numaralı ve "Türkiye'de Akciğer Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçların Maliyet Etkililik ve Bütçe Etkisi Açısından Analizi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1.Prof. Dr. Nurtan Akarsu
(Başkan) | 9 Prof. Dr. Songül Vaizoğlu
(Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken
(Üye) | 10. Prof. Dr. Melahat Görduysus
(Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. Hakan S. Orer
(Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül
(Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu
(Üye) | GÖREVLİ |
| 12. Prof. Dr. Cansın Saçkesen
(Üye) | |
| Prof. Dr. Cenk Sökmensüer
(Üye) | 13 Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan
(Üye) |
| 6. Prof. Dr. Kafiye Eroğlu
(Üye) | 14. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan
(Üye) |
| 7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay
(Üye) | GÖREVLİ |
| 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl
(Üye) | |
| GÖREVLİ | KATILMADI |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal
(Üye) | 16. Av. Meltem Onurlu
(Üye) |

**EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
ANEMİ							
Eritrosit Süspansiyonu	1,25 ünite	10	93,20000	25	7	291,25	79,22
Ferro III hidroksid polimaltoz*	100 mg	180	0,00995	5	-	8,95	-
Ferro glisin sülfat*	100 mg	180	0,0464	5	4	4,17	3,34
Ortalama Maliyet						101,46	41,28
LÖKOPENİ							
Koloni Stimule Edici Faktör	30 mü	6	3,92747	5	2	35,35	12,37
Ortalama Maliyet						35,35	12,37
NÖTROPENİ							
Koloni Stimule Edici Faktör	30 mü	6	3,92747	6	3	42,42	19,79
Ortalama Maliyet						42,42	19,79
TROMBOSİTOPENİ							
Trombosit süspansiyonu	1,25 ünite	10	44,50	3	4	18,08	21,69
Ortalama Maliyet						18,08	21,69
SENSORİYEL NÖROPATİ							
Amitriptilin	10 mg	180	0,01139	9	-	1,89	-
Gabapentin	1.200 mg	180	0,00153	3	-	10,57	-
Pregabalin	450 mg	180	0,01046	2	8	16,94	67,75
Ortalama Maliyet						9,80	67,75
BULANTI							
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	65	39	152,63	91,58
Granisetron	2 mg	30	7,43600	65	57	290,00	254,31
Ortalama Maliyet						221,32	172,94
KUSMA							
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	43	27	100,97	72,11
Granisetron	2 mg	30	7,43600	43	30	191,85	133,85
Metoklopramit Hidroklorür*	20 mg	30	0,03328	43	-	8,59	-
Palonosetron*	250 mcg	6	0,42416	-	3	-	19,09
Ortalama Maliyet						100,47	72,11

**EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
İSHAL							
Loperamid Hidroklorür*	6 mg	18	0,04375	7	5	0,33	0,24
Ortalama Maliyet						0,33	0,24
KABIZLIK							
Laktüloz*	60 ml	18	0,00058	14	32	0,09	2,52
Ortalama Maliyet						0,09	2,52
ANOREKSİ							
Megestrol Asetat	480 mg	60	0,00612	20	33	35,24	39,65
Prednizolon	60 mg	30	0,01790	9	8	2,90	2,61
Progesteron	100 mg	12	0,03209	9	-	3,47	-
Ortalama Maliyet						13,87	21,13
STOMATİT / FARENJİT							
Gargara	45 ml	30	0,02506	14	22	4,57	7,44
Ortalama Maliyet						4,57	7,44
DİSPEPSİ							
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ							
Esomeprazol	40 mg	180	0,03012	16	16	34,70	34,70
Lansoprazol	30 mg	180	0,02777	16	16	23,99	23,99
Omeprazol	20 mg	180	0,01801	16	16	10,37	10,37
Pantoprazol	40 mg	180	0,02092	16	16	24,10	24,10
Rabeprazol	20 mg	180	0,04982	16	16	28,70	28,70
Famotidine*	40 mg	180	0,00800	20	20	11,52	11,52
Pankreatin ve dimetilpolisiloksan*	750 mg	60	0,00112	8	8	4,02	4,02
Ortalama Maliyet						13,30	13,30
DERİ REAKSİYONLARI							
Feniramin Maleat	22,7 mg	30	0,00317	4	5	0,09	0,11
Hidroksizin hidroklorür	25 mg	30	0,00339	4	5	0,10	0,13
Ketotifen	1 mg	30	0,30125	4	5	0,36	0,45
Klemastin Fumarat	1 mg	30	0,25000	4	5	0,30	0,38

**EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
Setirizin Hidroklorür	10 mg	30	0,03674	4	5	0,44	0,55
Akrivastin	8 mg	30	0,02175	4	5	0,21	0,26
Desloratadin	5 mg	30	0,08832	4	5	0,53	0,66
Ebastin	10 mg	30	0,04090	4	5	0,49	0,61
Feksofenadin hidroklorür	120 mg	30	0,00239	4	5	0,34	0,43
Levosetirizin dihidroklorür	5 mg	30	0,05131	4	5	0,31	0,38
Loratadin	10 mg	30	0,04060	4	5	0,49	0,61
Rupatadin	10 mg	30	0,07075	4	5	0,85	1,06
Ortalama Maliyet						0,38	0,47
KREATİNİN YÜKSELMESİ							
Furosemide	20 mg	6	0,02465	4	6	0,12	0,18
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	30	40	45,56	60,75
Ortalama Maliyet						22,84	30,46
KREATİNİN KLERENSİNDE AZALMA							
Furosemide	20 mg	6	0,02465	12	13	0,35	0,39
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	30	33	45,56	50,12
Ortalama Maliyet						22,96	25,25
DİSPNE							
Oksijen inhalasyon tedavisi	5 saat	6	1,20000	41	-	14,62	-
İnhaler bronkodilatör	100 mcg	180	0,00050	63	63	11,25	11,25
İnhaler steroid	400 mcg	180	0,00114	63	63	51,66	51,66
Ortalama Maliyet						25,84	31,45
DEHİDRASYON							
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	50	20	75,94	30,37
Ortalama Maliyet						75,94	30,37

**EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
ENFEKSİYON							
Sefoperazon + sulbaktan*	4.000 mg	2	0,01239	18	15	17,84	14,87
Siprofloksasin hidroklorür*	1.500 mg	20	0,00127	18	15	6,85	5,70
Amoksisilin klavulanik asit*	2.000 mg	28	0,00083	18	15	8,35	6,96
Piperasilin sodyum + tazobaktan sodyum*	18 mg	10	5,15111	18	15	166,90	139,08
Ortalama Maliyet						49,98	41,65
YÜKSEK ATEŞ							
ANTİBİYOTİK							
Sefoperazon+sulbaktan*	4.000 mg	2	0,01239	3	3	2,97	2,97
Siprofloksasin hidroklorür*	1.500 mg	20	0,00127	3	3	1,14	1,14
Amoksisilin klavulanik asit*	2.000 mg	28	0,00083	3	3	1,39	1,39
Piperasilin sodyum + tazobaktan sodyum*	18 mg	10	5,15111	3	3	27,82	27,82
ATEŞ DÜŞÜRÜCÜ							
Parasetamol*	1.500 mg	20	0,00013	13	10	0,50	0,37
Ortalama Maliyet						4,41	4,35
ARİTMİ							
Metoprolol Süksinat*	150 mg	180	0,01282	8	1	27,70	3,46
Ortalama Maliyet						27,70	3,46
UYKUSUZLUK							
Alprazolam*	0,5 mg	60	0,43170	24	24	3,11	3,11
ANTİDEPRESAN							
Sertralin	50 mg	180	0,00690	12	12	7,45	7,45
Sitalopram	20 mg	180	0,01729	12	12	7,47	7,47
Essitalopram	10 mg	180	0,05036	12	12	10,88	10,88
Fluoksetin hidroklorür	20 mg	180	0,02124	12	12	9,18	9,18
Paroksetin	20 g	180	0,02157	12	12	9,32	9,32
Duloksetin	30 mg	180	0,02710	12	12	17,56	17,56
Milmasipran hidroklorür	25 mg	180	0,01912	12	12	1032	10,32
Venlafaksin	75 mg	180	0,01209	12	12	19,58	19,58
Amitriptilin	10 mg	180	0,01139	12	12	2,46	2,46
Bupropiyon hidroklorür	180 mg	180	0,00672	12	12	21,79	21,79

**EK 4. PEMETREXED/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
Moklobemid	150 mg	180	0,00151	12	12	4,91	4,91
Maprotilin hidroklorür	25 mg	180	0,01086	12	12	5,86	5,86
Mianserin hidroklorür	10 mg	180	0,02849	12	12	6,15	6,15
Trazodon hidroklorür	50 mg	180	0,02849	12	12	30,76	30,76
Tianeptin sodyum	25 mg	180	0,03369	12	12	18,19	18,19
Ortalama Maliyet						7,62	7,62
HİPOTANSİYON							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	10	3	15,19	4,25
Ortalama Maliyet						15,19	4,25
HEMATÜRİ							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	8	4	12,15	6,23
Ortalama Maliyet						12,15	6,23
BÖBREK YETMEZLİĞİ							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	25	18	38,27	27,34
Ortalama Maliyet						38,27	27,34
BAŞ AĞRISI							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	8	16	3,54	7,08
Asetmetazin*	90 mg	120	0,00716	8	16	6,19	12,37
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	8	16	5,16	10,32
Ortalama Maliyet						4,96	9,92
MİYALJİ							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	11	30	4,86	13,27
Asetmetazin*	90 mg	120	0,00716	11	30	8,51	23,20
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	11	30	7,09	19,34
Ortalama Maliyet						6,82	18,60
SIRT AĞRISI							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	10	25	4,42	11,06
Asetmetazin*	90 mg	120	0,00716	10	25	7,73	19,33
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	10	25	6,45	16,22
Ortalama Maliyet						6,20	15,50
TOPLAM						882,29	709,51

**EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
ANEMİ							
Eritrosit Süspansiyonu	1,25 ünite	10	93,20000	45	5	524,25	55,92
Ferro III hidroksid polimaltoz*	100 mg	180	0,00995	-	6	-	10,74
Ferro glisin sülfat*	100 mg	180	0,0464	7	-	5,63	-
Ortalama Maliyet						264,94	33,33
LÖKOPENİ							
Koloni Stimule Edici Faktör	30 mü	6	3,92747	4	6	28,28	40,30
Ortalama Maliyet						28,28	40,30
NÖTROPENİ							
Koloni Stimule Edici Faktör	30 mü	6	3,92747	5	5	35,35	35,35
Ortalama Maliyet						35,35	35,35
TROMBOSİTOPENİ							
Trombosit süspansiyonu	1,25 ünite	10	44,50	5	3	27,81	16,69
Ortalama Maliyet						27,81	16,69
SENSORİYEL NÖROPATİ							
Amitriptilin	10 mg	180	0,01139	2	-	0,46	-
Gabapentin	1.200 mg	180	0,00153	9	10	29,72	33,02
Pregabalin	450 mg	180	0,01046	2	-	19,06	-
Ortalama Maliyet						16,41	33,02
BULANTI							
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	43	49	99,79	115,06
Granisetron	2 mg	30	7,43600	38	70	167,31	312,31
Metoklopramit Hidroklorür*	20 mg	30	0,03328	43	49	8,49	9,79
Ortalama Maliyet						91,86	145,72
KUSMA							
Ondansetron	6 mg	30	1,30450	35	28	82,18	65,75
Granisetron	2 mg	30	7,43600	40	40	178,46	178,46
Metoklopramit Hidroklorür*	20 mg	30	0,03328	35	28	6,99	5,59
Palonosetron*	250 mcg	6	0,42416	40	4	254,50	25,45
Ortalama Maliyet						130,53	68,81

**EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
İSHAL							
Loperamid Hidroklorür*	6 mg	18	0,04375	8	14	0,38	0,66
Atropin sülfat+ Difenoksilot Hidroklorür	75	6	0,04218	2	8	0,04	0,05
Ortalama Maliyet						0,21	0,36
KABIZLIK							
Laktüloz*	60 ml	18	0,00053	13	16	0,07	0,09
Ortalama Maliyet						0,07	0,09
ANOREKSİ							
Megestrol Asetat	480 mg	60	0,00612	22	24	38,77	42,29
Prednizolon	60 mg	30	0,01790	3	3	0,97	0,97
Progesteron	100 mg	12	0,03209	3	-	1,16	-
Ortalama Maliyet						13,63	21,63
STOMATİT / FARENJİT							
Gargara	45 ml	30	0,02506	11	18	3,81	6,09
Ortalama Maliyet						3,81	6,09
DİSPEPSİ							
PROTON POMPA İNHİBİTÖRÜ							
Esomeprazol	40 mg	180	0,03012	23	23	48,80	48,80
Lansoprazol	30 mg	180	0,02777	23	23	33,74	33,74
Omeprazol	20 mg	180	0,01801	23	23	14,59	14,59
Pantoprazol	40 mg	180	0,02092	23	23	33,89	33,89
Rabeprazol	20 mg	180	0,04982	23	23	40,36	40,36
Famotidine*	40 mg	180	0,00800	23	23	12,96	12,96
Pankreatin ve dimetilpolisiloksan*	750 mg	60	0,00112	23	23	5,03	5,03
Ortalama Maliyet						17,42	17,42
DERİ REAKSİYONLARI							
Feniramin Maleat	22,7 mg	30	0,00317	10	6	0,22	0,13
Hidroksizin hidroklorür	25 mg	30	0,00339	10	6	0,25	0,15
Ketotifen	1 mg	30	0,30125	10	6	0,90	0,54
Klemastin Fumarat	1 mg	30	0,25000	10	6	0,75	0,45

**EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
Setirizin Hidroklorür	10 mg	30	0,03674	10	6	1,10	0,66
Akrivastin	8 mg	30	0,02175	10	6	0,52	0,31
Desloratadin	5 mg	30	0,08832	10	6	1,32	0,79
Ebastin	10 mg	30	0,04090	10	6	1,23	0,74
Feksofenadin hidroklorür	120 mg	30	0,00239	10	6	0,86	0,52
Levosetirizin dihidroklorür	5 mg	30	0,05131	10	6	0,77	0,46
Loratadin	10 mg	30	0,04060	10	6	1,22	0,73
Rupatadin	10 mg	30	0,07075	10	6	2,12	1,27
Ortalama Maliyet						0,95	0,57
KREATİNİN YÜKSELMESİ							
Furosemide	20 mg	6	0,02465	4	4	0,11	0,11
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	15	12	22,78	18,22
Ortalama Maliyet						11,45	9,17
KREATİNİN KLERENSİNDE AZALMA							
Furosemide	20 mg	6	0,02465	12	10	0,35	0,30
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	18	5	27,34	7,59
Ortalama Maliyet						13,85	3,94
DİSPNE							
Oksijen inhalasyon tedavisi	5 saat	6	1,20000	41	41	14,62	14,62
İnhaler Bronkodilatör	100 mcg	180	0,00050	58	58	10,37	10,37
İnhaler steroid	400 mcg	180	0,00114	58	58	47,64	47,64
Ortalama Maliyet						24,21	24,21
DEHİDRASYON							
Hidrasyon	1.500 cc	6	0,01687	9	4	13,67	6,07
Ortalama Maliyet						13,67	6,07

**EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
ENFEKSİYON							
Sefoperazon + sulbaktan*	4.000 mg	2	0,01239	10	13	9,91	12,39
Siprofloksasin hidroklorür*	1.500 mg	20	0,00127	10	13	3,80	4,75
Amoksisilin klavulanik asit*	2.000 mg	28	0,00083	10	13	4,64	5,80
Piperasilin sodyum + tazobaktan sodyum*	18 mg	10	5,15111	10	13	92,72	115,90
Ortalama Maliyet						27,77	34,71
YÜKSEK ATEŞ							
ANTİBİYOTİK							
Sefoperazon + sulbaktan*	4.000 mg	2	0,01239	6	2	5,95	1,98
Siprofloksasin hidroklorür*	1.500 mg	20	0,00127	6	2	2,28	0,76
Amoksisilin klavulanik asit*	2.000 mg	28	0,00083	6	2	2,78	0,93
Piperasilin sodyum + tazobaktan sodyum*	18 mg	10	5,15111	6	2	55,63	18,54
AĞRI KESİCİ							
Parasetamol*	1.500 mg	20	0,00013	13	13	0,50	0,50
Ortalama Maliyet						8,58	3,03
ARİTMİ							
Metoprolol Süksinat*	150 mg	180	0,01282	5	4	18,00	13,85
Ortalama Maliyet						18,00	13,85
UYKUSUZLUK							
Alprazolam*	0,5 mg	60	0,43170	21	21	2,72	2,72
Hidroksizin Hidroklorür*	25 mg	30	0,00339	11	11	0,27	0,27
ANTİDEPRESAN							
Sertralin	50 mg	180	0,00690	11	11	6,52	6,52
Sitalopram	20 mg	180	0,01729	11	11	6,54	6,54
Essitalopram	10 mg	180	0,05036	11	11	9,52	9,52
Fluoksetin hidroklorür	20 mg	180	0,02124	11	11	8,03	8,03
Paroksetin	20 g	180	0,02157	11	11	8,15	8,15
Duloksetin	30 mg	180	0,02710	11	11	15,36	15,36
Milmasipran hidroklorür	25 mg	180	0,01912	11	11	9,03	9,03
Venlafaksin	75 mg	180	0,01209	11	11	17,13	17,13

**EK 5. GEMCİTABİNE/CİSPLATİN TEDAVİSİNDE YAN ETKİLERİN
TEDAVİSİ VE MALİYETLERİ (Devam)**

Yan Etkilerin Tedavisinde Kullanılan Tedaviler	Kullanım Dozu / Gün	Yıllık Kullanım Süresi / Gün	Ortalama Mg Fiyatı (TL)	Uygulanan Hasta Oranı (%)		Toplam Maliyet (TL)	
				Progresyonsuz	Progresyon	Progresyonsuz	Progresyon
Amitriptilin	10 mg	180	0,01139	11	11	2,15	2,15
Bupropiyon hidroklorür	180 mg	180	0,00672	11	11	19,06	19,06
Moklobemid	150 mg	180	0,00151	11	11	4,29	4,29
Maprotilin hidroklorür	25 mg	180	0,01086	11	11	5,13	5,13
Mianserin hidroklorür	10 mg	180	0,02849	11	11	5,38	5,38
Trazodon hidraklorür	50 mg	180	0,02849	11	11	26,92	26,92
Tianeptin sodyum	25 mg	180	0,03369	11	11	15,92	15,92
Ortalama Maliyet						4,53	4,53
HİPOTANSİYON							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	1	1	1,52	1,52
Ortalama Maliyet						1,52	1,52
HEMATÜRİ							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	4	1	6,23	1,52
Ortalama Maliyet						6,23	1,52
BÖBREK YETMEZLİĞİ							
Hidrasyon	1500 cc	6	0,01687	10	4	15,57	6,23
Ortalama Maliyet						15,57	6,23
BAŞ AĞRISI							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	12	8	5,31	3,54
Asetetazin*	90 mg	120	0,00716	12	8	9,28	6,19
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	12	8	7,74	5,16
Ortalama Maliyet						7,44	4,96
MİYALJİ							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	20	24	8,84	10,61
Asetetazin*	90 mg	120	0,00716	20	24	15,47	18,56
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	20	24	12,89	15,47
Ortalama Maliyet						12,40	14,88
SIRT AĞRISI							
Deksketoprofen*	25 mg	120	0,01474	23	23	9,95	9,95
Asetetazin*	90 mg	120	0,00716	23	23	17,40	17,40
Diklofenak sodyum*	75 mg	120	0,00716	23	23	14,51	14,51
Ortalama Maliyet						13,95	13,95
TOPLAM						810,43	561,93

