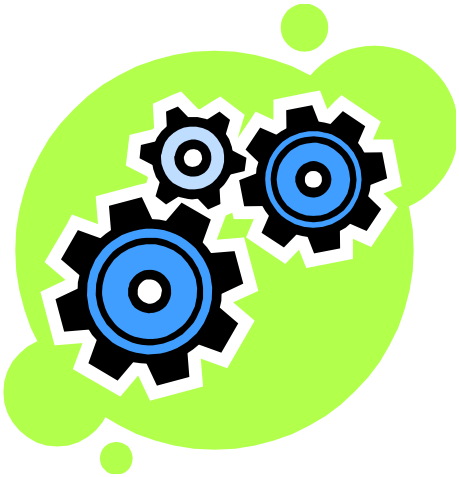
Modellemenin Rolü



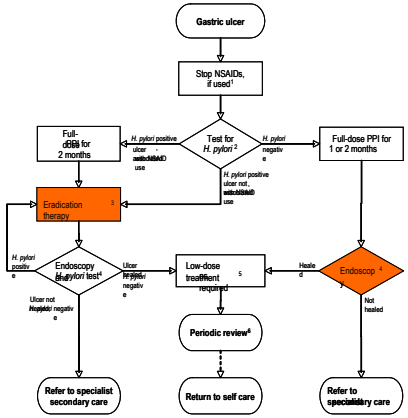
“Deney vampiri veya Frankenstein canavarı”

- **Çalışma bazlı**
  - Randomize kontrollü deneyler
  - Yarı-deneysel çalışmalar
  - Gözlemsel çalışmalar

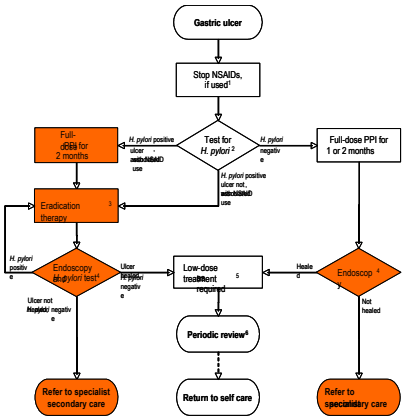
- **Model bazlı**
  - Meta-analiz
  - Karar ağaçları
  - Markov modelleri
  - Mikro-simülasyon

Modelleme - ‘hayatın kaçınılmaz gerçeği’:
- sınırlı deneysel takibin ötesinde tahmin yapmak
- ara bitim noktalarını nihai sonuçlara bağlamak
- diğer ayarlara genelleştirmek
- karşılaştırmaları sentezlemek

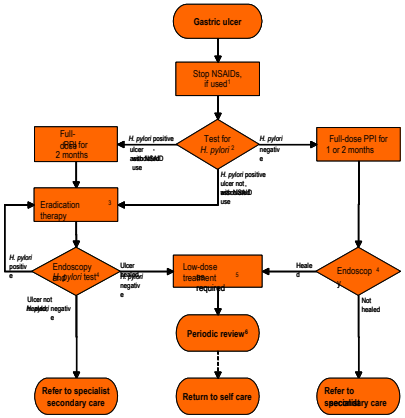
Analizin genişliği?



Seçilen sorular

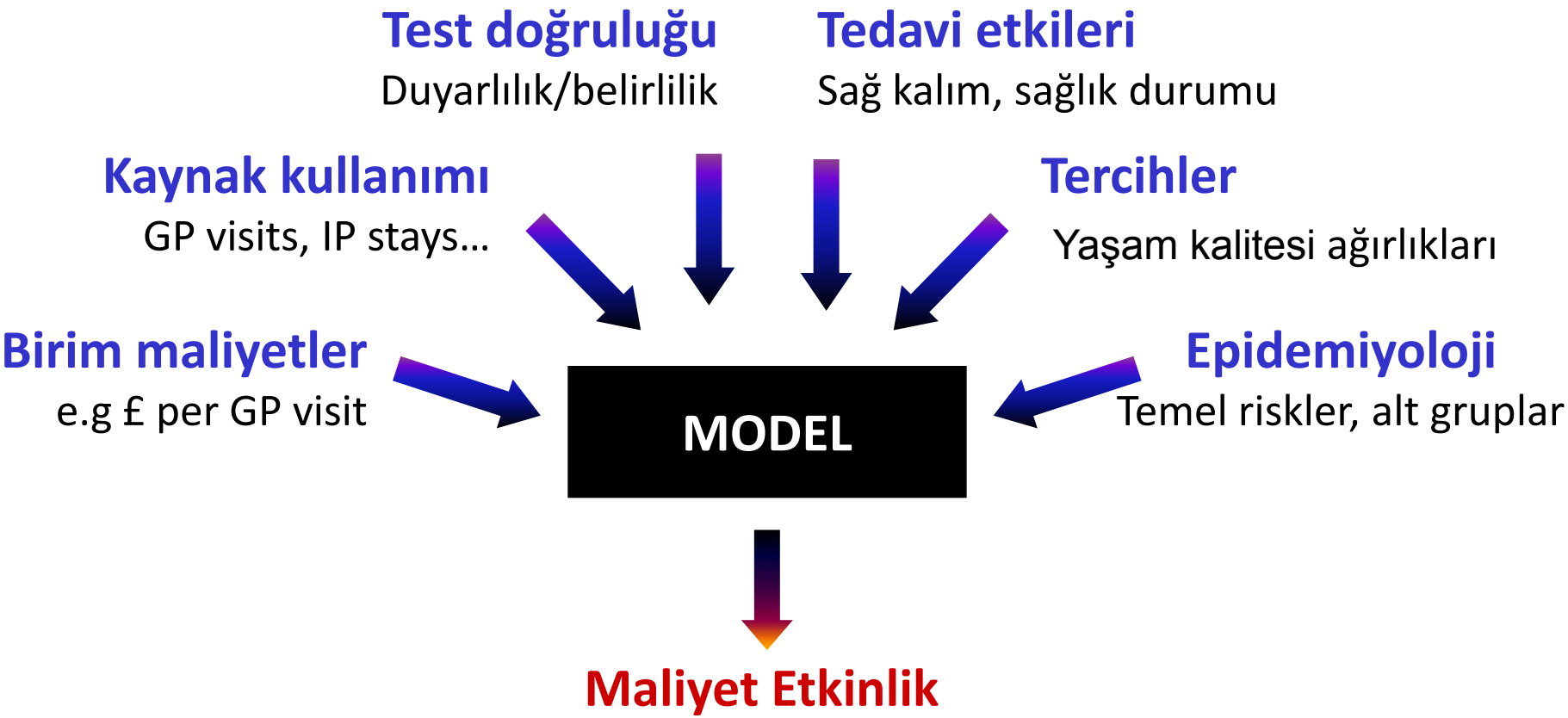


Yolun alt kısımları



Yolun tamamı

‘Model’ nedir?


Test doğruluğu
Duyarlılık/belirlilik
Tedavi etkileri
Sağ kalım, sağlık durumu
Kaynak kullanımı
GP visits, IP stays…
Tercihler
Yaşam kalitesi ağırlıkları
Birim maliyetler
e.g £ per GP visit
MODEL
Epidemiyoloji
Temel riskler, alt gruplar
Maliyet Etkinlik
£/QALY

Hipertansiyon modeli

Tedavi etkileri
BP azalımı, CVD olaylara dair göreceli riskler & mortalite

Epidemiyoloji
Temel CVD riskleri, mortalite olayları izleyen göreceli riskler

Maliyetler
İlaçlar, konsültasyonlar
izleme & testler
yan etkilerin tedavisi
CVD olayları

MODEL

Yararlanım
Ölümcül olmayan CVD olayları
&yan etkiler için yaşam kalitesi ağırlıkları

hesaplamalar maliyetler & etkiler
Tanımlanmış hasta grubu &müdahaleler için, verilen zaman ufkunda

İyi modeller nasıl olmalıdır?

- İncelenen hastalık süreci ve tedavilerinin temel klinik karakteristiklerini yansıtmalıdır
- Sistematik inceleme ve kritik değerlendirmeden elde edilen mevcut en iyi veri girişi tahminlerini kullanmalıdır
- Veri girişi ve varsayımlar üzerindeki belirsizliği yansıtmalıdır
- Olabildiğince basit olmalı, daha basit olmamalıdır
- Açıkça tarif edilmelidir, bu sayede aynen uygulanabilir

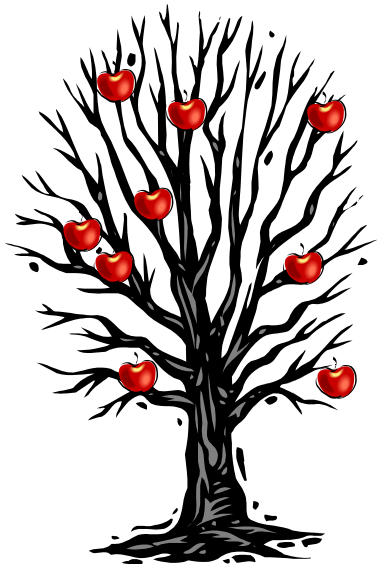
Philips *et al*. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment.
Health Technol Assess 2004;**8**(36).
http://www.ncchta.org/fullmono/mon836.pdf

Model girdileri için veri kaynakları

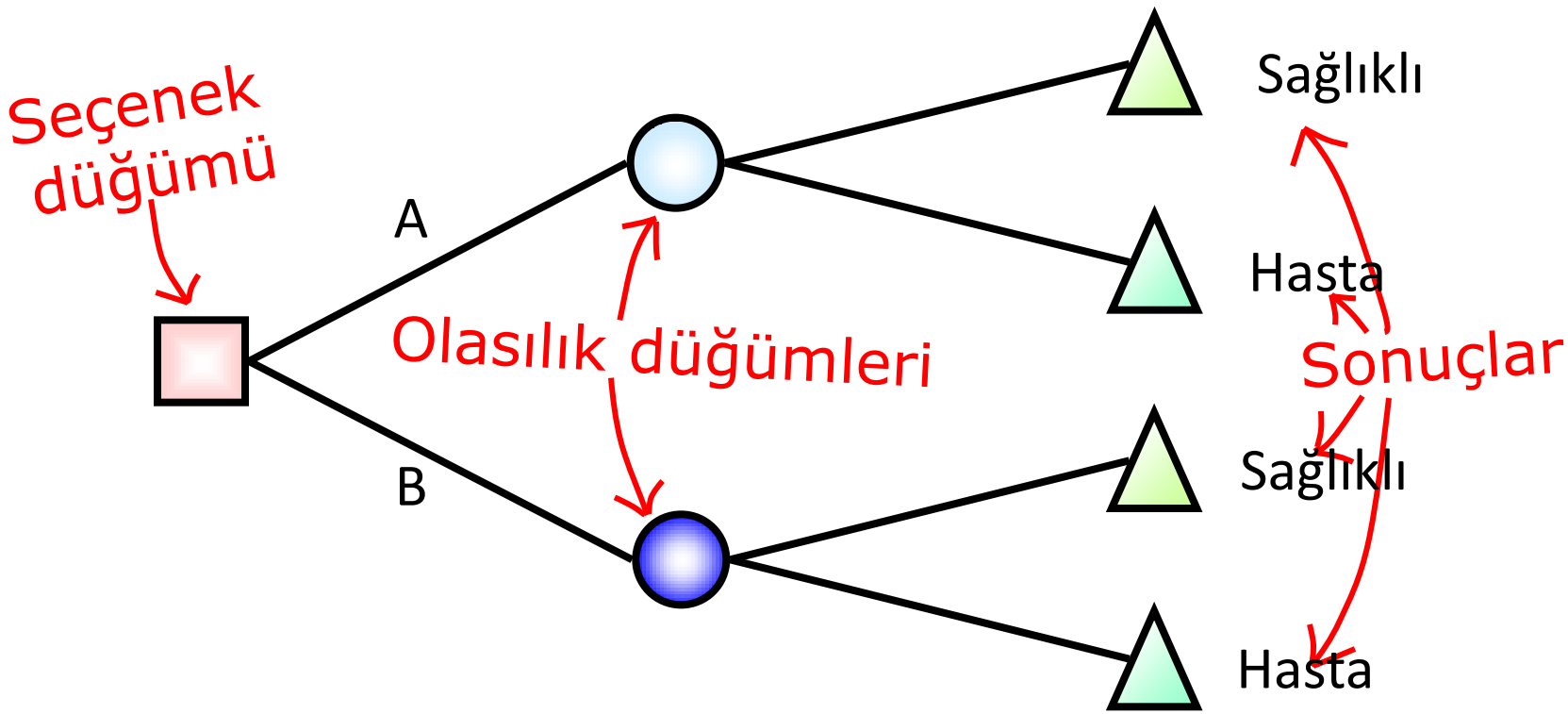
Girdi türü	*İdeal çalışma tasarımı*
Tedavi etkileri	RCT'lerin sistematik incelemesi
Temel riskler	Kohort çalışmaları
Mortalite	Nüfus yaşam tabloları
Advers (ters) olay oranları	RCT/ gözlemsel veri?
Yararlanım	RCT/ gözlemsel veri
Kaynak kullanımı	RCT/ gözlemsel veri
Birim maliyetler	Ulusal tarifeler veya referans fiyatlar, yerel finans verileri

KARAR AĞAÇLARI

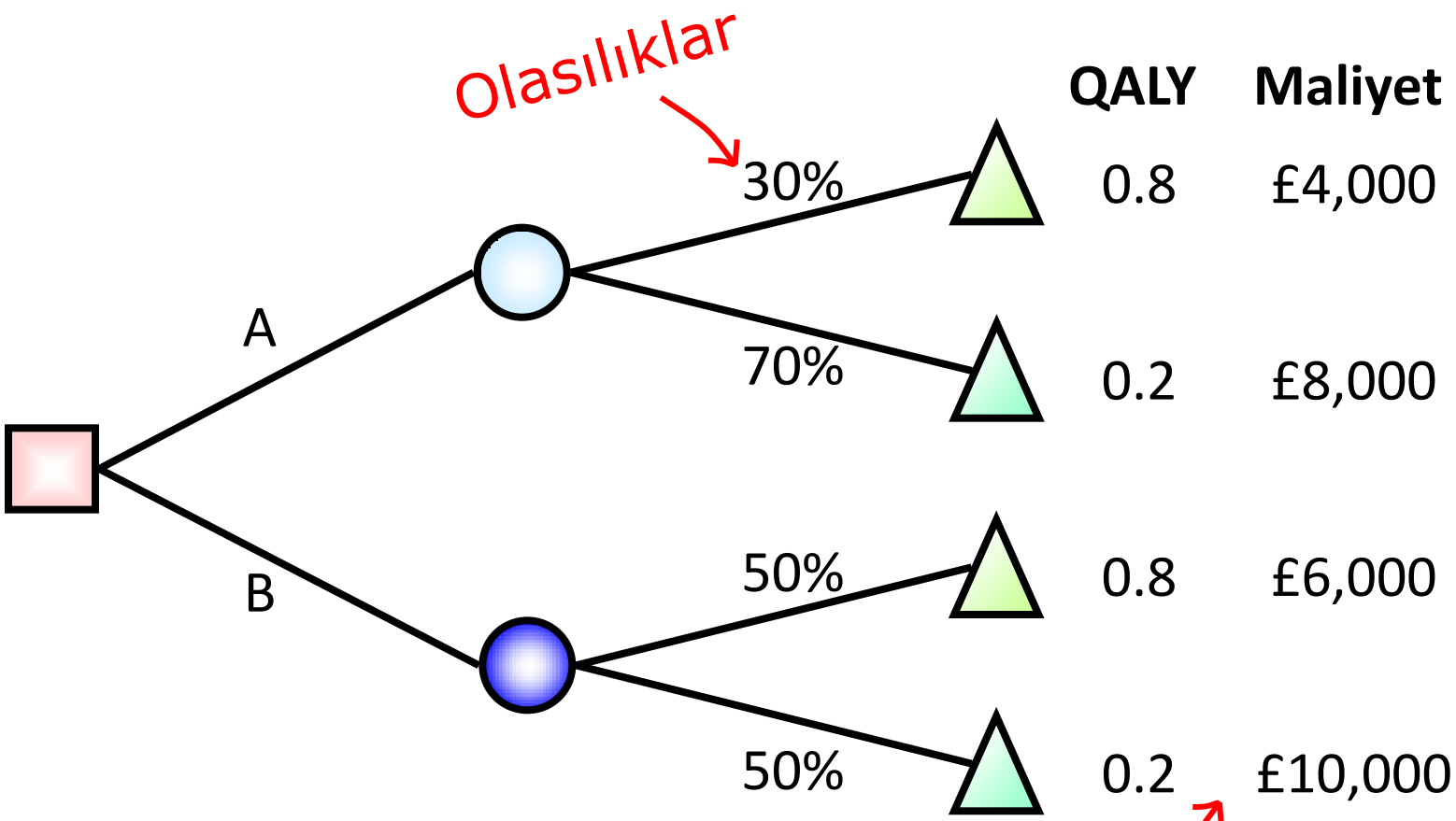
Alternatif eylemlerin
etkilerini
ve beklenen maliyetlerini
hesaplamanın basit bir yolu



Ağaç çizin


Seçenek düğümü
A
B
Olasılık düğümleri
Sağlıklı
Hasta
Sağlıklı
Hasta
Sonuçlar

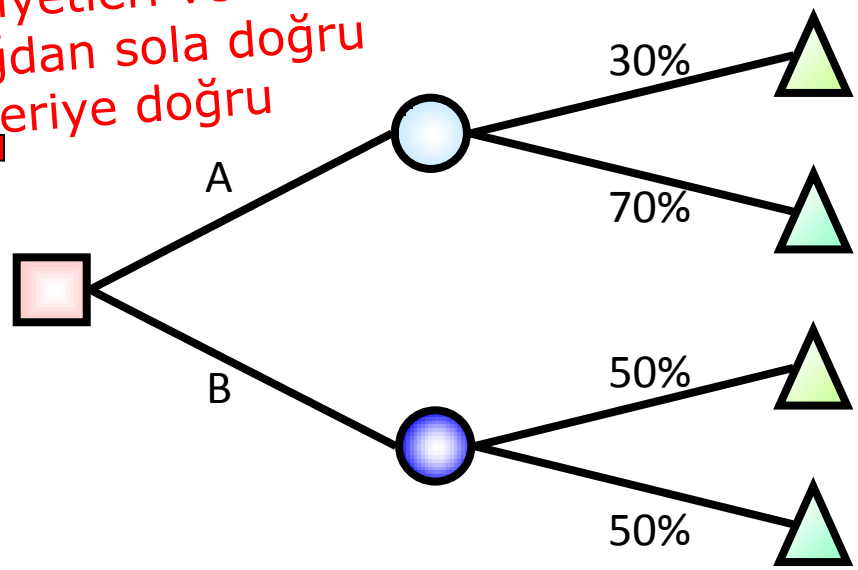
Verileri ekleyin



Sağlık sonuçları
& bitim noktaları için maliyetler

Sonuçları hesaplayın

Her seçenek (A ve B) için ortalama maliyetleri ve QALY'leri, sağdan sola doğru ilerleyerek, geriye doğru hesaplayın

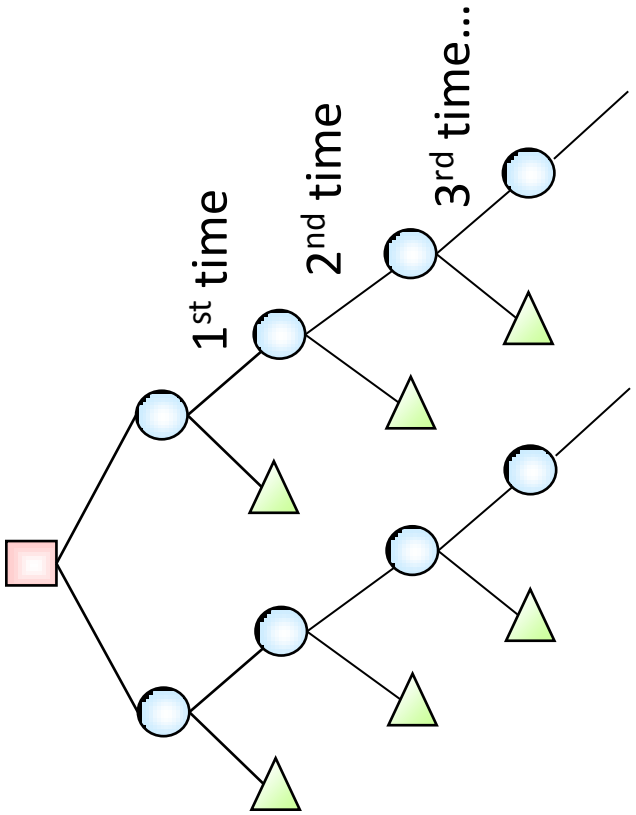


QALY	Maliyet
0.8	£4,000
0.2	£8,000
0.8	£6,000
0.2	£10,000

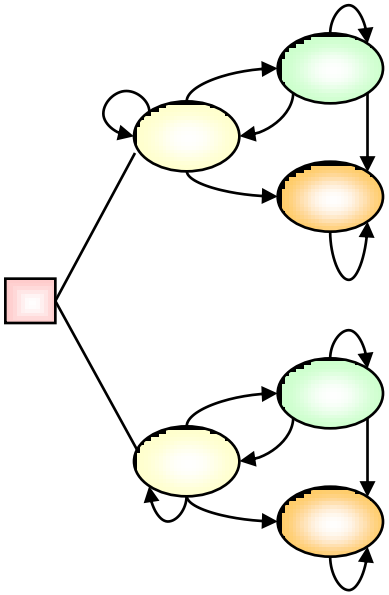
	A	B	Fark
Beklenen maliyet	£6,800	£8,000	**£1,200**
Beklenen QALY	0.38	0.50	**0.12**
	ICER (her QALY için £) =		**£10,000**

Kronik & nükseden hastalıkları modelleme

Karar ağaçları ‘incecik’ ve yönetimi güç olur



Markov modeliyle basitleştirilebilir …



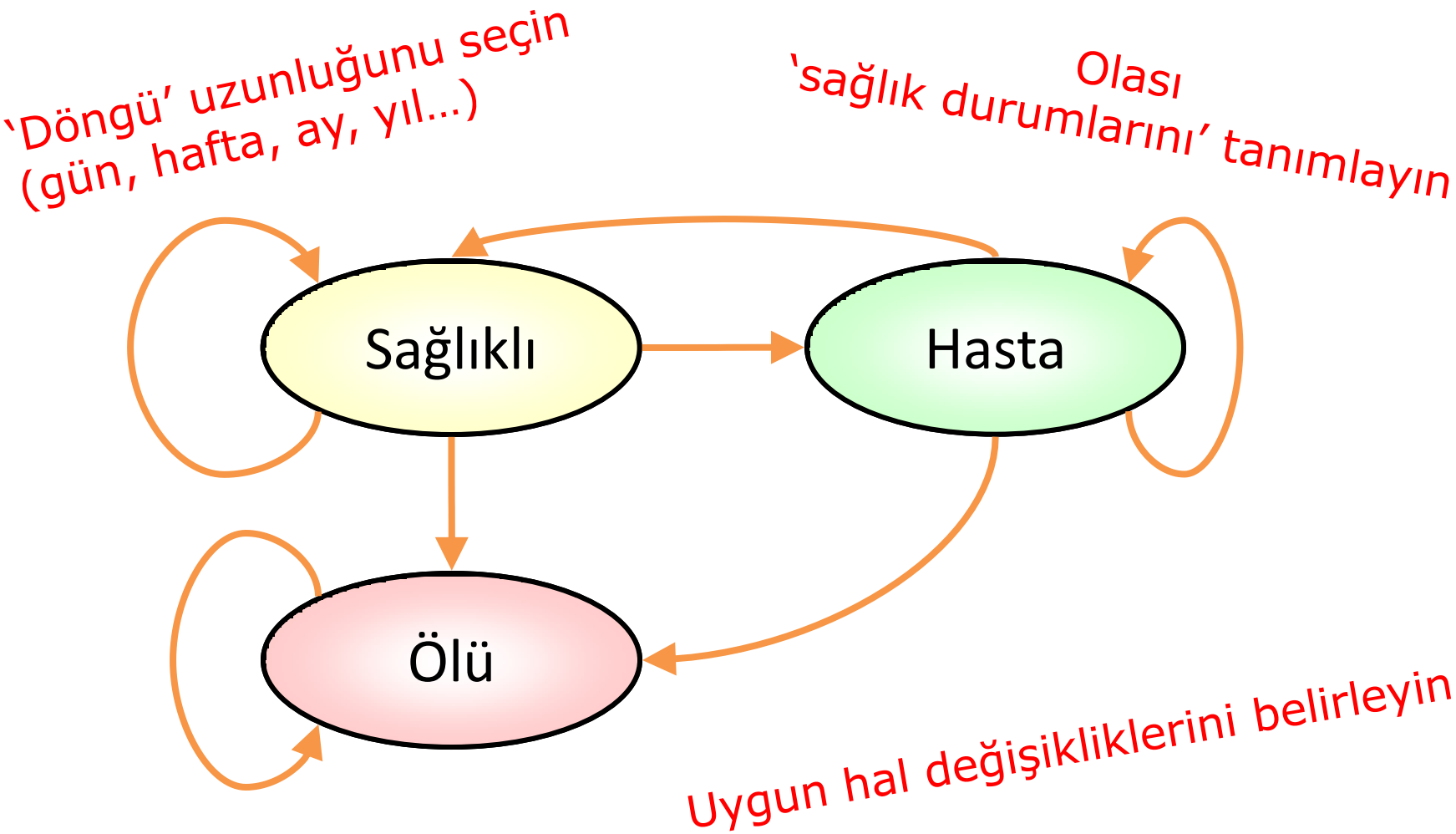
Markov modelleri

Tekrarlı (nükseden)

veya kronik durumların

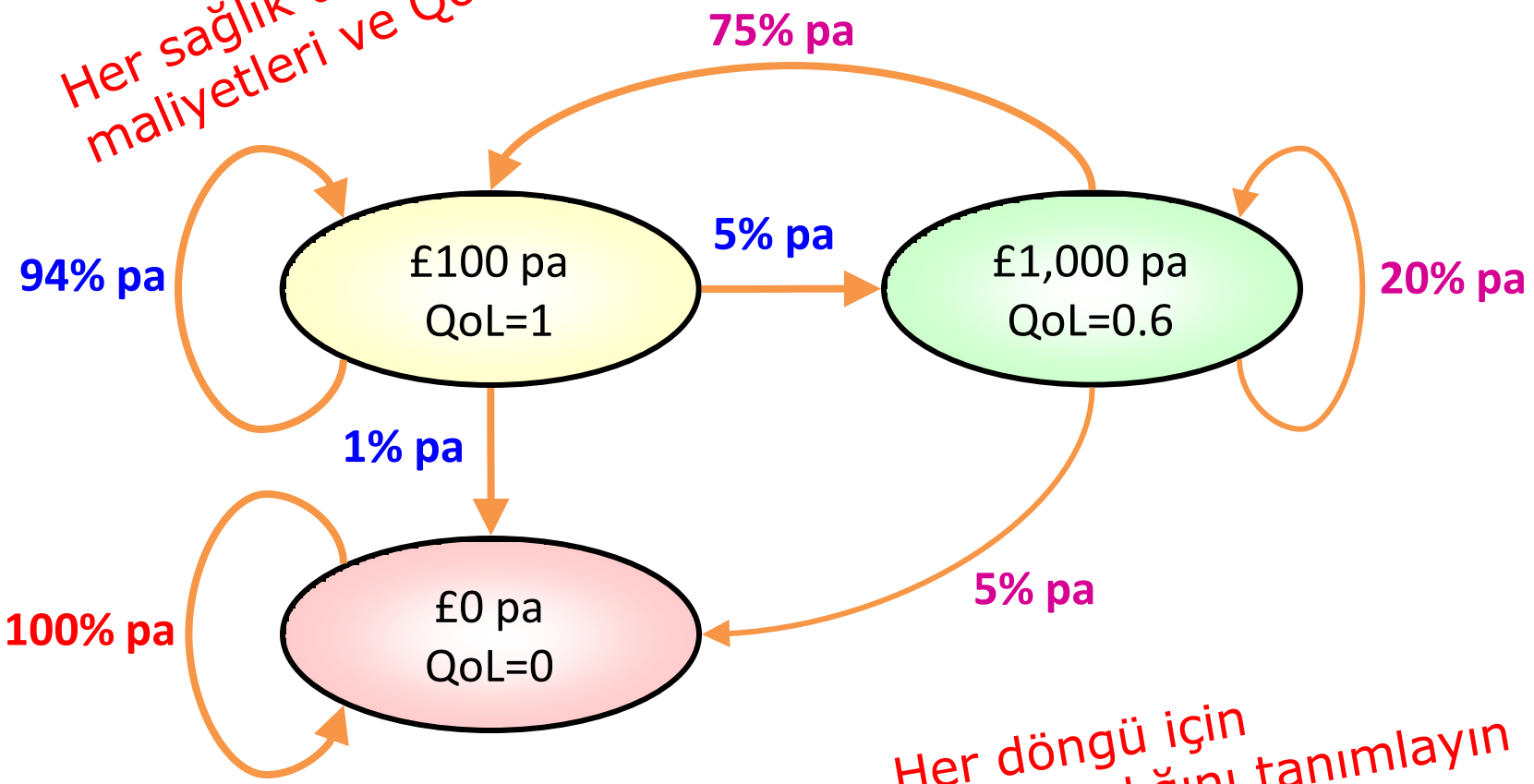
etkilerini ve uzun vadeli maliyetleri hesaplamaya yönelik bir yöntem

Modeli tasarlayın



Verileri ekleyin

Her sağlık durumu için maliyetleri ve QoL'leri ekleyin



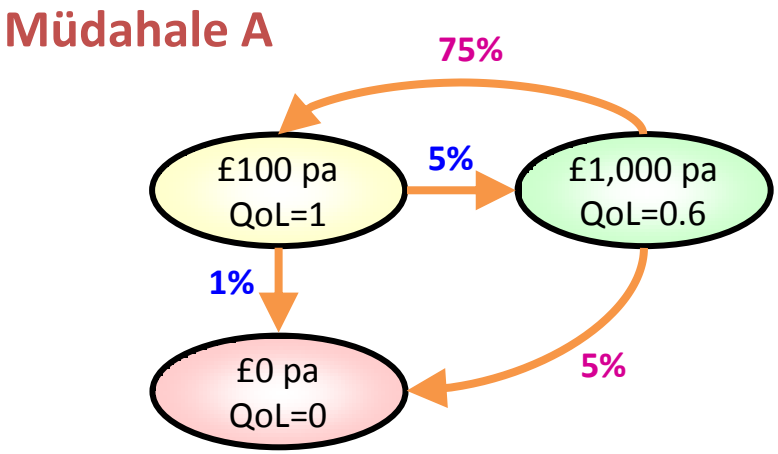
Her döngü için hal değişikliği olasılığını tanımlayın

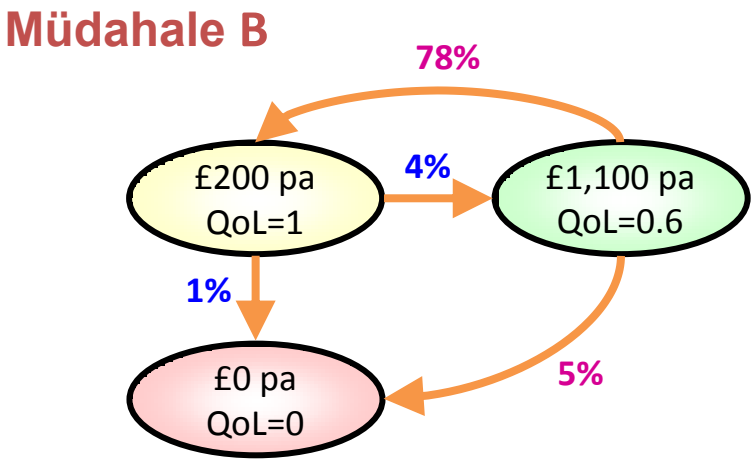
Sonuçları hesaplayın

Yıl	*Sağlıklı*	*Hasta*	*Ölü*
1	1,000	0	0
2	940	50	10
3	921	57	22
4	909	57	34
5	897	57	46
6	886	56	58
7	875	56	69
8	864	55	81
9	853	54	92
10	843	54	104

? Zaman ufku

Her müdahale için tekrarlayın ve ICER hesaplayın





	A	B	Fark
Beklenen maliyet	£1,394,575	£2,250,404	**£855,830**
Beklenen QALY	9,286	9,345	**59**
		ICER (her QALY için £) =	**£14,466**

Bazı hususlar…

- İndirim yapmayı unutmayın…
- Zamanda ayrık Markov modelinde yarı döngü düzeltmesi
  - Döngünün orta noktasında hal değişiklikleri olacak şekilde ayarlayın
  - Odağın artan maliyetlerde ve sonuçlarda olup olmadığı fark etmeyebilir
- Markov varsayımı
  - “Belleksiz” –hal değişikliği olduğunda, belli bir sağlık durumunda olanların nereden (ve ne zaman) geçtiklerine bakılmaksızın türdeş oldukları düşünülür.

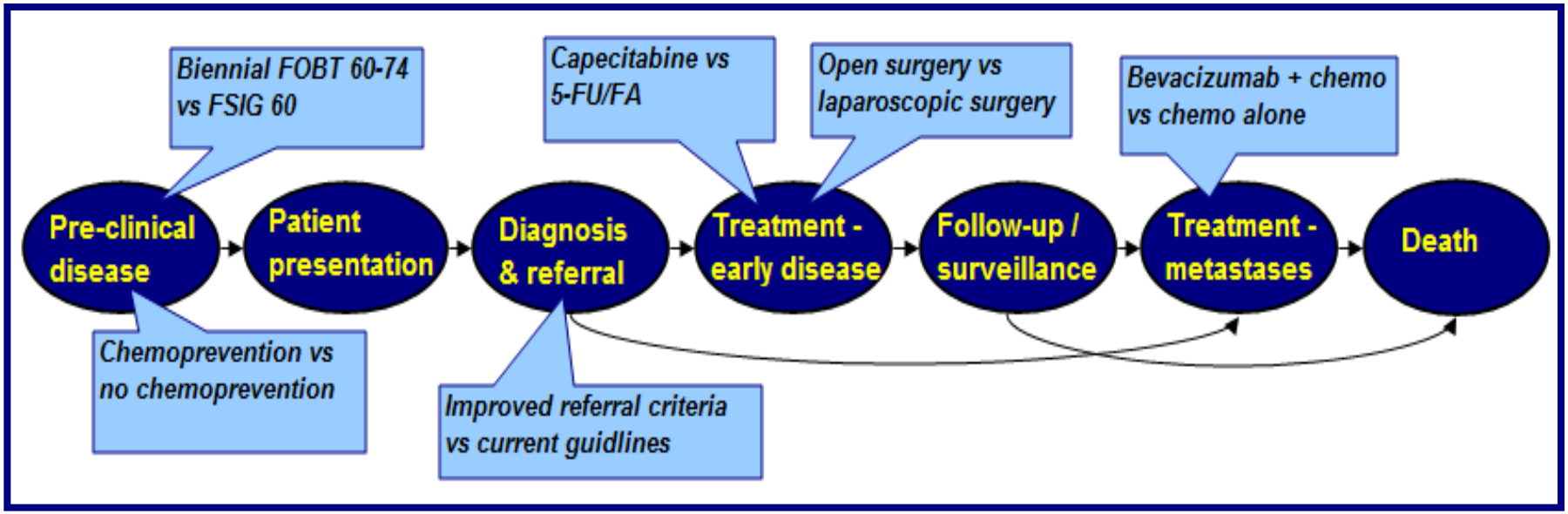
Hizmet düzeyi (“tüm yol”) modellemesi

- ‘Kutsal kase’?
- Paul Tappenden (Sheffield University)
  - *Tüm hastalık alanlarının* benzeri bir metodolojik bir çerçeve geliştirmeyi, uygulamayı ve değerlendirmeyi amaçlamaktadır (Hizmet düzeyi modellemesi).
  - Bu tür modeller, belirli sağlık müdahalelerinin, sağlık hizmetinin diğer bölümleri üzerindeki ikincil (zincirleme) etkilerini dikkate alabilir.
- Rehberlerin güncellenmesi gerektiğinde,SLM karara yönelik bilgi sağlayabilir
  - Bir yol modelinin kullanılabilmesi, yeni kanıtlarla güncellenmesi gereken ‘sıcak gündem maddelerinin’ belirlenmesine yardımcı olabilir

Hizmet düzeyi modellemesi - devam

- Kolorektal kanserde pilot uygulama

Kaynak: Paul Tappenden (bkz:
http://www.shef.ac.uk/scharr/sections/heds/staff/tappenden_fellowship.html



“Mini-yollar”ı modelleme

- NICE rehberliğindeki örnekler
- Karmaşık, derinlemesine modelleme, örneğin
  - Tanısal / tedavi yolları
  - İlaç sekansları
- Zaman alıcıdır ve teknik açıdan zor olabilir…

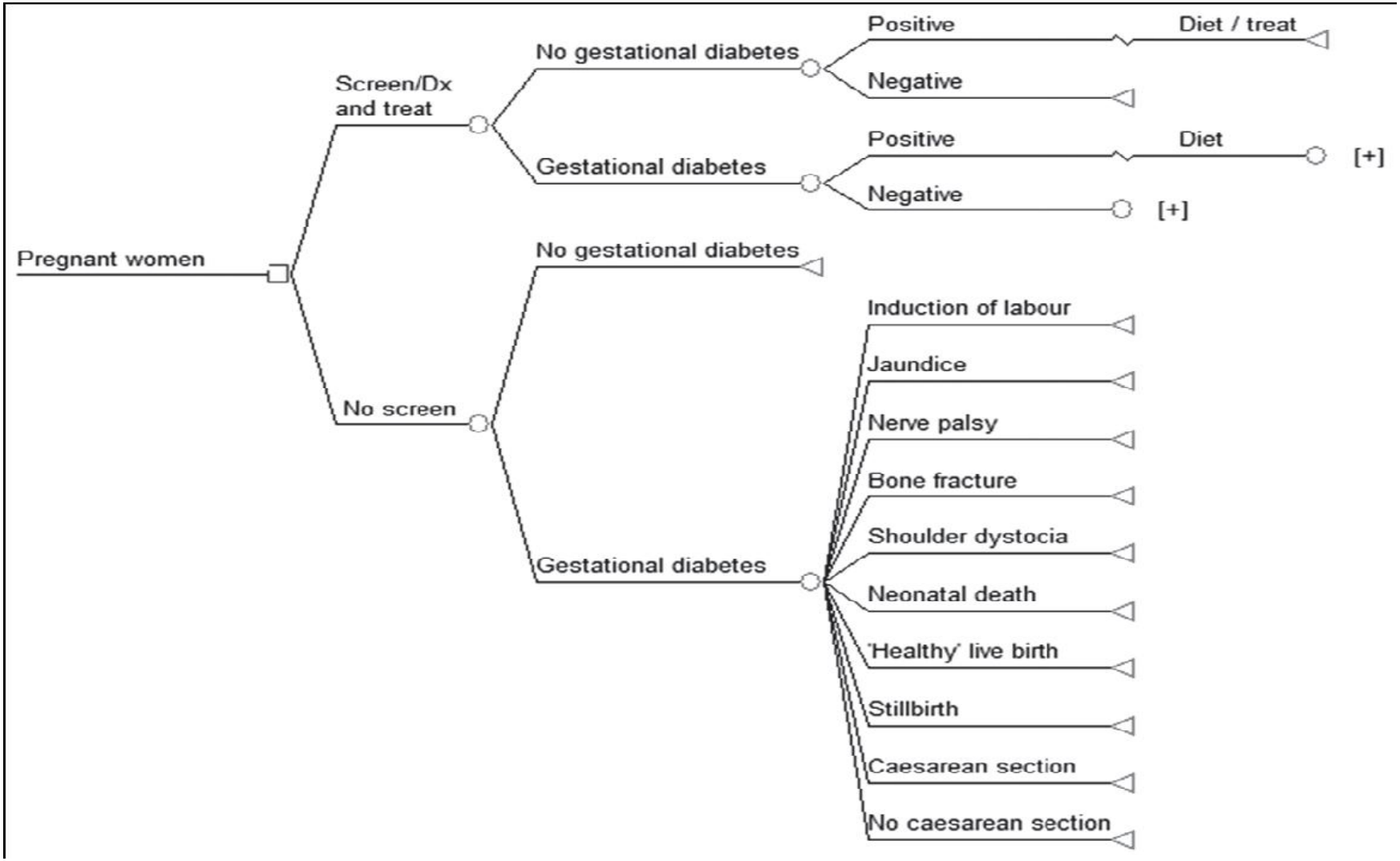
- Gebelikte antenatal bakım /diyabet rehberi
  - Gebelik dönemindeki diyabetin taraması ve tedavisi
- İlerlemiş göğüs kanseri
  - Kemoterapi sekansları

Gebelik dönemindeki diyabetin taraması ve tedavisi

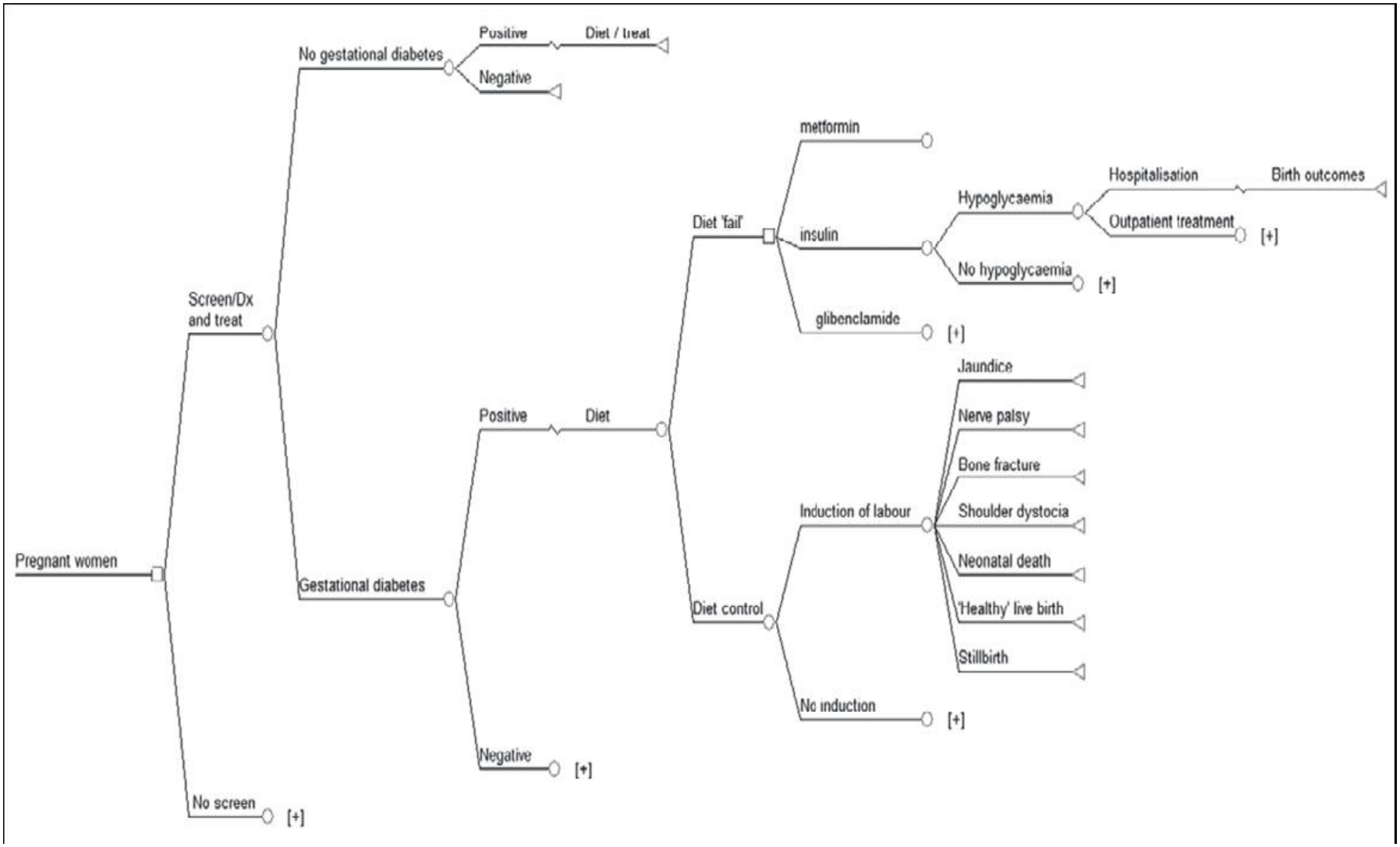
- Öncül: Gebelik dönemindeki diyabet için tarama, tanı ve tedavinin maliyet etkinliği birbirine bağlıdır.
- Gebelik dönemindeki diyabet için tarama, tanı ve tedaviyle ilgili olarak, ‘gebelikte diyabet’ ve ‘antenatal bakım’ rehberi geliştirme grupları tarafından ortaklaşa bir tekli model geliştirilmiştir.

See: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG62FullGuidelineCorrectedJune2008July2009.pdf

Tarama karar ağacı



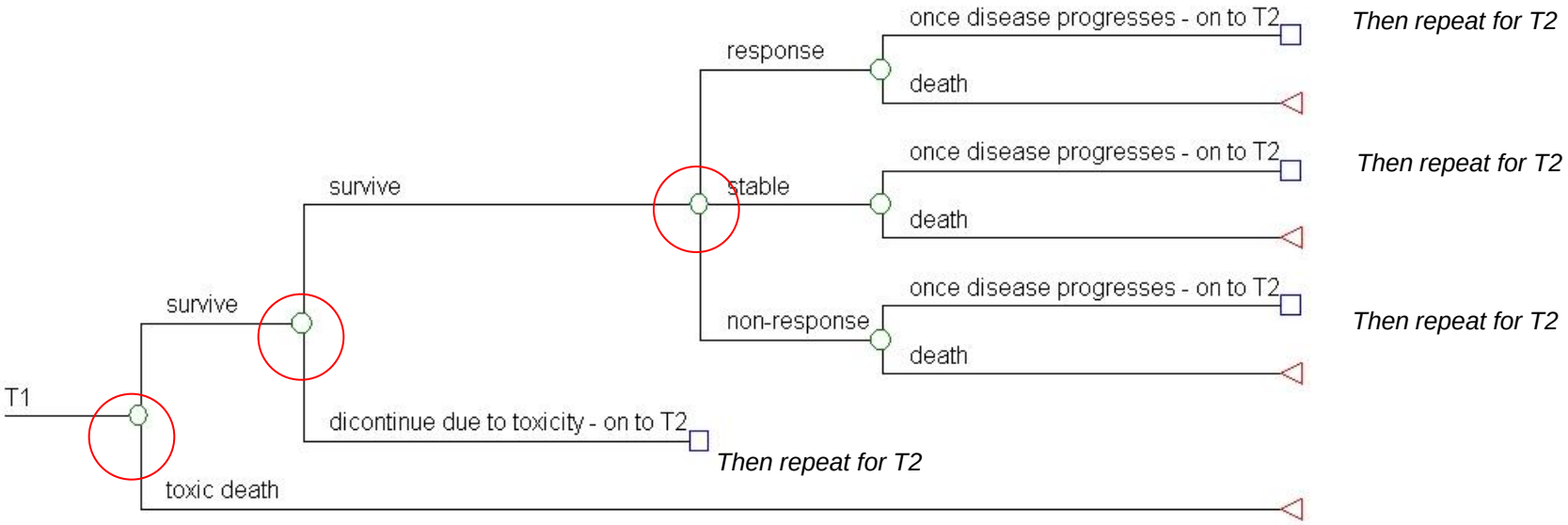
Temel tedavi karar ağacı



Metastatik göğüs kanseri için kemoterapi

- İlerlemiş göğüs kanseri hastaları için ***17*** farklı kemoterapi sekansının maliyet etkinliğini değerlendirmek üzere oluşturulmuş karar ağacı modeli
- Temel hususlar:
  - Sekansların seçimi
  - Verilerin kullanılabilirliği
    - Birden fazla terapi şeklinin etkinliğine dair varsayımlar
    - Sekanslar veya çıkar rejimlerini karşılaştırma konusunda birkaç RCT haricinde hiç karşılaştırmalı kanıt yok → ayrı istatistiksel modeller kullanarak dolaylı tedavi karşılaştırmaları yapıldı

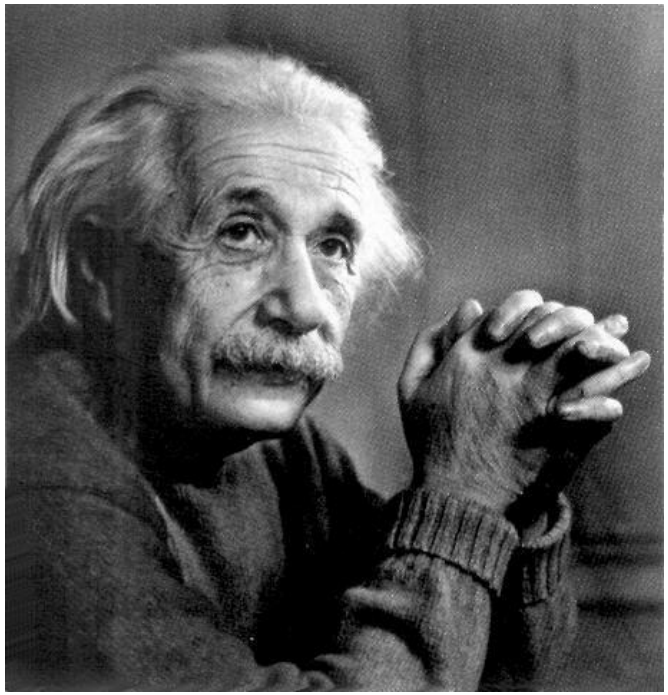
Model yapısı



- Şu konular hakkında bilgiye ihtiyaç vardır: Toksisiteden ölen hastaların oranı, toksisite dolayısıyla durdurulan tedavinin oranı ile tümör yanıtı, ilerlemesi duranlar ve toplam sağ kalımlardan oluşan 3 kategori. Bkz: http://guidance.nice.org.uk/CG81

Bu nedenle, çok sayıda konuyu kapsayan rehberler üretirken …

- Seçimler yapılması gerekir:
  - Ne kadar modellenecek
    - Seçilmiş sorular (hangileri?) veya yol perspektifine dahil olan şeyler
  - Ne kadar ‘derinlemesine’ modellenecek, örneğin ‘yuvarlak hesap’tan başlayıp ayrıntılı karar analitik modellerine kadar
    - Kullanılabilir beceriler/zaman
    - ‘Amaca uygunluğun’ takdiri
    - Paydaş anlayışı ve taahhüt



İşler olabildiğince basit yapılmalıdır, ama daha basit değil.

Albert Einstein

EKSTRA SLAYTLAR

Markov Modeline Zaman Bağımlılığının Eklenmesi

- Farklı türler
  - Model içindeki olasılıklar, zamana bağlı olarak değişebilir; örneğin, bir kohort yaşlandığı için ölüm riskinin artışı → uygulaması nispeten doğrudur (hastalığa bağlı mortaliteyi diğer mortalite nedenlerinden ayrı tutabilir)
  - Belirli bir durumdaki, zamana bağlı olarak değişen olasılıklar, mesela bir halden başka bir hale geçiş olması durumundaki olasılık gibi,mevcut halde geçirilen zamana bağlıdır→ uygulaması daha az doğrudur
    - Hastaların yalnızca bir döngüde kaldıkları ‘tünel’ durumları kullanarak Markov varsayımını yumuşatın.
    - Çok sayıda tünel durum → program açısından zorluk

Sağ Kalım Analizi Kullanımı

- Literatürden ve rutin yaşam tabloları gibi diğer kaynaklardan zamana bağlı olasılıklar elde edebilir
- Eldeki ‘Time to event’ verileri, modeller için zamana bağlı geçiş olasılıklarını çıkarmak amacıyla kullanılabilir
- ‘Time to event’ bilgisini analiz etmenin uygun yolu, sağ kalım analizi yoluyla olur (iyi kurulmuş)
- Tehlike oranlarına dayalı sağ kalım analizi → geçiş olasılıklarının dikkatlice çıkarılması gerekir

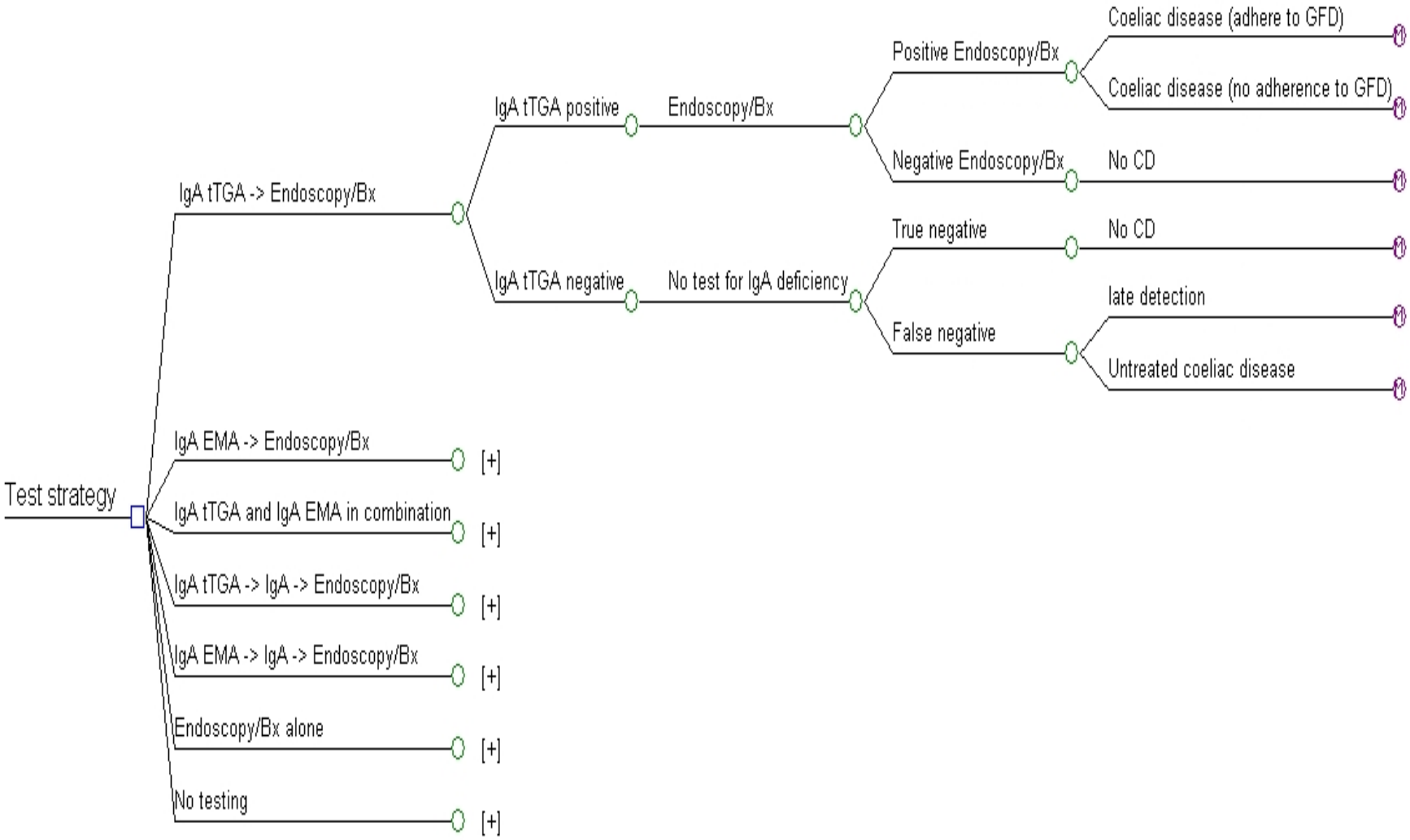
Karar Ağaçları ve Markov Modellerinin Birleştirilmesi

- Karar ağaçları ve Markov modellerinin ayrışık olması gerekmez (Markov modeli de, tekrarlamalı karar ağacının bir biçimidir)
- Tekli bir karar-analitik çerçevesi içinde her iki yaklaşımın birlikte kullanıldığı örnekler vardır
- Karar ağacı, sonuçları belirli bir Markov sağlık durumuna giren hasta kohort oranlarını belirlemek için kullanılan kısa vadeli olayları tanımlamak için kullanılabilir.
  - Markov modeli, kaliteye uyarlanmış yaşam beklentisini hesaplamak için kullanılır

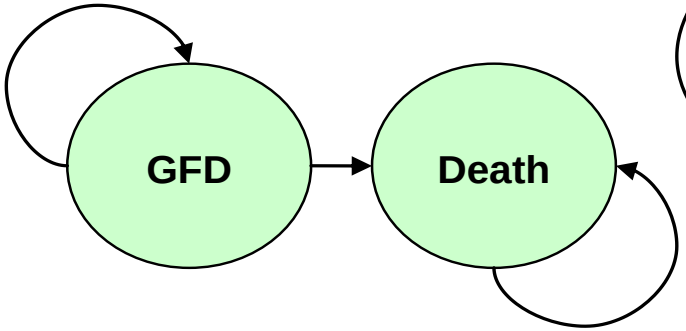
“Çölyak Hastalığının Tanınması ve Değerlendirilmesi” Hakkındaki NICE Kısa Rehberi

- Hastalığın belirti ve semptomlarını gösteren hastalarda, çölyak hastalığının serolojik testlerinin maliyet etkinliğini hesaplamak için bir ekonomik değerlendirme gerçekleştirilmiştir.
- Çeşitli tanısal test stratejileri dikkate alınmıştır
- Kısa vadeli sonuçlara dair bir karar ağacı oluşturulmuştur
  - Ön tanının ardından kaliteye uyarlanmış yaşam beklentisini hesaplamak için bir Markov modeli kullanılmıştır

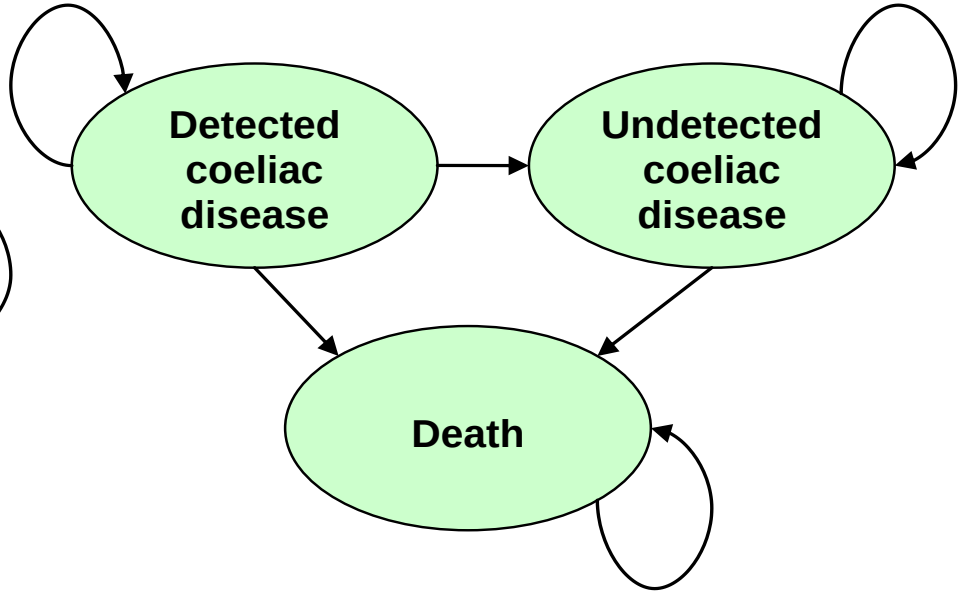
Çölyak hastalığı – karar ağacı



Çölyak hastalığı – Markov durumları



Example Markov model for those diagnosed with gluten free diet



Markov model for delayed diagnosis

Hasta simulasyon modelleri (1)

- Bireysel hastaların bir ‘kohort’tan ziyade bir modelde ilerlemesi
  - Bireyler tek bir modelde sadece modellerde ndividuals move through model one at a time
  - Kohort modeline yönelik varsayımların fazlasıyla kısıtlayıcı olduğu durumlarda yararlıdır
  - Dönüşüm, maliyetler ve sağlığa dayalı hayat kalitesine yönelik karar alınmasında fayda sağlayabilecek hasta “tarihçeleri”
- Bazı modeller koşulları, belirli zaman aralıklarını ve geçiş olasılıklarını kullanır
- Ancak münferit vaka simulasyonu, hastanın farklı bir duruma geçmesi ihtimalinden ziyade bir durumda ne kadar süre ile kaldığı dikkate alınarak yapılanmıştır.

Hasta simulasyon modelleri (2)

- İyi etki için veri setinin güçlüğünü yansıtmak için kullanılabilir
- Hastaların tahmini prognozu, fazlasıyla zamana dayalı ise ve süreçte meydana gelen olaylardan etkileniyor ise faydalıdır

Ancak…

- Mutlak veri gerektirebilir
- Hesaba dayalı yük
- Belirsizliği değerlendirmede esneklik?
- Zaman ve durum bağımlılığı, etkin programlama modeli uygulayan Markov modelleri ile birlikte ele alınabilir mi (örn R)?

Dinamik modeller

- Bulaşıcı hastalıkların modellemesinde kullanılmıştır
- Bir bireyin tedavisi diğerlerini (örn enfeksiyon ve sürü bağışıklığı vasıtasıyla) etkiler→ bu durum tahmini maliyetlerin ve kazançların daha iyi estimasyonu için dikkate alınmalıdır.
- Her zaman gerekli olmadığı tartışmalarına rağmen genellikle hasta seviye simulasyon yöntemleri kullanılarak uygulanır (Claxton, 2007)

VAKA ÇALIŞMASI – Karar verme bilgisi için hasta simulasyon modeli

NICE Diyabet Rehberi ve UKPDS Modeli

- NICE klinik rehberi 87, 2. tür diyabetler için aşağıda yer alan müdahalelerin uygun kullanımını dikkate almıştır :
  - Incretin geiştiriciler (DPP-4 inhibitörleri): sitagliptin ve vildagliptin
  - Incretin mimetics (GLP-1 analogues): exenatide
  - Thiazolidinediones: pioglitazone and rosiglitazone
  - Uzun süre etkili rekombinant human insulin analogları : insulin detemir and insulin glargine
- Aberdeen’de bir akademik grup, ilişkili klinik ve maliyet etkinlik kanıtı incelemesine yönelik bir çalışma ile daha önce görülmemiş yeni bir maliyet etkinlik analizini yürütmüştür.
- Maliyet-etkinlik hasta simulasyon modeli (UKPDS sonuç modeli) kullanılarak değerlendirilmiştir.

UKPDS Sonuçlar Modeli

- 2. tür diyabete maruz hastalarda, beklenen yaşam süresi, kalite esaslı yaşam süreci ile ve komplikasyonların maliyetine ilişkin bilgisayar destekli simülasyon dizayn edilmiştir.
- Bu simülasyon UK İleriye Yönelik Diyabet Çalışmalarında yayınlanan denklem ve algoritmaları kullanmıştır- 3642 hasta altı ila yirmi yıl arasında gözlemlenmiştir.
- Aşağıda yer alan risk faktörlerinden faydalanarak olası sonuçları tahmin eder ; yaş, cinsiyet, etnik yönü, diyabetin süresi, boy, kilo, sigara kullanım durumu, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı ve HbA1c
- Hastaların diyabete bağlı komplikasyonlara (bir vaka yaşamaları gelecekte başka bir vakaya maruz kalma riskini etkileyebilecektir) yönelik risk atında oldukları gerçeğinin esnek bir şekilde yansıtılmasını sağlar.

UKPDS Sonuçlar Modelinin Kullanımı

- Değerlendirme Grubunun bildirimi şu şekildedir: UKPDS Sonuçlar modelinin hasta-düzeyinde bir simülasyon olması sebebiyle maliyet-etkinlik tahminlerindeki değişkenliklerin aza indirgenebilmesi için birtakım yinelemeler gereklidir.
  - Bilişimsel kısıtlılıkları dikkate alarak Değerlendirme Grubu, her bir beklenen maliyet-etkinlik için modelde *250,000 yineleme* gerçekleştirmiştir.
- Değerlendirme Grubu, UKPDS Sonuçlar modelinin becerilerini ikinci derece belirsizlikleri nitelendirmek için *kullanmamışlardır* ; yani vasat/ortalama parametrelerin doğruluğuna ilişkin belirsizlik değer görmektedir.

UKPDS Modeli Kısıtlamaları…

- Diyabetle ilişkili komplikasyonların herhangi bir kategorisinde yer alan sadece ilk vakayı önceden tahmin eder.
- Modelde tüm ilişkili komplikasyonlar yer almamaktadır (örneğin periferik nöropati dahil edilmemiştir).
- UKPDS'nin, sağlığa dayalı yaşam kalitesinde kilo değişiklerinin veya nadiren görülen diyabetik komplikasyonların etkilerini tam olarak yakalayamayabileceğini dikkate alın.
- Değerlendirme Grubu tarafından gerçekleştirilen analiz, kilo değişikliği ve hipoglisemik vaka korkusunun azaltılması ile anılan potansiyel direk yaşam kalitesi kazançlarını değerlendirmek için girişimde bulunmuştur.
- Değerlendirme Grubu aynı zamanda komplikasyonların referans çizgisi oranının değiştirilmesine ilişkin etkileri keşfetmek için de girişimde bulunmuştur.

Analizlerle ilgili başka sorunlar …

- Mevcut kullanılabilir direk kanıtlar, ekilerin tüm karşılaştırmasını dahil etmemiştir.
  - Exenatide vakasında oldukça önemlidir
- Bir çözüm, indirekt / birleşil tedavi analizinin yapılmasıdır
  - İlk başlarda denenmiştir ancak ilgili çalışmaların heterojenliğinin derecesi, bu tür analizlerin ele alınmasını ve yorumlanması bakımından kaygı taşımaktadır
  - Bu tür analizlerin doğruluğu hakkında endişeler bulunmaktadır
- Kullanılabilir, direk baş başa ikili kıyaslamaya odaklanın

Uygun Kıyaslamalar – Exenatide Vakası… (1)

- Yeni(den) analizler şunu önermektedir: *insulin glargine'e bağlı olarak,* yeni ekonomik analizler başlangıç BMI, 30 kg/m2 ölçüsünün potansiyel olarak oldukça maliyet-etkin olduğunu göstermektedir. Ancak….
- Bu sonuçların belli başlı önemli varsayımlara (örneğin hastanın ağırlığına etkisi) karşı özellikle hassas olabileceği not edilmiştir.
- İnsulin glargine ve NPH insulin arasındaki ikili karşılaştırma sonuçları, insulin galargine'inin NPH insulin'e nazaran daha maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.
- NPH insulin ile exenatide arasında maliyet-etkinliğe dair bir kıyaslama bulunmamaktadır…

Uygun Kıyaslamalar-Exenatide Vakası… (2)

- Sonuç olarak danışma kurulu neye karar verdi?
- Başlangıçta exenatide'nin rutin olarak 35 kg/m2 den daha az kullanılmasına ikna olmamıştır… ancak fayda sağlandığı ve dolaysıyla exenatide'in maliyet etkin bir seçenek olabileceği durumlar olabilir."
- Hasta, exenatide ile tedaviye başlamadan önce başlangıç olarak 35 kg/m2 BMI almalı.
- Eğer <35.0 kg/m2 ise, exenatide tedavisi, sadece insülin ile tedavinin önemli mesleki etkilerinin gözlemlendiği durumlarda veya kilo kaybının önemli obezite ile ilişkili komorbiditelere fayda sağladığı durumlarda dikkate alınmalıdır.
- exenatide terapi, kişinin yarar gördüğünü gösteren metabolik yanıtlar vermesi halinde devam etmelidir (6 ayda HbA1c'de en az 1.0 oranında bir azalma ve başlangıç kilosundan en % 3lük bir azalma).

Uzun süreli insülin analogları – "QALY başına maliyetin" ötesine geçmek (1)

- Insulin glargine NPH insulin kıyaslaması

Male BMI 30	No complications			With complications		
	Glargine	NPH	Net	Glargine	NPH	Net
UKPDS QALYs	8.538	8.540	-0.002	8.331	8.333	-0.003
Total QALYs	8.464	8.457	0.007	8.258	8.253	0.006
Direct Drug Cost	£7,939	£6,111	£1,828	£7,727	£5,946	£1,780
Total Cost	£18,258	£16,402	£1,855	£18,778	£16,980	£1,798
ICER			£281,349			£320,029

Uzun süreli insülin analogları – "QALY başına maliyetin" ötesine geçmek (2)

- Insulin detemir insulin NPH kıyaslaması

Male BMI 30	No complications			With complications		
	Detemir	NPH	Net	Detemir	NPH	Net
UKPDS QALYs	8.530	8.540	-0.010	8.316	8.333	-0.018
Total QALYs	8.472	8.457	0.015	8.259	8.253	0.006
Direct Drug Cost	£8,826	£6,111	£2,715	£8,585	£5,946	£2,638
Total Cost	£19,128	£16,402	£2,726	£19,621	£16,980	£2,641
ICER			£187,726			£417,625

Uzun süreli insülin analogları – “QALY başına maliyetin” ötesine geçmek ”… (3)

- Uzun süreli insülin analogları (glargine and detemir), Değerlendirme Grubun’un sorumluluğundaki analizlerde yer alan NPH insülin ile karşılaştırıldığında maliyet etkin seçeneği olarak gözükmemektedir.
- Danışma Kurulu “ hipoglisemi vakalarının kişinin sağlığına bağlı yaşama kalitesinin oldukça detreminal olma potansiyelinin olduğunu kabul etmiştir”.
- Değerlendirme grubu hipoglisemiye ilişkin konularda yaşam kalitesini dahil etmeye yönelik “girişimde bulunmuştur”.
- Danışma Kurulu → Temel insülin terapisine başlarken maliyet etkinliği ve iyi tanınmış güvenli profiline dayanarak NPH insulini tercih edilmelidir.

Uzun süreli insülin analogları – “QALY başına maliyetin” ötesine geçmek ”… (4)

- Danışma Kurulunun görüşü şudur : “2. tür diyabeti olan hastalar için, özellikle de yaşamları semptomatik hipoglisemik vakalar ile kısıtlananlar (ki bu kişiler en çok fayda sağlayacaklardır) için , uzun süreli insülin analogları kullanılmasının hedeflenmesi daha maliyet etkilidir.”
- Ayrıca “ insülin enjeksiyonunda yardıma ihtiyaç duyan kişiler için harcanan sağlık hizmeti kaynakları önemli ölçüde azalacaktır (insülin analoglarının bu gruptaki kullanımı muhtemelen maliyet etkili olacaktır), özellikle sağlık profesyonellerinin enjeksiyon için harcadıkları zaman dikkate alındığında) .”

Özet

- İngiltere ilişkili nüfustan alınan veri setleri çevresinde yapılandırılmış “eski-raftan kalkmış” modelden faydalanmalıdır
- Ama model sınırlandırılmıştır…
- … ve bu sınırların (kısmen) kalkması için extra çalışmaya ihtiyaç vardır.
- Karar verme süreci ihtiyatlıdır.
- Yayınlanan ekonomik kanıtlara dayanarak zaman kazanılmış olabilir mi?
  - Probably not → technical reasons / stakeholder expectations