

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
İŞLETME ENSTİTÜSÜ**

**ATRİYAL FİBRİLASYONLU HASTALARDA ORAL
ANTİKOAGÜLANLARA KIYASLA YENİ NESİL
ANTİKOAGÜLANLARIN MALİYET ETKİLİLİĞİ:
BİR META ANALİZ ÇALIŞMASI**

DOKTORA TEZİ

**İlknur KAR
ORCID: 0000-0003-0177-6559**

**Enstitü Anabilim Dalı : Sağlık Yönetimi
Enstitü Bilim Dalı : Sağlık Yönetimi**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut AKBOLAT
ORCID: 0000-0002-2899-6722**

EKİM – 2025

İlknur KAR tarafından hazırlanan “Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Oral Antikoagülanlara Kıyasla Yeni Nesil Antikoagülanların Maliyet Etkililiği: Bir Meta Analiz Çalışması” başlıklı bu tez, 06/10/2025 tarihinde Sakarya Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda başarılı bulunarak, jürimiz tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Mahmut AKBOLAT

Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyeleri: Doç.Dr. Mustafa YILDIRIM

Sakarya Üniversitesi

Prof. Dr. Ahmet Yağmur ERSOY

Sakarya Üniversitesi

Prof. Dr. Oğuz IŞIK

Hacettepe Üniversitesi

Doç.Dr. Ali YILMAZ

Kırıkkale Üniversitesi

 SAKARYA ÜNİVERSİTESİ	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ İŞLETME ENSTİTÜSÜ TEZ SAVUNULABİLİRLİK VE ORJİNALLİK BEYAN FORMU	Sayfa: 1/1
Öğrencinin		
Adı Soyadı	:	İlknur KAR
Öğrenci Numarası	:	D219047003
Enstitü Anabilim Dalı	:	Sağlık Yönetimi
Enstitü Bilim Dalı	:	Sağlık Yönetimi
Programı	:	Doktora Programı
Tezin Başlığı	:	Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Oral Antikoagülanlara Kıyasla Yeni Nesil Antikoagülanların Maliyet Etkililiği: Bir Meta Analiz Çalışması
Benzerlik Oranı	:	% 9
Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü Lisansüstü Tez Çalışması Benzerlik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim. Enstitünüz tarafından Uygulama Esasları çerçevesinde alınan Benzerlik Raporuna göre yukarıda bilgileri verilen tez çalışmasının benzerlik oranının herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim. / / 20.... İmza Öğrenci		
Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü Lisansüstü Tez Çalışması Benzerlik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim. Enstitünüz tarafından Uygulama Esasları çerçevesinde alınan Benzerlik Raporuna göre yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez çalışması ile ilgili gerekli düzenleme tarafıma yapılmış olup, yeniden değerlendirilmek üzere gsbttez@sakarya.edu.tr adresine yüklenmiştir. Bilgilerinize arz ederim. / / 20.... İmza Danışman		
Uygundur Danışman Unvanı / Adı-Soyadı: Tarih: / / 20.... İmza:		
☐ Kabul Edilmiştir ☐ Reddedilmiştir EYK Tarih ve No: / / 20.... /	Enstitü Birim Sorumlusu Onayı	

ÖNSÖZ

Bir tez çalışması, yalnızca akademik bir sürecin değil, aynı zamanda sabır, emek ve inançla şekillenen bir yolculuğun ürünüdür. Bu yolculukta bana rehberlik eden, her aşamada desteğini hissettiren, bilgi ve deneyimiyle ışık tutan değerli insanlar olmasa bu çalışmayı tamamlamak mümkün olmazdı.

Akademik hayatım boyunca bilgi birikimi, rehberliği ve yönlendirmeleriyle bana yol gösteren, çalışmamın her aşamasında yapıcı eleştirileri ve desteğiyle yanımda olan değerli danışmanım Prof. Dr. Mahmut Akbolat'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Akademik disiplini, titizliği ve sabrıyla bana örnek olmuş; bilimsel düşünceye olan bağlılığıyla bu sürecin şekillenmesinde büyük rol oynamıştır. Ayrıca, katkı ve destekleriyle bu sürece değer katan Prof. Dr. Ahmet Yağmur Ersoy ve Doç. Dr. Mustafa Yıldırım hocalarıma da teşekkür ederim. Akademik desteği ve dostluğuyla yanımda olan değerli arkadaşım Gazi Ünlü'ye de teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu yoğun süreçte de sabırları, sevgileri ve anlayışlarıyla en büyük dayanağım olan aileme teşekkür ederim. Her zorlukta yanımda olarak bana moral ve güç veren, sevgileriyle varlıkları her zaman hissedilen kıymetli aile bireylerime minnettarım.

Bu sürecin görünmeyen ama en güçlü destekçisi olan sevgili eşim Ahmet Kar'a yürekten teşekkür ederim. Her anımda sabırla, sevgiyle ve anlayışla yanımda oldu; motivasyonumu kaybettiğim zamanlarda beni yeniden ayağa kaldırdı.

Hayatıma neşe, anlam ve umut katan canım çocuklarım Asya ve Ayaz'a özel bir teşekkür borçluyum. Onların sevgisi, gülüşleri ve sabrı bu sürecin en büyük ilham kaynağı oldu. Her zorluğun ardından bana yeniden güç verdiler; bu çalışmayı onların sevgisine ve geleceğe dair umutlarına ithaf ediyorum.

İlknur KAR

27.10.2025

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x

GİRİŞ	1
-------------	---

BÖLÜM 1. GENEL BİLGİLER.....	19
-------------------------------------	-----------

1.1. Atrial Fibrilasyon Hastalığı	19
---	----

1.2. Antikoagulan İlaçlar	20
---------------------------------	----

1.2.1. Oral Antikoagulan İlaçlar	21
--	----

1.2.1.1. Varfarin	22
-------------------------	----

1.2.1.2. Aspirin	24
------------------------	----

1.2.2. Yeni Nesil Antikoagulan İlaçlar	25
--	----

1.2.2.1. Dabigatran.....	27
--------------------------	----

1.2.2.2. Rivaroksaban	28
-----------------------------	----

1.2.2.3. Apixaban.....	29
------------------------	----

1.2.2.4. Edoxaban	29
-------------------------	----

1.3. Atrial Fibrilasyonda Oral Antikoagulan Yoğunluğunun İnme Şiddeti ve Mortalite Üzerine Etkisi	33
---	----

BÖLÜM 2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME	34
--	-----------

2.1. Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi	35
--	----

2.2. Maliyet-Etkililik Analizi.....	37
-------------------------------------	----

2.3. Ekonomik Değerlendirme Aşamaları	38
---	----

2.3.1. Perspektifin Belirlenmesi	38
--	----

2.3.2. Maliyetlerin Belirlenmesi.....	39
---------------------------------------	----

2.3.3. İlave Maliyet Etkililik Oranı ve Maliyet Etkililik Eşiğinin Belirlenmesi	41
---	----

2.3.4. İndirgeme Etkinliği	43
----------------------------------	----

2.3.5. Duyarlılık Analizi.....	43
--------------------------------	----

2.3.6. Bütçe Etki Analizi	45
---------------------------------	----

2.3.7. Karar Analizi: Karar Ağacı ve Markov Modeli.....	46
---	----

2.3.7.1. Karar Ağacı.....	47
---------------------------	----

2.3.7.2. Markov Modeli	48
2.3.8. QALY	49
BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. Çalışmanın Önemi ve Amacı	51
3.2. Çalışmanın Problem Cümlesi	52
3.3. Çalışmanın Sınırlılıkları	54
3.4. Çalışmanın Evreni	55
3.5. Çalışmanın Yöntemi	55
3.5.1. Veri Toplama Yöntemi	56
3.5.1.1. Pilot Çalışma	56
3.5.1.2. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri	57
3.5.1.3. Bilgi Kaynakları	57
3.5.1.4. Veri Tabanları Arama Stratejileri ve Sonuçları ...	58
3.5.1.5. Arama Stratejisi	60
3.5.1.6. Seçim Süreci	60
3.5.1.7. Veri Toplama Süreci	63
3.5.1.8. Veri Öğeleri	63
3.5.1.9. Yanlı Değerlendirme Riski Çalışması	65
3.5.2. Yayın Yanlılığı	67
3.5.2.1. Huni Grafiği	67
3.5.2.2. Egger Regresyon Testi	68
3.5.2.3. Begg Sıralama Testi	68
3.5.3. Sentezleme Yöntemleri	69
3.5.3.1. Veri Normalizasyonu ve Sentezleme Süreci	69
3.5.3.2. Para Birimi ve Zaman Dönüştürme (Standardizasyon)	71
3.5.3.3. Maliyet Verilerinin 2023 PPP'ye Göre Standardizasyonu	71
3.5.3.4. Varyans Hesaplama	95
BÖLÜM 4. BULGULAR	103
4.1. Temel Bulgular	103
4.2. Meta-Analiz Bulguları	103
4.2.1. Toplumsal Perspektif Kapsamında Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Varfarine Karşı Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	103

4.2.1.1. Dabigatran 150 mg'ın Varfarin'e Karşı Maliyet-Etkililiği: Meta-Analiz Bulguları.....	104
4.2.1.2. Dabigatran 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Bulguları	108
4.2.1.3. Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg, ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfarinin Karşılaştırması	110
4.2.1.4. Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	111
4.2.1.5. Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	115
4.2.1.6. Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	117
4.2.1.7. Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	118
4.2.2. Geri Ödeme Perspektifi Kapsamında Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Varfarine Karşı Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	123
4.2.2.1. Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	123
4.2.2.2. Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	129
4.2.2.3. Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	134
4.2.2.4. Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	139
4.2.2.5. Edoxaban 30 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	144
4.2.2.6. Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	146
4.2.2.7. Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi	150
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	155
KAYNAKÇA.....	175
EKLER.....	198
ÖZGEÇMİŞ.....	250

KISALTMALAR

AF	: Atriyal Fibrilasyon
ASA	: Aspirin (Asetilsalisilik Asit)
BEA	: Bütçe Etki Analizi
CE	: Maliyet Etkili
CI	: Güven Aralığı
COMER	: Cost-Effectiveness Meta-Regression
CPI	: Tüketici Fiyat Endeksi
ECOBias	: Ekonomik Değerlendirmede Önyargı Kontrol Listesi
FDA	: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
HTA	: Ulusal Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Rehberleri
ICER	: Artımlı Maliyet Etkililik Oranını
INB	: İlave Net Parasal Fayda
INR	: Uluslararası Normalleştirilmiş Oran
JBİ	: Joanna Briggs Enstitüsü
MEA	: Maliyet Etkililik Analizi
NOAK	: Yeni Nesil Antikoagülanlar
NPF	: Net Parasal Fayda
OAK	: Oral Antikoagülan İlaçlar
PICO	: Popülasyon, Müdahale, Karşılaştırmacı ve Çıktı
PICOS	: Population, Intervention, Comparison, Outcome And Study Design
PPP	: Satın Alma Gücü Paritesi
PRISMA	: Preferred Reporting Items For Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSA	: Olasılıksal Duyarlılık Analizi
QALY	: Kaliteye Ayarlanmış Yaşam Yılları
RCT	: Randomize Kontrollü Deneme
RE-LY	: Uzun Süreli Antikoagülasyon Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi
REML	: Restricted Maximum Likelihood
TIA	: Geçici İskemik Atak
VKA	: K Vitamini Antagonistleri
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WTP	: Ödeme İstekli Olunan Eşik Değer

TABLÖLAR

Tablo 1: Oral Antikoagölan (OAK) İlaçlar.....	24
Tablo 2: Mevcut FDA Onaylı NOAK İlaçları	25
Tablo 3: Nonvalvöler Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sistemik Emboli veya İnmenin Önlenmesi İçin Yeni Antikoagölan ilaçlar.....	31
Tablo 4: Atriyal Fibrilasyonda İnme Riskinin Tahmini İçin Risk Sınıflandırma Sistemleri	32
Tablo 5: Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	57
Tablo 6: Arama Terimleri Belirleme: PICOS Yöntemi	58
Tablo 7: Çalışmaya Dahil Edilen Makalelerin Özellikleri	59
Tablo 8: Alan Arama Terimleri.....	60
Tablo 9: Dabigatran 150 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	76
Tablo 10: Dabigatran 110 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	77
Tablo 11: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 Mg, ≥80 Yaş Hastaları İçin Günde İki Kez 110 Mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	78
Tablo 12: Rivaroksaban 20 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda.....	79
Tablo 13: Edoxaban 30 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda.....	80
Tablo 14: Edoxaban 60 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda.....	80
Tablo 15: Apixaban 5 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	81
Tablo 16: Dabigatran 150 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	83
Tablo 17: Dabigatran 110 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda	85
Tablo 18: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg, ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfarine göre Net Parasal Fayda	86
Tablo 19: Rivaroksaban'ın Varfarin'e göre Net Parasal Fayda	88
Tablo 20: Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e göre Net Parasal Fayda	90
Tablo 21: Edoxaban 60 mg'ın Varfarin'e göre Net Parasal Fayda	91
Tablo 22: Apixaban 5 mg'ın Varfarin'e göre Net Parasal Fayda	94
Tablo 23: Dabigatran 150 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları...	105
Tablo 24: Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi	107
Tablo 25: Dabigatran 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları...	109
Tablo 26: Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	112
Tablo 27: Rivaroksaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi	114
Tablo 28: Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	115

TABLÖLAR DEVAMI

Tablo 29: Edoxaban 60 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	117
Tablo 30: Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	119
Tablo 31: Apixaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi	122
Tablo 32: Dabigatran 150 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	125
Tablo 33: Dabigatran 150 ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	129
Tablo 34: Dabigatran 110 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	130
Tablo 35: Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	133
Tablo 36: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 Mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	135
Tablo 37: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	138
Tablo 38: Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları	140
Tablo 39: Rivaroxaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	144
Tablo 40: Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	144
Tablo 41: Edoxaban 60 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	146
Tablo 42: Edoxaban 60 ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	149
Tablo 43: Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları.....	150
Tablo 44: Apixaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi	154

ŞEKİLLER

Şekil 1: Maliyet Etkililik Düzlemi.....	42
Şekil 2: Karar Analitik Modeli Geliştirmeye Yönelik Akış Şeması	44
Şekil 3: Karar Ağacı Örneği	48
Şekil 4: Sistematik Literatür Tarama Süreci	56
Şekil 5: Akış Diyagramı	62
Şekil 6: Senaryoların Seçim Akış Şeması.....	97
Şekil 7: Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	106
Şekil 8: Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği	107
Şekil 9: Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	110
Şekil 10: Rivaroksaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	113
Şekil 11: Rivaroksaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği	114
Şekil 12: Edoxaban 30 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	116
Şekil 13: Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	118
Şekil 14: Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği.....	121
Şekil 15: Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği	122
Şekil 16: Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	127
Şekil 17: Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği	128
Şekil 18: Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	132
Şekil 19: Dabigatran 110 mg İçin Yayın Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği	133
Şekil 20: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg İle Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	137
Şekil 21: Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfari'ne Kıyaslanması İçin Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği	138

ŞEKİLLER DEVAMI

Şekil 22: Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	142
Şekil 23: Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması İçin Yayın Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği.....	143
Şekil 24: Edoxaban 30 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği.....	146
Şekil 25: Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	148
Şekil 26: Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği	149
Şekil 27: Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği.....	152
Şekil 28: Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği	153

ÖZET

Kar, İ. (2025). *Atriyal fibrilasyonlu hastalarda oral antikoagülanlara kıyasla yeni nesil antikoagülanların maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi: Bir meta-analiz çalışması* (Yayınlanmamış doktora tezi). Sakarya Üniversitesi.

Atriyal fibrilasyon, küresel ölçekte artan prevalansı, inme ve tromboembolik komplikasyonlarla ilişkili yüksek morbidite-mortalitesi ve sağlık sistemlerine getirdiği ekonomik yük nedeniyle kritik bir halk sağlığı sorunudur. Varfarin uzun yıllar standart antikoagülan tedavi olarak kullanılmış, ancak sık INR takibi gereksinimi ve etkileşim sorunları nedeniyle klinik uygulamada zorluklar yaratmıştır. Yeni nesil oral antikoagülanlar (NOAK'lar; dabigatran, rivaroksaban, apiksaban, edoksaban) daha öngörülebilir farmakolojik profil, sabit doz ve izlem kolaylığı ile hızla yaygınlaşmış, ancak yüksek ilaç maliyetleri nedeniyle maliyet-etkililiklerinin değerlendirilmesi gerekliliği doğmuştur. Türkiye bağlamında bu konuda meta-analitik bir sentez bulunmamaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı, AF yönetiminde NOAK'ların varfarine kıyasla maliyet-etkililiğini değerlendirmek ve uluslararası literatür bulgularını meta-analiz yoluyla birleştirerek artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) ve artımlı net fayda (INB) ölçütleri üzerinden politika yapıcılar için genellenebilir kanıt üretmektir.

PRISMA rehberine uygun ve PROSPERO'ya (CRD42023447453) kayıtlı olarak yürütülen sistematik derleme ve meta-analizde; PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, EBSCOhost, Cochrane Library, ClinicalTrials ve Wiley veritabanlarında yapılan taramalar sonucunda 14.637 kayıttan 105 çalışma kriterlere uygun bulunmuştur. Çalışmalardan elde edilen maliyet, QALY ve ICER verileri 2023 yılı satın alma gücü paritesi (PPP) ve TÜFE ile standardize edilmiştir. Dahil edilen yayınların metodolojik kalitesi ECOBIAS ile değerlendirilmiş; heterojenlik durumunda rastgele etkiler modeli uygulanmıştır. Yayın yanlılığı huni grafiği, Egger ve Begg testleriyle analiz edilmiştir.

Meta-analiz bulguları, NOAK'ların yüksek gelirli ülkelerde varfarine kıyasla pozitif INB değerleriyle maliyet-etkili olma eğilimi gösterdiğini; düşük ve orta gelirli ülkelerde ise ilaç maliyetleri ve düşük ödeme istekliliği (WTP) eşikleri nedeniyle sıklıkla varfarin lehine sonuçların raporlandığını ortaya koymuştur. Analizlerinde apiksaban en güçlü maliyet-etkililik profilini sergilerken, edoksaban için sonuçların ülkeye göre değişken olduğu; dabigatran ve rivaroksaban için ise bağlama duyarlı bulgular elde edilmiştir.

Sonuç olarak, gelişmiş ülkelerde NOAK'lar varfarine kıyasla daha maliyet-etkin bulunurken, gelişmekte olan ülkelerde varfarin daha maliyet-etkin bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Çin ise düşük WTP eşiği nedeniyle her iki tedavi seçeneğinin de maliyet-etkin bulunduğu istisnai bir örnek oluşturmaktadır. Kısa vadede düşük gelirli ülkelerde varfarin daha maliyet-etkin görünse de uzun vadede komplikasyonları azaltma potansiyeli nedeniyle NOAK'ların kullanımı önerilmektedir. Türkiye açısından ise, bu alanda ülkeye özgü ekonomik değerlendirme çalışmalarının yapılması, politika geliştirme süreci açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Atriyal Fibrilasyon, NOAK, Varfarin, Maliyet-Etkililik, Meta-Analiz

ABSTRACT

Kar, İ. (2025). *Evaluation of the cost-effectiveness of novel oral anticoagulants compared to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis* (Unpublished doctoral thesis). Sakarya University.

Atrial fibrillation has emerged as a critical public health issue worldwide due to its increasing prevalence, association with stroke and thromboembolic complications leading to high morbidity and mortality, and the substantial economic burden it imposes on healthcare systems. For many years, warfarin was the standard anticoagulant therapy; however, the need for frequent INR monitoring and numerous drug–food interactions posed significant challenges in practice. The advent of novel oral anticoagulants (NOACs; dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban), characterized by a more predictable pharmacological profile, fixed dosing, and ease of use without routine monitoring, has rapidly transformed anticoagulation management. Nevertheless, their higher drug costs have raised the necessity for comprehensive cost-effectiveness evaluations. In the Turkish context, no meta-analytic synthesis addressing this issue currently exists.

The aim of this thesis is to evaluate the cost-effectiveness of NOACs compared to warfarin in managing atrial fibrillation (AF) and to synthesize international literature through meta-analysis, thereby generating generalizable evidence for policymakers based on incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and incremental net benefit (INB) measures.

Conducted in accordance with PRISMA guidelines and registered in PROSPERO (CRD42023447453), this systematic review and meta-analysis identified 105 eligible studies out of 14,637 records retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, EBSCOhost, Cochrane Library, ClinicalTrials, and Wiley databases. Cost, QALY, and ICER data extracted from the studies were standardized to 2023 purchasing power parity (PPP) and consumer price index (CPI) values. The methodological quality of publications was assessed using the ECOBIAS tool, and a random-effects model was applied in cases of heterogeneity. Publication bias was evaluated using funnel plots as well as Egger’s and Begg’s statistical tests.

The findings revealed that NOACs tend to be cost-effective compared to warfarin in high-income countries, as indicated by positive INB values, whereas in low- and middle-income countries results often favored warfarin due to higher drug costs and lower willingness-to-pay (WTP) thresholds. Among the agents, apixaban demonstrated the most robust cost-effectiveness profile, while results for edoxaban varied across countries; findings for dabigatran and rivaroxaban were more context-dependent.

The meta-analysis demonstrated that NOACs are generally more likely to be cost-effective than warfarin in high-income countries, as reflected by positive INB values. In contrast, in low- and middle-income countries, outcomes more often favored warfarin, primarily due to higher drug costs and lower willingness-to-pay (WTP) thresholds. Among individual agents, apixaban exhibited the most consistent and favorable cost-effectiveness profile, while results for edoxaban varied considerably across countries. Findings for dabigatran and rivaroxaban were more context-specific, indicating their cost-effectiveness is highly dependent on the healthcare setting.

Keywords: Atrial Fibrillation, NOACs, Warfarin, Cost-Effectiveness, Meta-Analysis

GİRİŞ

Atriyal fibrilasyon (AF), dünya genelinde en yaygın görülen kalp ritim bozukluğu olup, önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. 2020 yılı itibarıyla dünya çapında AF prevalansının yaklaşık 37,6 milyon olduğu tahmin edilmekte, demografik dönüşüm ve yaşam tarzıyla ilişkili risk faktörlerinin etkisiyle bu sayının 2050 yılına kadar %60'tan fazla artabileceği öngörülmektedir (Hudock vd., 2024; Rozen vd., 2018). Türkiye özelinde bakıldığında, AF prevalansı hem ülkenin bölgesel sağlık hizmeti özelliklerini hem de kardiyovasküler hastalıkların küresel eğilimlerini yansıtmaktadır. Mevcut literatür, Türkiye’de AF prevalansının Batı ülkelerine kıyasla belirgin şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir. Türk erişkin popülasyonunda bildirilen prevalans oranı %0,5 ila %1,3 arasında değişmekte olup, bu oranlar TRAF (Türk Atriyal Fibrilasyon) çalışmasının bulgularıyla tutarlıdır (Sayın, 2019). Söz konusu düşük prevalans, demografik yapı, yaşam tarzı alışkanlıkları ve sağlık hizmetlerine erişim düzeyleri gibi birçok faktöre bağlı olarak değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, yaşlı nüfusun artışına paralel olarak Türkiye’de AF prevalansının önümüzdeki yıllarda artması beklenmektedir. Yaşa bağlı yapısal kalp değişiklikleri ile, kentleşme ve sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması gibi faktörlerin de bu artışı destekleyeceği öngörülmektedir (Kossaiy, 2019).

Atriyal fibrilasyonun fizyopatolojisi karmaşık olup, demografik, klinik ve yaşam tarzına bağlı çeşitli risk faktörlerinin etkileşimine dayanmaktadır. Yaş, en önemli risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Yapılan çalışmalar, AF insidansının ileri yaş gruplarında belirgin şekilde arttığını göstermektedir; 60–69 yaş aralığındaki bireylerin yaklaşık %4’ü, 70–79 yaş grubundakilerin ise yaklaşık %10’u AF’den etkilenmektedir (Friberg ve Bergfeldt, 2013; Hendrikx vd., 2017). Hipertansiyon, kalp yetmezliği, diyabet mellitus ve obstrüktif uyku apnesi gibi komorbiditeler, atriyumda meydana gelen yapısal ve elektriksel değişimlerin temel belirleyicileri arasında yer almaktadır (Munger vd., 2014; Sanders vd., 2018). Bunun yanı sıra, obezite, sigara kullanımı ve aşırı alkol tüketimi gibi yaşam tarzı faktörleri de bireyin genel risk profilini önemli ölçüde etkilemektedir. Literatürde hem aktif sigara içicilerde hem de sigarayı bırakmış bireylerde AF gelişme riskinin arttığı gösterilmiş olup, bu bulgular hastalığın önlenmesinde yaşam tarzı değişikliklerinin kritik rolünü vurgulamaktadır (Naser vd., 2017).

Hipertansiyon ve diyabet gibi belirli risk faktörlerine sahip bireylerde AF gelişme riski anlamlı düzeyde artmaktadır (Stærk vd., 2018). Özellikle AF, diğer kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili komplikasyonları şiddetlendirebilir, mortalite riskini artırabilir (Sankaranarayanan vd., 2015) ve hastaların yaşam kalitesini ciddi biçimde etkileyebilir. AF, tromboembolik olaylar ve inme riskini yaklaşık beş kat artırmasıyla bilinmekte olup, bu durum hastalığın halk sağlığı üzerindeki yükünü daha da artırmaktadır (Mallick vd., 2018). Epidemiyolojik veriler, yetişkin nüfusta AF prevalansının yaklaşık %2 ila %4 arasında olduğunu ve yaşam süresinin uzaması ile obezite ve diyabet mellitus gibi risk faktörlerinin yaygınlaşması nedeniyle bu oranın artmasının beklendiğini göstermektedir (Tsiachris vd., 2024). 2030 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 12 milyondan fazla AF vakası olacağı tahmin edilmekte olup, bu durumun çoğunlukla yatarak tedavi gören hastaların oluşturduğu yaklaşık 26 milyar dolarlık yıllık bir ekonomik yük doğuracağı öngörülmektedir (Bumpus vd., 2020).

Atriyal fibrilasyonun yol açtığı ekonomik yük oldukça fazladır ve hastalığın yönetimine ilişkin sağlık hizmeti maliyetleri giderek artmaktadır. Doğrudan oral antikoagülanların tedaviye dâhil edilmesi, AF yönetiminde önemli bir paradigma değişimine yol açmış; ancak bu gelişme, beraberinde maliyet artışlarını da getirmiştir. Bu durum, AF yönetiminde kapsamlı maliyet kontrolü ve kaynak optimizasyonu yaklaşımlarına duyulan ihtiyacı daha da görünür kılmıştır (Ho vd., 2020; Pyykönen vd., 2021). Türkiye gibi gelişmekte olan ekonomilerde, AF'ye bağlı sağlık hizmetlerinin etkin biçimde yönetimi; erken tanı, zamanında müdahale ve kanıta dayalı protokollerin uygulanması yoluyla hasta sonuçlarını iyileştirebilir ve sağlık sistemleri üzerindeki mali baskıyı azaltabilir. Bu da kapsamlı finansal ve organizasyonel stratejilerin geliştirilmesini gerekli kılmaktadır (Aras vd., 2022; Kowalski vd., 2021).

Sunulan sağlık hizmeti yüküne ek olarak, AF hastaları genellikle daha uzun hastanede kalma ve artan kaynak kullanımı ile karşı karşıya kalır. Örneğin, kalp cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyon önemli bir sıklığa sahiptir. Aynı zamanda hastane yatış sürelerinin uzamasına ve ilgili maliyetlerin katlanmasına neden olan komplikasyonlara yol açar (Topal vd., 2022). Kateter ablasyonu gibi cerrahi müdahaleler, hastalara fayda sağlarken aynı zamanda ek sağlık harcamalarına da neden olur (Sankaranarayanan vd., 2015). Ayrıca, AF'nin hastalar üzerindeki duygusal ve psikolojik etkileri göz ardı edilemez bir durumdur. AF'li bireyler, semptomlarının öngörülemezliği nedeniyle sıklıkla anksiyete yaşamaktadır, bu durum yaşam kalitesinin düşmesine yol açabilir (Kotecha vd.,

2016). Atriyal fibrilasyonun daha yüksek ölüm oranları ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlarla bağlantılı olması nedeniyle, genel toplumsal etkileri endişe verici düzeydedir (Mahfouz vd., 2022). Çalışmalar, kronik AF'nin hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan komplikasyonlardan kaynaklanan artmış morbidite dahil olmak üzere çok sayıda sağlık hizmeti zorluğuna yol açabileceğini ve böylece sağlık hizmetleri kaynakları üzerinde büyük bir baskı oluşturabileceğini göstermektedir (Suhagiya vd., 2024). AF ile mücadeleyi amaçlayan halk sağlığı müdahaleleri, önleme, erken teşhis ve hasta eğitimini kapsayan kapsamlı bakım stratejilerine odaklanmalıdır. Tele sağlık gibi gelişmekte olan teknolojilerin entegrasyonu, sürekli izleme ve eğitim girişimlerini kolaylaştırabilir, hastaları durumlarını proaktif bir şekilde yönetme konusunda güçlendirebilir (Johnsen vd., 2017). Eş zamanlı olarak, yaşam tarzı müdahaleleri yoluyla değiştirilebilir risk faktörlerini ele almak, AF'nin insidansını ve sonraki yükünü azaltmaya yardımcı olabilir (Aune vd., 2018).

Oral antikoagülanlar (Oral Anticoagulants, OAK) AF'li hastaların uzun süreli yönetiminde çok önemli bir rol oynamaktadır ve varfarin birkaç on yıldır bu amaçla kullanılan birincil OAK olmuştur. Başlangıçta tarımda kullanılan tatlı yonca bitkisinden geliştirilen bir pestisit olarak ortaya çıkan varfarinin antikoagülan olarak yolculuğu 1940'ların başlarında başlamıştır. Daha sonra, küflü yonca yiyen sığırlarda beklenmedik kanamalar gözlemlendiğinde, güçlü bir antikoagülan olarak tanımlanmıştır. 1954 yılına gelindiğinde, varfarin tromboembolik bozuklukların tedavisi olarak klinik tıbbı tanıtıldı ve daha sonra AF'li hastalarda tromboembolik olayları önlemek için yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (Heestermans vd., 2022). Varfarin, K vitamini antagonisti olarak sınıflandırılır, bu da K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerinin, özellikle karaciğerde üretilen Faktör II (protrombin), VII, IX ve X'in sentezini inhibe ettiği anlamına gelir. Bu pıhtılaşma faktörlerinin seviyelerini düşürerek, varfarin kanın pıhtılaşma yeteneğini etkili bir şekilde azaltır, böylece AF'li hastalarda trombus oluşumu riskini düşürür (Ansell vd., 2004). Varfarinin antikoagülan etkisi, kanın pıhtılaşması için geçen süreyi yansıtan Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) kullanılarak izlenir. AF hastaları için optimal terapötik aralık genellikle 2.0 ile 3.0 arasında kabul edilmektedir (Moualla ve Garcia, 2011). Çok sayıda dönüm noktası niteliğindeki çalışma, varfarinin AF hastalarında inme önlemede etkinliğini kanıtlamıştır. Bunlar arasında en dikkat çeken, varfarinin antikoagüle edilmemiş kontrollere kıyasla inme riskini yaklaşık %68 oranında azaltabileceğini gösteren SPAF (Atriyal Fibrilasyonda İnme Önleme) çalışmasıdır

(Huffman, 1999). Varfarin, o zamandan beri Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) gibi çeşitli kılavuzlar tarafından, yüksek riskli AF hastalarında inme önlemi için ilk basamak tedavi olarak onaylanmıştır. Kanıtlanmış etkinliğine rağmen, varfarin kullanımı çeşitli hasta popülasyonlarında uygulanabilirliğini sınırlayabilen önemli zorluklarla da sahiptir. Dar Terapötik İndeks, diyet kısıtlamaları, ilaç etkileşimleri, hasta yanıtındaki değişkenlik, hasta uyumu ve hemorajik komplikasyon riskleri bu dezavantajlar arasında yer almaktadır. Etkili ve toksik dozlar arasındaki dar terapötik aralık, tromboembolik riski artıran yetersiz antikoagülasyonu ve büyük kanama riskini artıran aşırı antikoagülasyonu önlemek için düzenli INR takibi yapılmasını gerektirmektedir (Gebuis vd., 2011). Varfarin kullanan hastalar, K vitamini seviyelerindeki dalgalanmalar varfarinin etkinliğini etkileyebileceğinden, K vitamini alımıyla ilgili diyet kısıtlamalarına uymalıdır. Bu, özellikle düzensiz beslenme alışkanlıkları olan hastalar için tedaviye uyumu zorlaştırır. Varfarin, antikoagülan etkisini artırabilen veya azaltabilen çok sayıda ilaç etkileşimiyle ilişkilidir. Bu durum, dikkatli ilaç uyumlaştırmasını ve tüm hasta ilaçlarının sürekli izlenmesini gerektirir. Genetik farklılıklar, bireyler arasında varfarin metabolizmasında ve duyarlılığında farklılıklara yol açabilir. Bu değişkenlik dozaj gereksinimlerini etkileyebilir ve olumsuz olay potansiyelini artırabilir. Çalışmalar, AF'li hastaların önemli bir alt kümesinin yan etkiler, yönetimin karmaşıklığı veya tedavinin önemini anlamamaları nedeniyle varfarin tedavisini bırakabileceğini göstermektedir. Araştırmalar, hastaların %35 ila %55'inin uzun vadede tedaviye uyum sağlamadığını göstermektedir. Etkili olmasına rağmen, varfarin kanama komplikasyonları açısından artmış bir risk taşır ve bu durum özellikle yaşlı ve kırılgan popülasyonlarda endişe verici olmuştur (Hu vd., 2017).

Yeni oral antikoagülanların tanıtımı, 2010'ların başından itibaren klinik kullanımlarının başlamasıyla birlikte atriyal fibrilasyonun yönetiminde önemli bir ilerlemeye öncülük etmiştir. Bundan önce, K vitamini antagonisti (Vitamin K Antagonists, VKA) olan varfarin, tromboembolik olayları azaltmada kanıtlanmış etkinliği nedeniyle antikoagülasyon tedavisinde hakimdi. Ancak, varfarinle ilişkili zorluklar alternatif antikoagülan tedaviler arayışını teşvik etmiştir (Mason vd., 2015; Mekaj vd., 2015). İlk NOAK olan dabigatran, 2010 yılında düzenleyici kurumlardan onay aldı. Bu doğrudan trombin inhibitörünü, kısa süre sonra piyasaya sürülen rivaroksaban ve Apixaban dahil olmak üzere birkaç faktör Xa inhibitörü izlemiştir (Mason vd., 2015). NOAK'lar, K vitamini antagonistlerine kıyasla farklı mekanizmalarla çalışır. Varfarin, karaciğerde

sentezlerini engelleyerek K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörlerini inhibe ederken, NOAK'lar doğrudan belirli pıhtılaşma faktörlerini inhibe eder (Mekaj vd., 2015). Örneğin, dabigatran doğrudan trombini (faktör IIa) inhibe ederken, rivaroksaban, Apixaban ve Edoxaban faktör Xa'yı inhibe eder. Bu doğrudan eylem, daha öngörülebilir bir antikoagülan etkiyle sonuçlanır ve rutin koagülasyon takibi gerektirmeden sabit doz rejimlerine olanak tanır (Mason vd., 2015).

Klinik çalışmalar, NOAK'ların AF'li hastalarda inme riskini etkili bir şekilde önlediğini ve varfarine kıyasla daha düşük oranda büyük kanama olayı riski taşıdığını sürekli olarak göstermiştir (Kwon vd., 2021). Bir meta-analiz, NOAK'ların iskemik inme ve hemorajik komplikasyon risklerinin daha düşük olmasıyla ilişkili olduğunu ve bu durumun onları özellikle AF hastalarını yöneten klinisyenler için, özellikle ek kanama riski faktörleri olanlar da tercih edilebilir hale getirdiğini göstermiştir (Zelniker vd., 2018). Dabigatran için RE-LY çalışması ve rivaroksaban için ROCKET AF çalışması gibi belirli çalışmalar, bu ilaçların geleneksel antikoagülasyon tedavilerine kıyasla daha düşük intrakraniyal kanama oranlarıyla güçlü etkinlik profilleri sağladığını göstermiştir. Örneğin, rivaroksaban atriyal fibrilasyonu ve eşlik eden koroner arter hastalığı olan hastalar arasında hem inme riskini hem de kanama komplikasyonlarını azaltarak önemli avantajlar göstermiştir (Mason vd., 2015; Zelniker vd., 2018).

NOAK'ların varfarin gibi K vitamini antagonistlerine göre çeşitli avantajları; öngörülebilirlik ve kolaylık, daha az diyet kısıtlaması, ilaç etkileşimlerinin azalması ve hızlı etki başlangıcı şeklinde sıralanmaktadır. NOAK'lar daha öngörülebilir bir farmakokinetik ve farmakodinamik profile sahiptir, bu da sabit doz rejimlerine izin verir ve rutin INR izleme ihtiyacını ortadan kaldırır (Laslo vd., 2018). Bu kolaylık, hastaların tedaviye uyumunu önemli ölçüde artırır. K vitamini antagonistlerinin aksine, NOAK'lar diyetle K vitamini yönetimi gerektirmez, bu da hastalar için daha fazla diyet özgürlüğü sağlar (Mekaj vd., 2015). NOAK'lar genel olarak varfarine kıyasla daha az ilaç etkileşimine sahip olsa da bazı farmakokinetik etkileşimler yaşandığı bildirilmiştir ve klinik yönetimde dikkate alınmalıdır (Bernaitis vd., 2021). NOAK'lar, hızlı antikoagülan etkiler gösterir ve bu da hızlı terapötik eylem gerektiren durumlarda avantajlı olabilir (Costin vd., 2015). Bu faydalar, özellikle tedaviye uyumun endişe verici olduğu popülasyonlarda NOAK'ları tercih edilebilir kılmaktadır.

Avantajlarına rağmen, NOAK'lar da çeşitli zorluklara sahiptir. Öncelikle VKA'lara kıyasla maliyetleri konusunda endişeler mevcuttur. NOAK'lar genellikle daha pahalıdır, bu da bazı sağlık hizmeti ortamlarında erişilebilirliği potansiyel olarak sınırlandırabilir (Jia vd., 2022). Ek olarak, daha az izleme gerektirmelerine rağmen, klinisyenler bu ilaçları alan hastalarda böbrek fonksiyonu konusunda yine de dikkatli olmalıdır, çünkü azalmış böbrek temizliği kanama risklerini artırabilir (Atwa vd., 2023; Kwon vd., 2021). Mekanik kalp kapakçığı olanlar veya belirli kapak kalp hastalıkları gibi özel popülasyonlar, K vitamini antagonistlerinden hala daha fazla fayda görebilmektedir (Riva ve Ageno, 2015).

Yeni oral antikoagülanların ve varfarinin maliyet etkililik açısından karşılaştırılması, özellikle yaşlanan nüfuslarda yaygın bir durum olan atriyal fibrilasyon yönetimi açısından önemli bir tıbbi araştırma konusudur. Tıbbi teknoloji geliştikçe, etkili inme önleme stratejilerinin önemi, çeşitli antikoagülasyon seçenekleri üzerine araştırmaları hızlandırmıştır. K vitamini antagonisti olan varfarin, tarihsel olarak AF için tercih edilen tedavi yöntemi olmuştur, ancak düzenli Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) takibi gerektirmesi ve antikoagülan etkisindeki değişkenlik, pratikliği ve genel güvenlik profili hakkında endişelere yol açmaktadır. Buna karşılık, rutin izleme gerektirmeyen sabit doz rejimleri sunan NOAK'lar, özellikle uzun süredir kullanılan varfarinle kıyaslandığında, klinik uygulamada maliyet etkililik açısından kapsamlı bir inceleme gerektiren daha kullanıcı dostu alternatifler olarak ortaya çıkmıştır (Deitelzweig vd., 2013). Meta-analizler, NOAK'ların varfarine kıyasla majör kanama olaylarının sıklığını azaltmakla kalmayıp, yaşlılar dahil olmak üzere çeşitli hasta popülasyonları için olumlu bir güvenlik profili sunduğunu göstermektedir (Kang vd., 2023; Shi vd., 2023). Sistematik bir inceleme ve meta-analiz çalışması, düşük dozlu NOAK'ların varfarine kıyasla önemli ölçüde daha düşük majör intrakraniyal kanama riski gösterdiğini ortaya koymaktadır (Wang vd., 2019). Ek olarak, NOAK'larla tedavi edilen hastalar komplikasyonlarda potansiyel azalmalar ve iyileşmiş sağlık sonuçlarına rağmen daha yüksek cebinden ödeme maliyetleriyle karşılaşabileceğinden, bu tedavi seçeneklerinin maliyet etkilerinin de incelenmesi gerekmektedir (Reddy vd., 2024). Bu nedenle, antikoagülan tedavisiyle ilişkili doğrudan tıbbi maliyetlerin, advers olaylarla ilgili sağlık harcamalarına karşı dengelenmesi, genel maliyet etkililiğini değerlendirmede son derece önemlidir.

Ayrıca, NOAK'ların varfarinle karşılaştırılması, atriyal fibrilasyonu olan popülasyonlarda etnik farklılıklara kadar uzanmaktadır. Xue ve Zhang'dan elde edilen kanıtlar, özellikle Asya popülasyonları incelendiğinde, NOAK'ların kullanımının hala

nispeten az çalışıldığını göstermiştir (Xue ve Zhang, 2019). Bu durum, tedavi yanıtlarını ve sağlık hizmetlerine erişimi etkileyen genetik, çevresel ve sosyoekonomik farklılıkları dikkate alan çeşitli, hasta merkezli analizlere duyulan ihtiyaca dikkat çekmektedir. Bu bulgularla birlikte, maliyet etkililik analizleri, antikoagülasyon tedavisiyle ilişkili advers olaylardan kaynaklanan potansiyel ekonomik yük dahil olmak üzere daha geniş sağlık hizmetleri maliyetlerini dikkate almalıdır (Poulsen vd., 2017). Kapsamlı bir anlayış, NOAK'lar ve varfarin arasında önemli ölçüde farklılık gösteren ve potansiyel olarak uzun vadeli sağlık sonuçlarını ve ekonomik uygulanabilirliği etkileyen tedaviye hasta uyumu gibi değişkenlerin de dikkate alınmasını gerektirmektedir (Treewaree vd., 2023). Mevcut araştırmalar, NOAK'ların hem etkinlik hem de güvenlik profilleri açısından, özellikle antikoagülasyonla ilişkili kanama risklerini azaltmada varfarinden daha iyi performans gösterdiği fikrini desteklemektedir (Chan vd., 2021; Hohnloser vd., 2019). Bu bulguların sağlık hizmetleri ekonomik modellerine dahil edilmesi, sağlık hizmetleri paydaşlarının AF yönetiminde değeri en üst düzeye çıkarmayı hedeflemesi nedeniyle karar alma süreçleri ve kaynak tahsisi stratejileri açısından önemi yüksektir (Reddy vd., 2019). Maliyet-fayda analizleri, NOAK'ların varfarine kıyasla ilave maliyet-etkililik oranını (ICER) belirlemede temeldir ve bulgular, iyi kontrol edilen klinik senaryolarda NOAK'ların daha yüksek maliyet etkililiğine doğru bir eğilim olduğunu göstermektedir (Harrington vd., 2013). Antikoagülasyon stratejilerinin bu dönüşümünün yeniden değerlendirmesi, sağlık hizmetleri ortamı geliştikçe, hasta sonuçlarını ve antikoagülasyon tedavisinin uzun vadeli mali sürdürülebilirliğini dikkate almaktadır.

Sonuç olarak, NOAK'ların varfarine karşı maliyet ve etkililik sonuçlarının karşılaştırılması, klinik etkinlik, güvenlik profilleri, hasta uyumu ve ekonomik etkileri entegre eden çok boyutlu bir çerçeveyi kapsamaktadır. Bu sonuçları etkileyen hasta popülasyon değişkenlerinin anlaşılması genişletmeye odaklanmalı ve aynı zamanda yeni antikoagülen tedavilerin finansal yönlerinin iyileştirilmiş sağlık sonuçlarıyla uyumlu olması sağlanmalıdır. AF yönetimiyle ilgili klinik uygulamaları ve sağlık politikalarını yönlendirmede devam eden araştırmalar ve kapsamlı meta-analizler bu nedenle zorunlu olmaya devam etmektedir.

Özellikle antikoagülen ilaçlar olmak üzere atriyal fibrilasyon tedavilerinin ekonomik değerlendirilmesi, sağlık hizmetleri kaynaklarının tahsisini optimize etmek için esastır. Son yıllarda, varfarinin dabigatran, rivaroksaban ve Apixaban gibi daha yeni oral antikoagülenlere kıyasla maliyet etkililiğini değerlendirmek için çeşitli ekonomik analiz

yöntemleri kullanılmıştır. Bu değerlendirmeler, paydaşların klinik uygulamada tedavi protokolleri hakkında karar verme süreçlerine yardımcı olmaktadır. Ekonomik değerlendirme yöntemleri, farklı sağlık hizmeti müdahalelerinin maliyetlerini ve sonuçlarını değerlendirerek tedavilerin değerini belirler. Ekonomik değerlendirmenin en yaygın biçimleri; Maliyet Etkililik Analizi (CEA), Maliyet-Değer Analizi (CUA), Maliyet-Fayda Analizi (CBA) şeklindedir. Maliyet etkililik analizi, farklı müdahalelerin göreceli maliyetlerini ve gerçek sağlık sonuçlarını karşılaştırır. Bir tedavi, başka bir standart müdahaleye kıyasla yönetilebilir bir maliyetle istenen bir sağlık sonucu üretiyorsa, maliyet etkili olarak kabul edilir (Mitropoulou vd., 2015). Maliyet-etkililik analizinin bir alt türü olan CUA, özellikle fayda ölçütlerini içermekte ve sağlık sonuçlarını, bir müdahaleden elde edilen yaşam kalitesini ve miktarını dikkate alan QALY'lere (Kaliteye ayarlı yaşam yılları) dönüştürmektedir. Bu, yaşam kalitesinin önemli ölçüde etkilendiği AF gibi kronik durumlarda özellikle faydalıdır (Mitropoulou vd., 2015). Maliyet-Fayda Analizi (CBA) her ikisi de parasal olarak ifade edilen bir müdahalenin toplam maliyetlerini toplam faydalarıyla karşılaştırır. Bu yaklaşım, sağlık sonuçlarını finansal terimlerle ölçmenin karmaşıklığı nedeniyle klinik sağlık hizmetleri değerlendirmelerinde daha az sıklıkla kullanılmaktadır (Szeto vd., 2024).

Son çalışmalar, bu ekonomik değerlendirme yöntemlerini, AF'li hastalarda varfarin ile NOAK'ların maliyet etkililiğini değerlendirmek için uygulamıştır. Bir çalışma, standart dozlamaya kıyasla genotip yönlendirmeli varfarin dozlamasının maliyet etkililiğini araştırmıştır. Çalışma, tipik hastalarda sınırlı maliyet etkililiği bulurken, kanama riski yüksek olan hastalar için potansiyel faydaları vurgulayarak, kişiye özel yaklaşımların belirli alt gruplarda net ekonomik faydaları artırabileceğini öne sürmüştür (Mitropoulou vd., 2015). NOAK'ları varfarine karşılaştıran çalışmalar, NOAK'ların daha yüksek başlangıç maliyetlerine rağmen, büyük kanamalarda ilişkili azalma ve gelişmiş hasta uyumunun sıklıkla hasta popülasyonlarında daha düşük yaşam boyu maliyetlere ve yaşam kalitesinde artışa katkı sağladığını göstermiştir (Bahbahani vd., 2018; Kang vd., 2024). Bu değerlendirmelerde, farklı senaryolarda uzun vadeli maliyetleri ve sonuçları öngörmek için Markov modeller tercih edilmektedir (Cervantes vd., 2022).

AF tedavisi bağlamında ekonomik değerlendirmelerin sonuçlarını etkileyen çok sayıda faktör bulunmaktadır. Hastaların sağlık durumu, yaşı, eşlik eden hastalıkları ve risk faktörleri, her bir tedaviye atfedilen etkinliği ve maliyetleri önemli ölçüde etkileyebilmektedir (Ikeda vd., 2018). Ekonomik değerlendirmeler, bulguları gerçek

dünya senaryolarına uyarlamak için genellikle bu değişkenleri dikkate almaktadır. Hastalığın takibi süresince sağlık tesislerine erişim ve NOAK'ların mevcudiyeti dahil olmak üzere sağlık hizmetleri altyapısındaki farklılıklar, bölgeler ve sağlık hizmetleri sistemleri arasında ekonomik değerlendirme sonuçlarını etkileyebilmektedir (Reinecke vd., 2023). Markov modeli gibi simülasyon modelleri, araştırmacıların kısa vadeli klinik çalışma sonuçlarını uzun vadeli sağlık sonuçlarına ve maliyetlerine genişletmelerine olanak tanıyarak ekonomik etkilerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlar (Cervantes vd., 2022).

Ekonomik değerlendirmelerin sonuçları, klinisyenler ve politika yapıcılar için önemli sonuçlar doğurmaktadır. Tedavilerin değerini ekonomik terimlerle anlamak, kaynakların verimli bir şekilde tahsis edilmesini sağlamaya yardımcı olur. Tedavi paradigmaları, özellikle antikoagülanlarla AF tedavisinde bireyselleştirilmiş bakıma doğru ilerledikçe, güçlü ekonomik değerlendirmelere olan ihtiyaç daha fazla artacaktır. Alan yazındaki maliyet etkililik çalışmalarının bulguları incelendiğinde çalışmaların yürütüldüğü yer ve zaman dahil olmak üzere çok sayıda kritere bağlı olarak çok geniş bir aralıkta çok farklı sonuçlar elde edilebildiği görülmüştür. Bu nedenle bu alanda yürütülecek meta analizlerin ortaya koyacağı bütünleştirici sonuçlar son derece önemlidir.

Meta-analiz, tıbbi araştırmalarda birden fazla çalışmadan elde edilen verileri birleştirerek, tek tek çalışmaların sağlayabileceğinden daha kapsamlı ve kesin sonuçlar elde etmek için kullanılan çok önemli bir istatistiksel araçtır. Atriyal fibrilasyon bağlamında, özellikle antikoagülasyon tedavilerinin (varfarin ve K vitamini antagonisti olmayan oral antikoagülanlar NOAK'lar gibi) etkinliği açısından, meta-analiz çeşitli nedenlerden dolayı tercih edilmektedir. Atriyal fibrilasyon, çalışmalarda sonuçlarda önemli ölçüde değişkenliğe yol açabilen geniş bir hasta demografisi, tedavi rejimi ve sonuç yelpazesini kapsar. Meta-analiz, bu bulguları özetlemeye yardımcı olarak, sınırlı örneklem büyüklükleri veya çelişkili sonuçlar nedeniyle bireysel çalışmaların iletemeyebileceği tedavi etkinliği ve güvenliğinin daha net bir resmini sunabilmektedir (Liu vd. 2021). Bu alanda yapılan bireysel çalışmalar, kesin sonuçlar çıkarmak için yeterli örneklem büyüklüğüne sahip olmayabilir ve bulguları sonuçsuz veya istatistiksel olarak önemsiz olabilir. Meta-analiz, istatistiksel gücü artırmak için birden fazla çalışmanın örneklem büyüklüklerini birleştirir, böylece daha küçük çalışmalarda belirgin olmayabilecek tedavi etkilerini tespit etmek mümkün hale gelir. Bu, özellikle AF hastalarında inme riskini önlemede farklı antikoagülanların etkinliği gibi sonuçların daha kapsamlı veri

birleşiminden fayda sağladığı gösterilen durumlarda son derece önemlidir. Meta-analiz, çeşitli popülasyonlar ve ortamlarda eğilimlerin ve tedavilerin etkinliğinin belirlenmesini kolaylaştırarak klinik kılavuzlar için temel içgörüler sağlar. Koroner arter hastalığı ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda NOAK'ların etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren kapsamlı bir meta-analiz, bu ajanların varfarin gibi geleneksel tedavilere kıyasla olumsuz sonuçları azaltmada genel olarak üstün olduğunu göstermiştir (Zelniker vd., 2018). Bu tür bulgular, AF yönetimiyle ilgili klinik uygulamaları ve kılavuzları doğrudan etkileyebilmektedir. Meta-analizler, sağlık politikalarını ve klinik uygulama kılavuzlarını bilgilendirebilecek kanıtların titiz bir sentezini sağlar. Bu analizlerin kapsamlı doğası, karar vericilerin tedavi protokolleri geliştirirken en güvenilir kanıtlara erişmesini mümkün kılar. Örneğin, AF bağlamında antikoagülan tedavilerin kapsamlı değerlendirmeleri, Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Avrupa Kardiyoloji Derneği gibi kuruluşların önerilerini şekillendirmiş ve kanıta dayalı müdahalelerin uygulanmasını sağlamıştır (Albertsen vd., 2013). Meta-analiz yapmak, araştırmacıların mevcut literatürdeki tutarsızlıkları ve boşlukları vurgulamasına olanak tanıyarak gelecekteki araştırmalar için yol açar. Örneğin, atriyal fibrilasyon hastalarının belirli alt popülasyonlarını (örneğin, kronik böbrek hastalığı veya diyabet mellitus gibi komorbiditeleri olanlar) hedefleyen daha büyük ölçekli çalışmaların gerekliliği, bu demografik gruplar arasında değişen tedavi etkinliğini gösteren meta-analizlerle ortaya koyulabilmektedir.

NOAK ilaçların OAK içeriğine kıyasla daha etkili sonuçlar verebileceğine yönelik klinik çalışmaların yayınlanması ile tüm dünyada NOAK grubundaki ilaçlar ile OAK grubundaki ilaçların etkililik, maliyet ve maliyet etkililiğini değerlendirmeye yönelik çok sayıda çalışma yürütülmüştür (Başaran vd., 2014; Dogliotti, 2013; Tekin, 2015). Bununla birlikte Türkiye’de NOAK ilaçlara yönelik maliyet etkililik çalışması veya herhangi bir ekonomik değerlendirme yönteminin uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında yürütülecek Meta Analiz ile OAK İlaçlara karşı NOAK ilaçların maliyet etkililik sonuçları Türkiye özelinde ilk kez bir meta analiz çalışması ile değerlendirilmiş olacaktır. Bu çalışma ile Türkiye’de atriyal fibrilasyon yönetimine ilişkin, özellikle oral antikoagülanların etkinliği açısından bir meta-analiz yaparak Türk sağlık sistemi kapsamında AF hastaları için en etkili tedavi stratejilerini belirlemek üzere mevcut araştırma bulguları sentezlenmiş olacaktır. Bu kapsamlı analiz ile hasta uyumu, antikoagülan etkinliği (hem varfarin hem de daha yeni NOAK'lar dahil), inme önleme ve

AF ile ilişkili komplikasyonlar gibi sağlık hizmeti sonuçları üzerindeki etki gibi faktörleri inceleyen çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler maliyet etkililik boyutunda entegre edilmiş olacaktır.

Bu çalışma toplamda 5 bölümden oluşmaktadır. Birinci bölümde atriyal fibrilasyon hastalığına ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan alternatif ilaçlara ilişkin genel bilgilere yer verilmektedir. İkinci bölümde ekonomik değerlendirme yöntemleri ve bu yöntemlerin uygulama aşamaları açıklanmaktadır. Üçüncü bölüm olan gereç ve yöntem kısmında çalışmanın amaç ve önemi, problem cümlesi, sınırlılıkları, evreni, verilerin analize hazır hale getirilmesi ve analiz yöntemleri detaylı şekilde yer almaktadır. Bu kapsamda ilk olarak sistematik literatür derlemesi gerçekleştirilmiş, daha sonra kriterlere uygun olarak analize dahil edilmesi kararlaştırılan çalışmaların bulguları üzerinden meta analiz yöntemi uygulanmıştır. Analize dahil edilen çalışmaların maliyet ve fayda sonuçları satın alma gücü paritesiyle standardize edilerek maliyet etkililik analizi gerçekleştirilmiştir. Dördüncü bölümde gerçekleştirilen tüm analizlere ait bulgulara yer verilmektedir. Farklı ilaç rejimlerinin birbirine kıyasla maliyet etkililik sonuçları, net parasal fayda temelli meta analiz sonuçları, yayın yanlılığına yönelik sonuçlar bu bölümde yer almaktadır. Son bölümde bu çalışma kapsamında elde edilen bulguların alan yazındaki ilgili çalışmaların sonuçlarıyla tartışıldığı ve elde edilen sonuçların özetlenerek önerilerde bulunulan sonuç ve öneriler başlığı yer almaktadır.

Bu tez çalışmasının amacı, atriyal fibrilasyon yönetiminde yeni nesil oral antikoagülanların (Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants, NOAK) geleneksel oral antikoagülanlara (Oral Anticoagulants, OAK) kıyasla maliyet etkililiğini değerlendirmektir. NOAK'ların klinik açıdan daha yüksek etkinlik ve güvenlik profiline sahip olduğu bilinmekle birlikte, bu ilaçların yüksek maliyetleri sağlık sistemlerinde önemli bir tartışma konusu yaratmaktadır.

Bu çalışmada kullanılan meta-analiz yöntemi, literatürdeki farklı ve zaman zaman çelişkili sonuçlar arasındaki karmaşıklığı gidermeye ve genel bir eğilim ortaya koymaya imkân tanıyan güçlü bir istatistiksel yaklaşımdır. Bu çalışmada da NOAK'ların OAK'lara kıyasla maliyet etkililiğine ilişkin bulgular, farklı ülkelerde yürütülmüş ekonomik değerlendirme çalışmalarından elde edilerek meta-analitik bir bütünlük içinde incelenmiştir. Böylece ülkeler arası ekonomik ve sağlık sistemi farklılıklarının yarattığı

çeşitlilik değerlendirilmeye, bu alandaki belirsizliklerin azaltılmasına ve politika yapıcılar için kanıta dayalı bir özet sunulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Uluslararası literatürde NOAK'ların maliyet etkililiğini değerlendiren çok sayıda bireysel çalışma bulunmakla birlikte, bu bulguların meta-analiz yöntemiyle bütüncül ve karşılaştırmalı olarak sentezlendiği çalışmalar sınırlıdır. Bu tez, bu boşluğu doldurarak, NOAK'ların ülkeler bazında maliyet etkililiğini sistematik biçimde değerlendiren meta-analitik çalışmalardan biri olma özelliği taşımaktadır.

Türkiye'de ise NOAK ilaçlara yönelik herhangi bir ekonomik değerlendirme çalışmasına rastlanmamaktadır. Bu çalışma ile ulusal ve uluslararası verilerden elde edilen bulgular meta-analiz yöntemiyle sentezlenecek, hesaplanan ICER değerleri eşik değerlerle kıyaslanarak NOAK ilaçların maliyet etkililiği ortaya konacaktır. Böylece çalışma, hem Türkiye özelinde meta-analitik bir değerlendirme sunması hem de güncel literatüre katkı sağlaması açısından önem taşımaktadır.

Çalışmada AF yönetiminde yeni NOAK'ların varfarin gibi geleneksel oral antikoagülanlara kıyasla maliyet-etkililiği farklı boyutlarıyla ele alınmaktadır. NOAK'ların klinik faydalarının daha yüksek, yan etki risklerinin daha düşük olduğu bilinmesine rağmen, bu ilaçların yüksek maliyetleri ekonomik açıdan değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle araştırmanın temel problemi, AF yönetiminde NOAK ilaçların OAK ilaçlara karşı maliyet-etkili olup olmadığının ortaya konulmasıdır. Bu temel problem çerçevesinde çalışmada şu sorulara yanıt aranmaktadır: Dabigatran, Edoxaban, Rivaroksaban ve Apixaban gibi NOAK grubu ilaçların farklı dozlarda varfarine kıyasla maliyet-etkililiğinin ne düzeyde olduğu sorusudur. İkinci olarak, bu ilaçlara ilişkin mevcut ekonomik değerlendirme çalışmalarının meta-analiz bulguları incelenerek maliyet-etkililik eğilimleri ortaya konulmaya çalışılmaktadır. Çalışmanın üçüncü boyutu, ülkelerin ekonomik gelişmişlik düzeylerine göre NOAK ilaçların maliyet-etkililiğinin farklılık gösterip göstermediğini sorgulamaktadır. Son olarak, meta-analiz bulgularının ülkelere göre karşılaştırılmasıyla, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında maliyet-etkililik açısından anlamlı farklılıklar olup olmadığı araştırılmaktadır.

Atriyal fibrilasyon yönetiminde Yeni Nesil Antikoagülanlar ve Oral Antikoagülanlar arasındaki klinik etkinlik farkları, son yıllarda pek çok klinik çalışma ile ortaya konmuştur (Başaran vd., 2014; Dogliotti, 2013; Tekin, 2015). Bu bağlamda, NOAK ilaçların klinik olarak daha yüksek etkinliğe sahip olduğu görülmekle birlikte, maliyetlerinin de OAK

grubuna kıyasla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Dünyada farklı ülkelerde NOAK ve OAK ilaçlarının maliyet-etkililik değerlendirmesi yapılan çalışmalar mevcuttur (Li vd., 2016; Mendoza vd., 2019; Wu vd., 2021); ancak bu çalışmaların sonuçları heterojen olup, meta analitik düzeyde kapsamlı bir senteze tabi tutulmamıştır (Zheng vd., 2014).

Ayrıca, meta analiz yoluyla elde edilecek bulgular, yalnızca bireysel çalışmalardaki sonuçları özetlemekle kalmayacak, farklı ülkelere elde edilen verilerden ortak ve güvenilir kanıtlar üretmeyi sağlayacaktır. Bu yönüyle çalışma, AF yönetimi ve antikoagülan tedavi stratejilerinde hem ulusal hem de uluslararası literatüre önemli bir katkı sağlamayı hedeflemektedir.

Bu çalışmanın ilk aşamasında konuya ilişkin literatür sistematik olarak taranmış ve derlenmiştir. Sistematik derleme ve meta-analiz çalışması, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) kılavuzuna uygun şekilde yürütülmüş ve PROSPERO veri tabanına kaydedilmiştir (CRD42023447453). İkinci aşamada sistematik derleme ile elde edilen çalışmaların sonuçları meta-analiz yöntemi ile analiz edilmiştir; sabit ve rastgele etkiler modelleri kullanılmış, heterojenlik Cochrane Q ve Higgins I^2 testleri ile ölçülmüştür. Son aşamada ise farklı ülke ve para birimlerinde raporlanan parasal değerler satın alma gücü paritesi (PPP) kullanılarak standardize edilmiştir ve maliyet-etkililik analizleri gerçekleştirilmiştir.

Veri toplama sürecinde, çalışmanın özelliklerini çıkarmak için standart bir veri çıkarma formu geliştirilmiş ve pilot çalışmada rastgele seçilmiş 80 makale üzerinde test edilerek rafine edilmiştir. Tarama, PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, Ebscohost, Cochrane Library, Clinical Trials ve Wiley on the Library veri tabanlarında gerçekleştirilmiş, anahtar kelimeler İngilizce kombinasyonları ile uygulanmıştır.

Dahil etme kriterleri, PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design) yaklaşımı kullanılarak belirlenmiştir. Çalışmalarda maliyet, QALY ve ICER verilerini içeren, İngilizce yayınlanmış, kalite değerlendirme araçlarından orta veya güçlü puan alan RCT'ler dahil edilmiştir. Özet, bildiri, kitap bölümü, mektup, rapor gibi yayınlar ile maliyet veya etkinlik verisi içermeyen çalışmalar kapsam dışında bırakılmıştır.

Anahtar kelimeler Boolean mantığı ve MeSH terimleri kullanılarak taranmış; “atrial fibrillation”, “NOAC”, “varfarin/VKA”, “incremental net benefit”, “QALY”, “ICER”, “cost effectiveness” gibi terimler PICOS çerçevesinde belirlenmiştir. Bu yöntemle hem

NOAK hem de OAK ilaçlarının maliyet-etkililik analizlerini kapsayan çalışmalar sistematik biçimde derlenmiştir.

Arama Stratejisi çalışmada, sistematik literatür taraması için sofistike arayüzler üzerinden veya daha basit web tabanlı veri tabanlarında arama yapmak amacıyla ENDNOTE otomasyon aracı kullanılmıştır. Arama stratejisi dil kısıtı ve yalnızca makale içeriğinde arama ile sınırlandırılmıştır.

Seçim Sürecinde literatür taramasında PubMed, Web of Science, Scopus, Ebscohost, Cochrane Library, Science Direct, Clinical Trials ve Wiley on the Library veri tabanları kullanılmış ve elde edilen makaleler ENDNOTE ile ortak bir platformda birleştirilmiştir. Farklı veri tabanlarında tekrarlanan çalışmalar ayıklanmış ve tekil makaleler değerlendirmeye alınmıştır. Geriye kalan çalışmaların başlık ve özetleri, konu uygunluğu açısından incelenmiş; kriterlere uygun olanların tam metinleri gözden geçirilmiştir. Sekiz veri tabanından toplam 14.637 çalışma elde edilmiş, yinelenen 9.678 çalışma çıkarıldıktan sonra 4.959 çalışma kalmıştır. Başlık ve özet taramasında 189 yayın elenmiş ve 4.770 çalışma tam metin incelemesi için alınmıştır. Kriterleri sağlayan 151 tam metin çalışmadan 46'sı hariç bırakılmış, geriye kalan 105 yayın meta-analiz için uygun bulunmuştur.

Kapsama kriterlerine uygun olarak belirlenen çalışmaların değerlendirmesi, önyargıyı en aza indirmek amacıyla iki bağımsız araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Değerlendiricilerden biri araştırmacının kendisi, diğeri ise aynı zamanda tez danışmanı olan öğretim üyesidir. Veri toplama formları önceden standartlaştırılmış ve pilot uygulama ile test edilmiştir. Değerlendirme sürecinde ortaya çıkan görüş ayrılıkları, karşılıklı tartışma ve uzlaş (consensus) yoluyla giderilmiştir. Eksik veya belirsiz bilgiler için ilgili çalışmanın yazarlarıyla iletişim kurulmuş ve doğrulama sağlanmıştır. Veri çıkarımı manuel olarak Microsoft Excel programında gerçekleştirilmiş, herhangi bir otomasyon aracı kullanılmamıştır. İncelenen tüm çalışmalar İngilizce dilindedir.

Dahil edilen çalışmalardan toplanan veriler şunları içermektedir: çalışmanın adı, yazarı, yılı, ülke, dergi, çalışma tasarımı, fon kaynakları, DOI numarası, indirgeme oranı, para birimi, perspektif (toplumsal, geri ödeme kurumu, hasta), zaman perspektifi (retrospektif/prospektif), zaman ufku, maruziyet ve karşılaştırma gruplarının özellikleri, kullanılan ilaç kategorileri ve dozları, katılımcı özellikleri, örneklem büyüklüğü, toplam

maliyet, QALY, artımlı maliyet etkililik oranı (ICER) ve ödeme istekli olunan eşik değeri (WTP). Veriler Excel, Covidence ve Jamovi yazılımları ile sistematik biçimde girilmiştir.

Yanlı değerlendirme riski ekonomik değerlendirme içeren sistematik derlemelerde metodolojik kalite ve önyargı riskleri önemlidir. Bu çalışmada genel metodolojik kaliteyi değerlendirmek için ekonomik modellemeye özgü önyargıları belirlemek için ECOBIAS kontrol listesi kullanılmıştır. ECOBIAS, model yapısı, veri doğruluğu ve duyarlılık analizleri gibi unsurları sistematik biçimde analiz ederek çalışmanın kalitesini artırmaktadır. Bu yaklaşım, PRISMA-E 2022, Cochrane Ekonomik Yöntemler Grubu ve HTA rehberleri tarafından da önerilmektedir. Çalışmada, belirlenen kriterler doğrultusunda toplam 105 çalışma için kalite değerlendirmesi gerçekleştirilmiş; yapılan bu değerlendirme sonucunda herhangi bir çalışma kapsam dışı bırakılmamıştır.

Yayın yanlılığı, anlamlı veya olumlu sonuçlara sahip çalışmaların daha yüksek oranda yayınlanması durumudur ve meta-analiz sonuçlarını çarpıtabilir. Yayın yanlılığı tespiti için huni grafiği, Egger regresyon testi ve Begg sıralama testi kullanılmıştır. Huni grafiği, çalışmalardaki etki büyüklüklerinin örneklem büyüklüklerine göre dağılımını gösterir. Egger testi etki tahminlerinin standart hatalarına göre regresyon yaparken, Begg testi Spearman sıra korelasyon katsayısını kullanır. Az sayıda çalışma olduğunda bu testlerin gücü sınırlıdır.

Veri normalizasyonu ve sentezleme, farklı ülkelerde ve yıllarda yapılmış maliyet-etkililik analizleri, perspektif, para birimi, yıl ve değerlendirme yöntemi açısından heterojenlik göstermektedir. Meta-analiz için veriler standardize edilmiştir.

Perspektiflere göre yapılan sınıflandırmada toplumsal, geri ödeme kurumu, hastane ve hasta perspektifleri kullanılmıştır. Toplumsal perspektifle 23, geri ödeme kurumu perspektifi ile 85, hastane perspektifi ile 1 ve hasta perspektifi ile 2 çalışma yer almaktadır. Perspektif, maliyet ve fayda ölçütlerini doğrudan etkilemektedir.

Çalışmada para birimi ve zaman dönüştürmede maliyetler, tüketici fiyat endeksi (CPI) ve 2023 yılı PPP (satın alma gücü paritesi) kullanılarak ABD dolarına (\$PPP) dönüştürülmüştür.

Net Parasal Fayda (NPF), maliyet ve sağlık kazanımlarını parasal olarak karşılaştırmayı sağlar. Pozitif değer maliyet-etkili, negatif değer maliyet-etkili olmadığını gösterir. INB (Incremental Net Benefit), iki müdahale arasındaki karşılaştırmayı sağlar ve ICER'in sınırlamalarını aşar. Hesaplamalar aşağıdaki formüllerle yapılmıştır:

- $NPF = (\lambda \times QALY) - \text{Maliyet}$
- $INB = (\lambda \times \Delta QALY) - \Delta \text{Maliyet}$

ICER üzerinden INB hesaplaması: $INB = \Delta QALY \times (\lambda - ICER)$

Eşik değer olarak, ülkelerin kişi başına düşen GSYİH'sı kullanılmıştır. Belirtilmemiş çalışmalarda global sabit değer (50.000 \$PPP) veya ilgili ülke literatüründe kullanılan değerler tercih edilmiştir. Toplumsal perspektifle hesaplanan NPF, yaşam boyu analiz ufkuyla uzun dönemli maliyet ve fayda sonuçlarını kapsamaktadır.

Varyans Hesaplama ve INB Meta-Analizi, INB'nin (Incremental Net Benefit – Artımlı Net Fayda) hesaplanmasının ardından, varyansını belirlemek için gereken verilerin tamamlanması önemlidir. Crespo (2014) tarafından önerilen INB hesaplama yaklaşımında maliyetlerin ve QALY'nin ortalama ve dağılım bilgileri (%95 güven aralığına kadar) gereklidir. Bagepally ve arkadaşları (2022b) ise, sağlık hizmetlerinde sürekli artan harcamalar ve sınırlı kaynaklar bağlamında, karar vericilere kanıta dayalı politika geliştirme süreçlerinde rehberlik edebilecek maliyet-etkililik analizlerinin sistematik sentezine odaklanmıştır. Bu kapsamda çalışmanın temel amacı, farklı kaynaklardan elde edilen verilerin meta-analize uygun hâle getirilmesine yönelik sistematik ve adım adım bir metodolojik çerçeve sunmaktır. Çalışma, verilerin heterojen yapısı nedeniyle karşılaşılan metodolojik zorluklara dikkat çekmekte ve bunlar arasında ülke gelir düzeyi, analiz zaman ufkı, perspektif, modelleme yaklaşımı, para birimi ve WTP gibi ekonomik parametrelerin değişkenliğini vurgulamaktadır. Yazarlar, bu zorlukları dikkate alarak veri uyumlaştırma tekniklerini uygulamış ve tutarsız raporlamalar karşısında izlenebilecek yaklaşımları açıklamışlardır. Çalışmada meta-analiz verilerinden INB ve varyansının hesaplanması için Cost-effectiveness Meta-Regression (COMER) yaklaşımı kullanılmıştır. Farklı biçimlerde raporlanan verilerin INB ve varyans tahminine dönüştürülebilmesi amacıyla beş senaryo tanımlanmıştır. Senaryolar, verinin tam olarak mevcut olup olmadığına, ICER ve varyans bilgilerinin sunulup sunulmadığına ve CE düzlem grafikleri ile simülasyon tekniklerinin kullanılmasına göre değişmektedir. Bu senaryolar sayesinde, eksik veya heterojen veri yapılarına rağmen INB ve varyansının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesi sağlanmaktadır.

INB değerleri, maliyet ve etki farklarını tek bir parasal ölçüte dönüştürerek müdahalelerin ekonomik açıdan karşılaştırılmasını kolaylaştırır. Meta-analiz yoluyla birleştirilmesi ise

yalnızca bireysel çalışmaların sonuçlarını özetlemekle kalmaz; aynı zamanda genel bir müdahale stratejisinin ekonomik uygulanabilirliğine dair daha güçlü ve genellenebilir kanıtlar sunar. Bu süreçte her bir çalışmadan elde edilen INB ve varyans değerleri dikkate alınarak ağırlıklı ortalamalar hesaplanır. Bu çalışmada da aynı yöntem izlenmiş ve INB değerleri meta-analiz kapsamında ağırlıklı olarak birleştirilmiştir.

Meta-analizde, çalışmalar arası heterojenlik düzeyine göre sabit etkiler modeli veya rastgele etkiler modeli seçilir.

- Sabit Etkiler Modeli: Bu model, tüm çalışmaların aynı gerçek etkiyi ölçtüğünü varsayar. Yani, gözlemlenen farkların yalnızca örnekleme hatasından kaynaklandığını kabul eder. Sabit etkiler modeli, çalışmaların metodolojik yapılarının ve uygulama koşullarının birbirine çok benzer olduğu durumlarda uygundur. Model, çalışmalardan elde edilen INB değerlerinin, her bir çalışmanın varyansına göre ağırlıklandırılması yoluyla genel bir ortalama etki sağlar. Bu yaklaşım, özellikle homojen veri setlerinde güvenilir ve tutarlı sonuçlar üretir. Analiz kapsamında, homojenlik düzeyinin yüksek olduğu alt gruplarda sabit etkiler modeli uygulanmıştır.
- Rastgele Etkiler Modeli: Rastgele etkiler modeli, her çalışmanın kendi koşullarına göre farklı bir “gerçek etki” ölçtüğünü kabul eder. Katılımcı yaşları, sağlık durumu veya müdahale uygulanma biçimi gibi faktörler çalışmadan çalışmaya değişiklik gösterebilir; bu da sonuçlarda doğal bir çeşitlilik oluşturur. Rastgele etkiler modeli, bu heterojenliği hesaba katarak genel etki tahminini daha esnek ve gerçekçi bir şekilde sunar. Model, çalışmalar arası varyansı da içeren bir ağırlıklandırma ile çalışır ve farklı bağlamlardaki verileri bir araya getirerek daha genellenebilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Heterojenlik düzeyinin anlamlı bulunduğu durumlarda ise rastgele etkiler modeli kullanılarak daha genellenebilir tahminler elde edilmiştir.

Meta-analiz sırasında heterojenlik, Cochran Q testi ve I^2 istatistiği ile değerlendirilir. I^2 değeri %25 ve altında ise düşük, %25–50 arası orta, %50’nin üzerinde ise yüksek heterojenlik olarak kabul edilir. Yüksek heterojenlik gözlemlendiğinde, rastgele etkiler modeli tercih edilerek analiz daha güvenilir hâle getirilir. Ayrıca, olası yayın yanlılığı, funnel plot ve Egger testi ile kontrol edilerek meta-analiz sonuçlarının geçerliliği artırılır. Bu çalışmada da heterojenlik düzeyi aynı yöntemlerle değerlendirilmiş, gerekli

durumlarda rastgele etkiler modeli uygulanmış ve yayın yanlılığı analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada uygulanan yöntemler sayesinde meta-analiz, yalnızca verilerin birleştirilmesiyle sınırlı kalmamış; çalışmalar arasındaki metodolojik çeşitlilik ve istatistiksel heterojenlik değerlendirilmiş, sağlık ekonomisi açısından daha güvenilir ve genellenebilir etki tahminleri elde edilmiştir. Ayrıca, sabit ve rastgele etkiler modellerinin uygun seçimi, sonuçların klinik ve ekonomik açıdan yorumlanabilirliğini güçlendirmiş ve politika geliştirme süreçlerine katkı sağlamıştır.

Bu tez çalışmasına mümkün olduğunca yayınlanmış randomize kontrollü çalışmalar (RCT) dahil edilmeye çalışılmıştır; ancak bazı çalışmalara erişilememiş olabileceği için bu durum çalışmanın temel sınırlılıklarından biri olarak değerlendirilmektedir. Çalışmada yalnızca İngilizce yayınlar incelenmiş olup, diğer dillerde yapılmış araştırmalar kapsam dışında bırakılmıştır. Araştırmada başlangıç yılına yönelik bir sınırlama getirilmemekle birlikte, 2024 yılı sonuna kadar yayımlanmış çalışmalar değerlendirmeye alınmıştır. Makale dışındaki bildiriler, kitap bölümleri, mektuplar ve benzeri yayın türleri ise kapsam dışında tutulmuştur.

BÖLÜM 1. GENEL BİLGİLER

1.1. Atriyal Fibrilasyon Hastalığı

Atriyal fibrilasyon (AF), kardiyovasküler kaynaklı ritim bozuklukları arasında en sık rastlanan durumdur (Patel vd., 2011; Özyurtlu ve Bayturan, 2022). Toplumda yaşam boyu görülme riski %25 civarındadır ve kalp yetmezliği, inme ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlarla ilişkilidir (Lloyd vd., 2024). Daha açık bir ifade ile AF, kalp fonksiyonlarını olumsuz etkileyen ve felç riskini anlamlı ölçüde artıran bir supraventriküler aritmidir.¹ Özellikle yaşla birlikte görülme sıklığı artmakta olup, en yaygın aritmi türüdür (Gutierrez ve Blanchard, 2016).

AF'nin artan insidans ve prevalansı; yaşlanan nüfus, yapısal kalp hastalıkları, hipertansiyon, diyabet ve tiroid hastalıkları gibi birçok klinik faktörle ilişkilidir (Sheikh, 2016). Bu durum, AF'yi hem önemli bir morbidite hem de mortalite nedeni haline getirmektedir (Benjamin vd., 1998).

Yoğun bakım ünitelerinde AF, en sık karşılaşılan aritmilerden biridir. Başlangıçta daha çok, kritik hastalık riski taşıyan kronik rahatsızlıklara sahip yaşlı bireylerde yaygın olarak görülmekle birlikte, akut dönemde gelişen AF olgularında; atriyal yeniden şekillenmenin hızlanması ve aritmojenik tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkabilmektedir. Atriyal sistolün ani kaybı ve hızlı ventriküler yanıt, kalp debisinde azalmaya ve hemodinamik bozulmaya neden olur. Bu nedenle, yeni başlangıçlı AF, yalnızca hastalığın şiddetini yansıtan bir belirteç değil; aynı zamanda organ işlev bozuklukları gibi kötü prognoz göstergelerine doğrudan katkı sağlayan bir faktördür (Bosch ve Walkey, 2018).

AF, özellikle yaşlı bireylerde yaygın olarak görülen bir kardiyak aritmidir. Ancak günümüzde 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde de prevalansı %2–4 arasında değişmektedir (Velibey, 2022) ve genel popülasyonun %1'inden fazlasını etkilediği bildirilmektedir (Site, 2006). Türkiye'de yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının verilerine göre AF prevalansı %1,25 düzeyindedir (Onat vd., 2017). Bu oran, yaş ilerledikçe anlamlı şekilde artmakta olup, 85 yaş ve üzerindeki bireylerde yaklaşık %20'ye ulaşmaktadır (Azahar vd., 2022; Heeringa vd., 2006). Yaşlanan nüfusla birlikte AF insidansında da artış beklenmektedir (Loo, 2017). Bu

¹ Aritmi, kalbin ritmik çalışmasındaki bozulma sonucunda meydana gelen hastalıkların genel ismidir.

nedenle önümüzdeki 50 yıl içinde AF prevalansının en az iki katına çıkacağı öngörülmektedir (Guo vd., 2015). Nitekim ABD’de önümüzdeki 20 yıl, Avrupa’da ise 30 yıl içinde prevalansın iki katına çıkması ve 2030 yılına kadar sırasıyla 12 ve 14 milyondan fazla kişiyi etkilemesi beklenmektedir (Loo, 2017). Tüm bu veriler, AF’nin yaşlanan toplumlarda giderek büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline geleceğini göstermektedir (Guo vd., 2015; Heeringa vd., 2006).

AF, heterojen ve ilerleyici bir hastalıktır. Genellikle başka sistemik hastalıklarla birlikte seyreder. Her ne kadar tedavi hedeflerine ilişkin tam bir görüş birliği bulunmasa da temel amaç kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır. Bu da tromboembolik² olayların önlenmesi, semptomların hafifletilerek yaşam kalitesinin artırılması, hastane yatışlarının azaltılması ve toplam mortalitenin düşürülmesi ile mümkündür (Karacaglar vd., 2012).

1.2. Antikoagülan İlaçlar

Tromboembolik hastalıklar, yüksek gelirli ülkelerde önde gelen ölüm ve sakatlık nedenlerinden biri olup, bu hastalıkların insidansı orta ve düşük gelirli ülkelerde de giderek artmaktadır. Arteriyel trombüsler³ yüksek kesme hızlarının bulunduğu vasküler yaralanma bölgelerinde oluşur ve miyokard enfarktüsü ile inme gibi olaylardan sorumludur. Öte yandan, venöz trombüsler⁴ derin ven trombozu⁵ ve pulmoner emboli⁶ gibi venöz tromboemboli⁷ olaylarına yol açar. Tromboembolik hastalıkların küresel sağlık üzerindeki yükü dikkate alındığında, sigara kullanımı, hipertansiyon, abdominal obezite, fiziksel hareketsizlik ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları gibi değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri aracılığıyla birincil koruma, toplum düzeyinde en öncelikli hedef haline gelmiştir. Bu yaşam tarzı müdahalelerinin olumlu etkilerine rağmen, birçok birey hâlâ tromboemboliye bağlı klinik belirtiler geliştirmekte ve bu durum, morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla önleyici ve tedavi edici

² Tromboembolizm, bir kan pıhtısının orijinal bölgesinden koparak kan dolaşımına geçerek bir kan damarını tıkaması, doku iskemisine ve organ hasarına neden olması durumudur.

³ Trombosit açısından zengin ve fibrin açısından fakir olan, genellikle "beyaz pıhtılar" olarak adlandırılan yapılar.

⁴ Fibrin ve kırmızı kan hücresi açısından zengin, trombositten fakir ve "kırmızı pıhtılar" olarak bilinen yapılar.

⁵ Bir toplardamar (ven) içinde kan pıhtısı oluşması durumudur.

⁶ Genellikle venöz tromboembolizm sonucu gelişen, akciğer arterlerinin bir embolus ile ani tıkanması durumudur.

⁷ Venöz sistemde oluşan trombusun (kan pıhtısı) damar lümenini tıkaması (tromboz) ve bu pıhtının koparak başka bir venöz yatağı tıkaması (emboli) ile karakterize klinik tablodur.

farmakolojik yaklaşımları gerekli kılmaktadır. Kanın aşırı pıhtılaşma eğilimi (hiperkoagülabilité), trombogenez sürecinde kritik bir rol oynadığından, antikoagülan⁸ ajanlar bu hastalıkların tedavisinde temel terapötik araçlar olarak öne çıkmaktadır (Mannucci ve Franchini, 2011).

Heparinler (önce fraksiyone olmayan heparin ardından düşük moleküler ağırlıklı heparinler ile vitamin K antagonistleri -VKA: varfarin, fenprokumon, asenokumarol) onlarca yıldır tromboemboli tedavisi ve profilaksisinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır. Bununla birlikte, son 15 yıl içerisinde antikoagülanlara olan ilgi belirgin biçimde artmıştır. Bu artış hem prelinik hem de klinik geliştirme aşamalarındaki ilaç sayısındaki yükselişe ve günümüzde kullanımda olan geniş spektrumlu antikoagülan yelpazesine yansımaktadır.

K vitamini, 1929 yılında sterol metabolizması üzerine yapılan deneyler sırasında tesadüfen keşfedilmiş ve kısa sürede kan pıhtılaşmasıyla ilişkilendirilmiştir. Takip eden yıllarda başlıca K vitamini türleri olan filokinon ve menakinon izole edilerek kimyasal yapıları tam olarak tanımlanmıştır. 1940'lı yılların başında ilk K vitamini antagonistleri geliştirilmiş ve bunların en bilinen türevi olan varfarin kristalize edilerek farmasötik alanda kullanıma sunulmuştur. Varfarin, günümüzde hâlâ klinik uygulamalarda yaygın biçimde kullanılmaktadır (Ferland, 2012). Varfarin gibi K vitamini antagonistleri suda yüksek oranda çözünür özellikleri sayesinde gastrointestinal sistemden yüksek biyoyararlanımla emilir. Sonrasında, sitokrom P450 enzim sistemine ait karaciğer enzimleri aracılığıyla oksidatif metabolizma yoluyla sistemik dolaşımdan elimine edilirler (Gallego vd., 2014).

1.2.1. Oral Antikoagülan İlaçlar

Yakın zamana kadar, K vitamini antagonistleri mevcut olan tek oral antikoagülan ajanlardı. Ancak bu ilaçların birtakım sınırlılıkları bulunmaktaydı. Özellikle etki başlangıcının gecikmeli olması, gıda ve ilaçlarla önemli etkileşimlere açık olmaları ve farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerinin bireyler arasında değişkenlik göstermesi, klinik kullanımda zorluklar yaratmaktaydı (Uchiyama vd., 2012). Bu nedenle, VKA tedavisi alan hastalarda Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) değerinin terapötik aralıkta tutulabilmesi için düzenli laboratuvar izlemi ve doz ayarlamaları zorunlu hale

⁸ Kanın pıhtılaşmasını önleyen veya var olan pıhtının büyümesini engelleyen ilaçlara verilen isimdir.

gelmiştir (Bauer, 2011). AF'nin standart tedavisi, kalp atım hızını ve/veya ritmini kontrol altına almayı hedefleyen antiaritmik ajanların yanı sıra, felç riskini azaltmaya yönelik antitrombotik ilaçları içermektedir. Bu amaçla aspirin veya varfarin gibi antikoagülanlar kullanılmaktadır. AF'ye bağlı inme riski ise hastanın bireysel risk faktörleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmektedir. Bu risk faktörleri arasında geçirilmiş geçici iskemik atak veya inme öyküsü, hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği ve ileri yaş yer almaktadır. Kumarin⁹ türevlerinden olan asenokumarol, fenprokumon ve varfarin, en sık kullanılan oral antikoagülanlar arasında yer almaktadır. Bu ajanların vitamin K üzerindeki farmakodinamik etkileri açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Hanslik ve Prinseau, 2004).

1.2.1.1. Varfarin

AF hastalarında iskemik inme riskini azaltmak amacıyla kullanılan varfarin, bir K vitamini antagonistidir (Başaran vd., 2014; You, 2014). Bu ilaç, yarım yüzyılı aşkın bir süredir AF'ye bağlı tromboembolik komplikasyonların önlenmesinde temel antikoagülan tedavi seçeneği olmuştur (Zhou vd., 2022). AF, en yaygın anormal kalp ritim bozukluklarından biri olup serebral iskeminin başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir. AF'ye bağlı inme riski, başta ileri yaş olmak üzere hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği, diyabet, vasküler hastalıklar ve geçirilmiş inme veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü gibi vasküler risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Bu risk faktörlerine sahip olan AF hastalarının geleneksel tedavisi, uzun yıllar boyunca varfarin temelli antikoagülan tedaviye dayanmıştır (Testai ve Aiyagari, 2011). Varfarin, kamu sağlık sektöründe düzenli olarak reçete edilen, ucuz ve yaygın kullanımı olan bir ilaçtır (Laäs ve Naido, 2018a). AF'si olan ve inme riski taşıyan hastalarda, anlamlı düzeyde artmış inme riskinin tedavisi ve önlenmesinde oldukça etkilidir (Hart ve Halperin, 1999). Bu nedenle, AF'li bireylerde inme riskini azaltmak amacıyla varfarin kullanımı önerilmektedir (Fuster vd., 2006).

Birçok büyük ölçekli randomize klinik çalışmadan elde edilen güçlü kanıtlar, K vitamini antagonistlerinin (örneğin varfarin) hem primer hem de sekonder inme profilaksisinde etkili olduğunu göstermektedir. Varfarin tedavisi, INR 2,0 ila 3,0 arasında olacak şekilde ayarlandığında, kontrol gruplarına kıyasla iskemik inme riskinde %64 oranında göreceli

⁹ K vitamini ile ilişkili pıhtılaşma faktörlerinin sentezini inhibe ederek antikoagülan etki gösteren oral antikoagülanlardır.

risk azalması sağlamaktadır (%95 güven aralığı: %49–%74). Bu, birincil korunmada yıllık yaklaşık %2,7'lik ve ikincil korunmada %8,4'lük mutlak risk azalmasına karşılık gelmektedir. Aspirinle karşılaştırıldığında, varfarin inme riskini %39 oranında azaltmaktadır (%95 Güven Aralığı: %6–%35) (Testai ve Aiyagari, 2011).

Varfarin, felçlerin önlenmesinde etkinliğine karşın, klinik pratikte kullanımı zordur. K vitamini antagonistleri, dar bir terapötik indekse sahiptir (Azahar vd., 2022) ve INR'nin terapötik aralıkta tutulabilmesi için düzenli laboratuvar izlemesi gerektirir (Holbrook vd., 2012). Ayrıca, çok sayıda gıda ve ilaçla etkileşime girme potansiyeli taşıması (Peacock vd., 2016; Testai ve Aiyagari, 2011) nedeniyle doz ayarlaması karmaşıktır. Bu zorluklar, varfarin kullanımını kısıtlamakta ve hastalar arasında ilaç bırakma oranlarını artırmaktadır (Birman-Deych vd., 2006). İlacın öngörülemeyen doz yanıtı, sık takip gerekliliği, gecikmeli etki başlangıcı ve tedavi sonlandırmasının zaman alması gibi farmakokinetik ve klinik dezavantajları da kullanımını daha da güçleştirmektedir (Stacy vd., 2016).

Varfarinin sınırlılıkları şu şekildedir (Ahmad ve Lip, 2012; Merli, 2005):

- Düzenli kliniğe gitmeyi gerektiren sık izleme
- Dar tedavi penceresi
- Etkinin yavaş başlaması ve sona ermesi (terapötik seviyelere ulaşmak için 3-6 gün gerekir)
- Uzun yarı ömür
- Çok sayıda ilaç ve diyet etkileşimi
- Varfarine karşı artan duyarlılık veya direnç kazandıran genetik polimorfizmler¹⁰ mevcuttur
- Doz ve metabolizmada bireyler arası değişkenliğe yol açan öngörülemeyen farmakodinamikler ve farmakokinetikler

Son yıllarda oral yoldan kullanılabilen, yiyeceklerle veya diğer ilaçlarla etkileşimi olmayan, yan etkisi az, sabit dozda verilebilen ve laboratuvar izlemi gerektirmeyen (Tekin, 2015) etkili, güvenli ve kullanımı kolay yeni antikoagülan ajanların kullanımına ihtiyaç duyulmuş ve bu ihtiyacı karşılayacak ilaçların klinik kullanımına geçilmiştir (Connolly vd., 2009; Peacock vd., 2016). Yakın zamana kadar AF hastalarının tedavi

¹⁰ Bir gen veya gen bölgesinde popülasyonun %1'inden fazlasında görülen kalıtsal varyasyonlardır.

seçenekleri çok sınırlıydı; tedavinin temel dayanağı K vitamini antagonistleri (VKA'lar) idi. Ancak, doğrudan etkili antikoagulanların (NOAK) piyasaya sürülmesiyle hastalara alternatif bir tedavi seçeneği sunulmuş ve bu yeni ilaçlar, klinik uygulamada giderek daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır (Laäs ve Naidoo, 2018b).

1.2.1.2. Aspirin

Aspirin (asetilsalisilik asit [ASA]) 75 ila 1.300 mg/gün arasında felten ikincil korunmada etkili bir ajandır. Aspirin, kan damarlarının içinde kanın pıhtılaşmasını önlemeye yardımcı olabilen bir antiplatelet¹¹ ajandır (Norton, 2002). ASA, AF'si olan ve varfarine kontrendikasyonu¹² olan hastalarda varfarine etkili bir alternatiftir. Ancak uygun bir çalışma yapılmışa kadar, düşük riskli asemptomatik yaşlı popülasyonda inmenin önlenmesi için ASA nerilmemektedir (Dyken, 1998). Aspirin tercihindeki yaşlılarda bu güvenlik kaygıları, bazı klinisyenlerin, etkinliğinin azalmasına rağmen, daha güvenli bir seçenek olduğuna inanarak varfarin yerine aspirin reçete etmesine yol açmıştır. Ayrıca, çok yeni veriler, aspirinin uzun vadede kansere bağlı ölüm riskini azaltma açısından ek faydalar sunabileceğini ve bu durumun, hastaların yanı sıra klinisyenleri de aspirin kullanımına yönlendirebileceğini ileri sürmektedir (Rothwell vd., 2011).

Aspirin tek başına tromboprofilaksi için birkaç nedenden dolayı önerilmez. Birincisi, venöz tromboembolizm (VTE) için antiplatelet ilaçların kullanımını destekleyen çalışmalar sınırlıdır. İkincisi, çok sayıda çalışma, aspirin tedavisinin fayda sağlamadığını veya daha düşük sonuçlar verdiğini bulmuştur (Merli, 2005). Ayrıca, aspirin tedavisi özellikle diğer ajanlarla birleştirildiğinde majör kanama riskini artırmaktadır (Hirsh, 2001). Tablo 1'de oral antikoagülan ilaçlar özetlenmiştir:

Tablo 1

Oral Antikoaglan (OAK) İlaçlar

Uygulama	Türü	Dozaj	Açıklama
Varfarin	Farmakolojik	Ameliyat günü veya sonrasında 5-10 mg başlanır; 2-3 INR elde etmek için ayarlanır	INR'nin izlenmesi gerekiyor
Aspirin	Farmakolojik	Genellikle 325 mg/gün	

Kaynak: Merli (2005)

¹¹ Trombositlerin birbirine yapışıp kan pıhtısı oluşturmasını önleyen ilaçlardır.

¹² Belirli bir tıbbi müdahalenin yapılmasının, hastanın sağlığı açısından ciddi risk oluşturduğu durumu ifade eder.

1.2.2. Yeni Nesil Antikoagülan İlaçlar

NOAK (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants) terimi, "Doğrudan Oral Antikoagülan" anlamına gelir ve bir grup yeni antikoagülan ilacı ifade eder. Antikoagülan, genellikle 'kan sulandırıcı' olarak adlandırılan, kan pıhtılarını tedavi eden veya önleyen bir ilaçtır. 50 yıldan fazla bir süredir varfarin hap formunda mevcut olan tek antikoagülandı, ancak artık NOAK'lar antikoagülan ilaç alması gereken hastalar için daha fazla seçenek sunmaktadır. Şu anda mevcut olan dört NOAK, dabigatran, rivaroksaban, apixaban ve edoxaban'dır. NOAK'lar doğrudandır çünkü kan pıhtılarını tedavi etmek veya önlemek için tek bir kan pıhtılaşma faktörünü bloke ederler (Eckman, 2016; Vazquez ve Rondina, 2015).

Son yıllarda nonvalvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda felci önlemek ve VTE¹³ tedavi etmek için dört adet K vitamini olmayan NOAK onaylanmıştır (Bentz, 2015). Son on yılda araştırma ve geliştirmeye yapılan hedefli yatırımlar, varfarine karşı uygulanabilir ve geliştirilmiş alternatif ajanlar ortaya çıkarmıştır (Bajorek, 2011).

Anti-Xa inhibitörlerinin yeni antikoagülanları arasında yer alan ilaçlar dabigatran, rivaroksaban, apixaban ve edoxabandır (Yamashita, 2011). Tablo 2’de FDA onaylı NOAK ilaçların marka adı, kullanıldığı endikasyonlar ve başlıca yan etkileri görülmektedir.

Tablo 2

Mevcut FDA Onaylı NOAK İlaçları

Genel isim	Marka adı	Kullanım endikasyonları ve alınma sıklığı	Başlıca yan etkiler
Dabigatran	Pradaxa	1. Atriyal fibrilasyonun neden olduğu felci önlemek için (günde iki kez) 2. Bacak veya akciğerdeki kan pıhtısını tedavi etmek için (günde iki kez) 3. Kalça protezi ameliyatından sonra kan pıhtılarını önlemek için (günde bir kez)	Kanama, mide rahatsızlığı
Rivaroksaban	Xarelto	1. Atriyal fibrilasyonun neden olduğu felci önlemek için (günde bir kez) 2. Bacak veya akciğerdeki kan pıhtısını tedavi etmek için (3 hafta boyunca günde iki kez dozdan sonra günde bir kez) 3. Diz veya kalça protezi ameliyatından sonra kan pıhtılarını önlemek için (4. Koroner arter hastalığı veya periferik arter hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olay (kalp krizi veya felç gibi) riskini azaltmak için (aspirinle birlikte günde iki kez) 5. Tıbbi bir hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda kan pıhtılarını önlemek için	Kanama

¹³ Venöz tromboembolizm (VTE), bir damarda kan pıhtısı oluştuğunda oluşan bir durumdur.

Tablolar Devamı

Apixaban	Eliquis	1. Atriyal fibrilasyonun neden olduğu felci önlemek için (günde iki kez) 2. Bacak veya akciğerdeki kan pıhtısını tedavi etmek için (günde iki kez) 3. Diz veya kalça protezi ameliyatından sonra kan pıhtılarını önlemek için (günde iki kez)	Kanama
Edoxaban	Savaysa	1. Atriyal fibrilasyonun neden olduğu felci önlemek için (günde bir kez) 2. Bacak veya akciğerdeki kan pıhtısını tedavi etmek için (günde bir kez)	Kanama

Kaynak: NOAK, doğrudan oral antikoagülan; FDA, ABD Gıda ve İlaç Dairesi. (Vazquez, 2020).

Bazı hastalarda atriyal fibrilasyon varlığı, iskemik inme riskinin 4-5 kat artmasına yol açmaktadır. Bu riski azaltmanın yöntemlerinden biri, doksanlı yıllarda yapılan SPAF (Stroke Prevention in Atrial Fibrillation) çalışmalarında, oral antikoagülan tedavisinin (NOAK'lar; rivaroxaban, apixaban, dabigatran ve edoxaban) antiagregan tedaviye üstün olabileceği belirtilmiştir (Hard vd., 1999). Klinik araştırmalar ve bu araştırmaların nicel incelemeleri, K vitaminine bağımlı oral antikoagülanlarla tedavinin, AF hastalarında felç riskini %50'den fazla önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Ancak, ilgili hasta alt gruplarında oral antikoagülan kullanımı daha zahmetli ve komplikasyon olasılığı daha yüksek olduğundan, genel olarak aspirine karşı oral antikoagülanın göreceli etkinliğini ve güvenliğini belirlemek önemlidir (Van Walraven vd., 2002).

Son yıllarda, NOAK'lar, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve diğer vasküler olayları önlemede en etkili tedavi olarak kabul edilmiştir (Connolly vd., 2008). Randomize çalışmalardan yapılan bir meta-analiz, aspirin ile karşılaştırıldığında, oral antikoagülanların AF'li hastalarda tüm inme, iskemik inme ve kardiyovasküler olay riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bu olayların mutlak risk azalmaları, majör kanamadaki küçük ama istatistiksel olarak anlamlı artışlarla önemli ölçüde dengelenmemiştir. Bu hastalarda, genel inme veya kardiyovasküler olay riski, majör kanama riskinden önemli ölçüde daha yüksek çıkmıştır (Van Walraven, 2008). Oral faktör Xa inhibitörleri¹⁴ (rivaroksaban ve apixaban) ve doğrudan trombin inhibitörü (dabigatran) gibi yeni antikoagülanlar, geleneksel K vitamini antagonistlerine göre pratik avantajlar sunar. Ancak, bu ilaçların bireysel farmakokinetik ve diğer ajana özgü farklılıklarının anlaşılması, uygun tedavi adaylarını belirlemek ve etkili ve güvenli tedavi seçeneğini seçmek için esastır (DeWald ve Becker, 2014).

¹⁴ Faktör Xa inhibitörleri, kanın çok fazla pıhtılaşmasını önleyen ilaçlar.

Bu yeni ajanlar, hızlı etki başlangıcı, antikoagülasyon testlerinin sürekli izlenmesini gerektirmemesi, daha az ilaç-ilaç ve gıda-ilaç etkileşimi ve öngörülebilir farmakokinetik gibi birçok teorik avantaja sahiptir (Alalwan, 2017; Dogliotti, 2013; Tekin, 2015). NOAK'ların varfarine karşı uzun vadeli klinik ve maliyet etkililiği birçok çalışma tarafından değerlendirilmiş olsa da (Choi vd., 2022; Hanley ve Kowey, 2015; Hersi vd., 2019; Noviyani vd., 2020), tüm NOAK'ları karşılaştıran benzer çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle, hastaların yaşamları boyunca tedavilerin görece faydalarını değerlendirmek için daha önce yayınlanmış bir çerçeveye dayalı olarak bir maliyet etkililik modeli geliştirilmelidir (Zheng vd., 2014).

1.2.2.1.Dabigatran

Son yıllarda AF tedavisinde varfarin yerine kullanılabilen yeni oral antikoagülan ilaçlar, varfarin ile benzer antikoagülan etki gösterirken, daha az kanama riski ile öne çıkmıştır. Dabigatran (Pradaxa), bu yeni nesil oral antikoagülan ilaç grubunun öncüsüdür (Işık vd., 2023). Avrupa İlaç Ajansı tarafından 2008 yılında total kalça veya diz protezi geçirmiş yetişkinlerde venöz tromboembolizm profilaksisi için onaylanmıştır (Uchino ve Hernandez, 2012). Ayrıca, 19 Ekim 2010'da ABD Gıda ve İlaç İdaresi, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme ve kan pıhtılarının önlenmesi için dabigatran eteksilatı onaylamıştır. Bu onay, en düşük doz grubunda (günde iki kez 110 mg) tedavi edilen hastalarda varfarine kıyasla kanama oranlarını azaltmada dabigatran tedavisinin faydasını öne süren Uzun Süreli Antikoagülasyon Tedavisinin Randomize Değerlendirmesi (RE-LY) çalışmasının (Bovio vd., 2011; Connolly vd., 2009) yayınlanmasıyla ortaya çıkmıştır (Legrand vd., 2011). Nonvalvüler AF tanılı hastalarda inme ve sistemik embolizmin riskini azaltmak için kullanılmaktadır (Legrand vd., 2011).

Dabigatran eteksilat, terapötik antikoagülasyon için varfarine göre çeşitli avantajlar sergileyen yeni, oral, geri dönüşümlü ve doğrudan bir trombin inhibitörüdür. Dabigatranın öngörülebilir farmakokinetik profili ve minimal gıda ile ilaç etkileşimleri, sabit doz rejimine olanak tanır ve rutin laboratuvar izleme ihtiyacını ortadan kaldırmaktadır (Zeidan vd., 2012). Dabigatran eteksilat, bağırsak emilimini sağlayan asidik bir mikro ortam yaratan tartarik asit pelleti içeren oral bir ön ilaçtır. Bağırsak, plazma ve karaciğerdeki yaygın non-spesifik esterazlar tarafından hızla emilir ve tamamen aktif molekül olan dabigatran'a hidrolize edilir. Dabigatran, yiyecek ile veya yiyeceksiz alınabilir ve en yüksek seviyesi oral uygulamadan 2-3 saat sonra görülür. Baskın

eliminasyon yolu, yaklaşık %80'ini oluşturan renal atılımıdır. Ancak, dabigatran maruziyeti yaşlı kadınlarda, yaşlı erkeklere göre %20-30 daha yüksektir ve bu durum, kreatinin klirensi oranlarındaki cinsiyete bağlı farklılıkları yansıtır (Gallego vd., 2014; da Silva, 2014). Dabigatran ve diğer yeni oral antikoagülanlar, atriyal fibrilasyonu olan hastalarda felcin önlenmesinde önemli bir ilerlemeyi temsil etmektedir. Gerçekten de laboratuvar kontrolü gerektirmeden, K vitamini antagonistlerine bir alternatif oldukları gösterilmiştir. Dabigatran genellikle kanama dışında iyi tolere edilir ve en sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal etkilerdir (M. L. Blommel ve A. L. Blommel, 2011).

1.2.2.2. Rivaroksaban

Dabigatranın içerdiği tartarik asit nedeniyle, %10 oranında dispeptik şikayetlerin gelişmesi sonucunda (DeWald ve Becker, 2014) son yapılan çalışmalarda, akut koroner sendrom öyküsü olan hastalar için dabigatran ilk seçenek olarak düşünülmemektedir. (Kapoor, 2013; Potpara vd., 2014). İlaç kullanımında uyum sorunu yaşayan hastalarda, günlük tek doz kullanımı nedeniyle rivaroksaban tercih edilebilmektedir (Tekin, 2015).

AF'li hastalarda inme ve tromboembolik olayların önlenmesi için varfarine kıyasla daha güvenli ve daha yönetilebilir bir alternatif olarak bir dizi yeni antikoagülan ilaç geliştirilmiştir. Bu ilaçlardan biri olan rivaroksabanın etkililik çalışması, 2010 yılında faz III çalışmalarını tamamlamıştır (ROCKET AF: Atriyal Fibrilasyonda İnme ve Emboli Önleme Denemesi, K vitamini antagonizmasıyla karşılaştırıldığında günde bir kez oral rivaroksaban doğrudan faktör Xa inhibisyonu) ve FDA tarafından valvüler olmayan atriyal fibrilasyonu olan hastalarda inme profilaksisi için onaylanmıştır (Carag ve Arora, 2014).

Rivaroksaban, oral bir faktör Xa inhibitörü olan Xarelto, AF'li hastalarda felcin önlenmesine yönelik bir alternatif olarak da araştırılmıştır. Faktör Xa, trombin üretiminde hız sınırlayıcı adımdır. Rivaroksaban hızlı bir etki başlangıcına sahiptir ve rutin izlemeye gerek yoktur (Knapp ve Watson, 2011). Ayrıca, total diz veya kalça protezi ameliyatından sonra derin ven trombozu ve pulmoner emboli oluşumunun önlenmesi için etiketlenmiştir. Pıhtılaşma kademesinde yalnızca Xa faktörünü hedef alan rivaroksaban, K vitaminine bağlı tüm pıhtılaşma faktörlerini inhibe eden varfarinden (Coumadin) farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Bu nedenle, INR takibine ihtiyaç duymamaktadır (Erllich, 2012).

Rivaroksaban, günde tek doz alınan bir faktör Xa inhibitörü olarak K-vitamini olmayan antikoagülanlar arasında yer alır (Aslan, 2017). Rivaroksaban, yetişkin hastalarda çeşitli tromboembolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisi için onay almıştır.

Rivaroksabanın geleneksel antikoagülanlara göre birçok avantajı vardır. Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı veya etnik köken için doz ayarlaması gerektirmez ve öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamiklere sahip olduğu gösterildiğinden rutin pıhtılaşma izleme gereksinimi yoktur. Ayrıca, rivaroksabanın gıda ve ilaç etkileşimleri minimaldir. Uygulanması kolay ve öngörülebilir farmakokinetik ve farmakodinamik profillere sahip rivaroksaban gibi daha yeni oral antikoagülanların piyasaya sürülmesi, klinik pratikte hasta yönetimini basitleştirebilir ve geniş bir tromboembolik bozukluk yelpazesinde klinik sonuçları iyileştirebilir (Kreutz, 2014).

1.2.2.3. Apixaban

Apixaban, tromboembolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için klinik gelişimin son aşamasında olan, oral olarak biyolojik olarak temin edilebilen, oldukça seçici, doğrudan etkili ve geri dönüşümlü bir faktör Xa inhibitörüdür (Raghavan vd., 2009). Apixaban, rivaroksaban gibi, izlemeye ihtiyaç duymadan antikoagülasyon sağlayan bir oral faktör Xa inhibitörüdür (Harburger ve Aronow, 2012). Trombin¹⁵ ve tripsin¹⁶ için nispeten düşük bir afiniteye sahipken, insan faktör Xa'ya yüksek bir afiniteye¹⁷ sahiptir. Apixabanın bu yüksek afinitesi ve seçiciliği, önceki oral faktör Xa bileşiklerine kıyasla gelişmiş farmakolojik özellikler sunarak, daha etkili bir tedavi seçeneği ortaya koymaktadır (Pinto vd., 2007).

1.2.2.4. Edoxaban

Edoxaban, doğrudan oral antikoagülanlar sınıfında en son onaylanmış faktör Xa inhibitörüdür. Diğer NOAK'lar gibi, edoxaban da venöz tromboembolizmin tedavisi ve kapak dışı atriyal fibrilasyonu olan hastalarda felcin önlenmesi için FDA tarafından onaylanmıştır (McCormack, 2015). Edoxaban, varfarine göre daha az ilaç-ilac etkileşimi ve rutin laboratuvar takibi gereksinimi ile benzerlerine kıyasla birçok avantaj sunmaktadır

¹⁵ Trombin, karaciğerde sentezlenen bir protein olan protrombinden üretilir ve yara iyileşmesi ve kanamanın durdurulması için gereklidir.

¹⁶ Tripsin, ince bağırsağın ilk bölümünde bulunan ve uzun amino asit zincirlerini daha küçük parçalara keserek protein moleküllerinin sindirimini başlatan bir enzimdir.

¹⁷ Afinite, bir ilacın maksimum yanıt üretme yeteneği olarak tanımlanır. Başka bir ifade ile bir ilacın bir reseptöre bağlanma eğilimi veya gücüdür.

(Gibson ve Finks, 2017). NOAK'lar gibi Edoxaban, varfarinin değişken antikoagölasyon etkisi ve çoklu gıda ve ilaç etkileşimleriyle ilişkili sınırlamaları ortadan kaldırmaktadır (Dzeshka ve Lip, 2015).

Tablo 3'te yeni nesil antikoagöl ilaçların aksiyonları, dozajları ve klinik denemelerine ilişkin bilgiler yer almaktadır. Karşılaştırılan dört yeni nesil antikoagöl ilaç, etki mekanizmaları, dozaj rejimleri ve klinik çalışma temelleri açısından önemli farklılıklar göstermektedir. Dabigatran, tek başına trombin (faktör IIa) inhibitörü olarak bu sınıfta öne çıkarken, diğer üç ilaç (Apixaban, Edoxaban ve Rivaroksaban) faktör Xa inhibitörleri olarak benzer bir etki mekanizmasına sahiptir. Dozaj rejimleri açısından, Dabigatran ve Apixaban günde iki kez uygulanırken, Edoxaban ve Rivaroksaban günde bir kez uygulanmaktadır. Bu durum, hasta uyumu açısından önemli bir farktır; daha az sıklıkta doz kullanımı, genellikle daha yüksek tedaviye uyumla ilişkilendirilmektedir (Hwang vd., 2023; Smits vd., 2022). Bununla birlikte, günde iki doz uygulanan ilaçlar, bazı hastalarda daha stabil bir antikoagöl etki sağlayabilir.

Her ilacın etkinliği ve güvenliliği farklı faz 3 klinik çalışmalarda test edilmiştir. Bu çalışmalar, söz konusu ilaçların özellikle inme önleme ve kanama riski gibi sonuçlar üzerindeki etkilerini kıyaslamaya olanak tanımaktadır. Dabigatran, RE-LY çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu faz III çalışmada, dabigatranın warfarine karşı inme ve sistemik emboli riskini benzer veya daha düşük seviyelerde sağladığı, özellikle 150 mg dozda daha yüksek etkinlik gösterdiği bulunmuştur (Connolly vd., 2009). Apixaban, ARISTOTLE çalışmasında test edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre Apixaban, warfarine kıyasla hem inme riskini hem de büyük kanama riskini anlamlı şekilde azaltmıştır (Granger vd., 2011). Rivaroksaban, ROCKET AF çalışmasında değerlendirilmiştir. Bu faz III çalışmada rivaroksaban, etkinlik açısından warfarin ile benzer sonuçlar vermiş, özellikle beyin içi kanama açısından daha güvenli bulunmuştur (Patel vd., 2011). Edoxaban, ENGAGE AF-TIMI 48 çalışmasında test edilmiştir. Bu çalışmada Edoxaban, yüksek ve düşük doz seçenekleriyle warfarine göre benzer ya da daha iyi etkinlik ve daha düşük kanama riski sağlamıştır (Giugliano vd., 2013). Sonuç olarak, her bir antikoagöl ilacın etki mekanizması, dozaj şekli ve klinik kanıt düzeyi birbirinden farklıdır ve bu farklar, bireysel hasta özelliklerine göre tedavi seçiminde kritik rol oynar. Klinik etkinlik kadar, kullanım kolaylığı, hasta uyumu ve güvenlik profili de bu ilaçların sağlık teknolojisi değerlendirmelerinde dikkate alınması gereken unsurlardır.

Tablo 3

Nonvalvüler Atriyal Fibrilasyonlu Hastalarda Sistemik Emboli veya İnmenin Önlenmesi İçin Yeni Antikoagülan İlaçlar

İlaç	Aksiyon	Dozaj	Faz 3 Klinik Deneme
Dabigatran	Doğrudan trombin inhibitörü	150 mg günde iki kez; 110 mg günde iki kez	RE-LY
Apixaban	Aktifleştirilmiş faktör Xa inhibitörü	5 mg günde iki kez	ARISTOTLE, AVERROES
Edoxaban	Aktifleştirilmiş faktör Xa inhibitörü	60 mg günde bir kez 30 mg günde bir kez	ENGAGE-AF
Rivaroksaban	Aktifleştirilmiş faktör Xa inhibitörü	20 mg günde bir kez	ROCKET-AF

Kaynak: Heidbuchel vd. (2013)

Atriyal fibrilasyon hastalarında inme riski değerlendirmesi, uygun antitrombotik tedavinin seçimi açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle çeşitli kılavuzlar, inme risk faktörlerini puanlayarak veya kategorize ederek hasta gruplarına özel öneriler geliştirmiştir. CHADS2 skoru, en yaygın kullanılan ve kolay hesaplanabilir sistemlerden biridir. Bu sistemde konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, 75 yaş üzeri olmak ve diyabet her biri 1 puan, geçirilmiş inme veya TIA (geçici iskemik atak) ise 2 puan olarak değerlendirilir. Skor yükseldikçe inme riski artar ve 5–6 puana sahip hastalarda %18'e kadar çıkabilir. Bu durumda varfarin gibi güçlü antikoagülanların kullanımı önerilmektedir.

ACC/AHA/ESC kılavuzları, daha geniş bir bakış açısı sunarak risk faktörlerini yüksek, orta ve zayıf olarak ayırır. Önceki inme, TIA, sistemik emboli gibi yüksek risk faktörlerinin varlığında açıkça varfarin kullanımı önerilir. Orta risk grubunda ise varfarin veya aspirin tercihi yapılabilir. Bu yaklaşım, tedavi kararını bireyselleştirmeye olanak tanır.

NICE 2006 kılavuzları, yaş, hipertansiyon, diyabet gibi klasik risk faktörlerinin yanı sıra periferik vasküler hastalık, kapak hastalığı ve LV disfonksiyonu gibi ek faktörleri de dikkate alır. Bu kapsamlı yaklaşım, hastaları yüksek ve düşük riskli gruplara ayırarak yine antitrombotik ilaç seçimini yönlendirir. Yüksek riskli hastalarda varfarin, düşük risklilerde ise genellikle aspirin (75–300 mg) önerilmektedir.

Tablo 4*Atriyal Fibrilasyonda İnme Riskinin Tahmini İçin Risk Sınıflandırma Sistemleri*

Sistem	Risk Faktörleri	Olay Oranı ve Öneri
CHADS2	Konjestif kalp yetmezliği = 1 puan Hipertansiyon = 1 puan Yaş ≥75 yıl = 1 puan Diyabet = 1 puan Önceki inme veya TIA = 2 puan	Puan 0–1: 100 hasta yılı başına %1,9–2,8 Puan 2–4: %4,0–5,9 Puan 5–6: %12,5–18,2
ACC/AHA/ESC kılavuzları	Yüksek risk: Önceki inme, TIA veya sistemik emboli Mitral stenoz Protez kapak	Herhangi bir 1 yüksek riskli veya >1 orta riskli faktör: varfarin
	Orta risk: Yaş ≥75 Hipertansiyon Konjestif kalp yetmezliği Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%35	Herhangi 1 orta risk faktörü: varfarin veya aspirin
	Daha az doğrulanmış zayıf risk faktörleri: Kadın cinsiyeti 65–74 yaş Koroner arter hastalığı Tirotoksikoz	Risk faktörü yok: aspirin 81–325 mg
NICE kılavuzları (2006)	Yüksek risk: Önceki inme, TIA veya sistemik emboli Yaş ≥75 Hipertansiyon Diyabet Vasküler hastalık (koroner arter, periferik arter hastalığı) Kapak hastalığı Konjestif kalp yetmezliği Sol ventrikül disfonksiyonu	Yüksek risk: varfarin
	Düşük risk: Yaş ≤65 ve orta veya yüksek risk faktörü olmayanlar	Düşük risk: aspirin 75–300 mg

Not: ACC/AHA/ESC = Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği/Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin atriyal fibrilasyonlu hastaların yönetimine ilişkin yönergeleri;35 CHADS2 Puanlama Sistemi; 20 LV = sol ventrikül; NICE = Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü;21 TIA = geçici iskemik atak.

Kaynak: Savelieva ve Camm (2007).

1.3. Atrial Fibrilasyonda Oral Antikoagulan Yoğunluğunun İnme Şiddeti ve Mortalite Üzerine Etkisi

Atrial fibrilasyonlu hastalarda inme insidansı oral antikoagülasyonla büyük ölçüde azalır ve tam etki 2,0 veya üzeri INR değerlerinde görülür (Hylek vd. 2003). Kapakçık dışı atriyal fibrilasyon, muhtemelen atriyoembolik bir mekanizma ile istemik inme riskini beş kat artırır (Wolf, 1991) ve hasta tedavi olmadığında 30 günlük inme ölüm oranını %24'e çıkarır (Lin vd. 1996). Hylek'in yaptığı çalışmada inmenin şiddeti 30 günlük ölüm oranı incelendiğinde şiddetli inme geçiren hastaların %39'u taburcu olduktan sonraki 30 gün içinde ölmüştür. İnme geçiren AF'li hastalar, AF'si olmayan inmeli hastalara göre daha yüksek mortalite, morbidite, sakatlık ve daha uzun hastanede kalma riskine sahiptir (Hylek vd. 2003).

BÖLÜM 2. EKONOMİK DEĞERLENDİRME

Sağlık hizmetlerinde karar verirken, bir müdahalenin ekonomik kanıtlarını dikkate almak giderek daha önemli hale gelmektedir (Luhnen vd., 2018). Sağlık harcamalarının artmasıyla birlikte, sağlık hizmetlerinin maliyetinin ekonomik etkisinin değerlendirilmesi önem kazanmış ve bu durum, sağlık ekonomisi değerlendirme çalışmalarının artmasına yol açmıştır (Karekar ve Shetty, 2021).

Sağlık ekonomisi değerlendirmesi, ekonomik teorilerin, araçların ve kavramların sağlık hizmetlerine uygulanmasıdır. Sınırlı kaynaklar, artan talep ve genişleyen müdahale seçenekleri ortamında, ekonomik değerlendirme, farklı sağlık müdahalelerinin maliyet ve faydalarını ölçmek, değerlendirmek ve karşılaştırmak için bir çerçeve sunmaktadır (Atik vd., 2021). Ülkelerin sağlık sistemlerinde gerçekleştirdikleri reformlar yalnızca harcamaları kısıtlama amacını taşımamaktadır; aynı zamanda kaynakların daha etkin ve verimli kullanılmasını öngören çözümlere de yer verilmektedir. Mevcut kaynakların hangi hizmet alanlarına (tedavi ve koruyucu hizmetler), hangi yaş veya nüfus grubuna (65 yaş üzeri, kent, kırsal alan vb.) ve hangi hastalıkların tedavi edilmesine (sıtma, tüberküloz, HIV/AIDS, kanser vb.) yönelik olarak kullanılacağı, politika yapıcıları için temel değerlendirme konusu haline gelmiştir. Bu bağlamda, ekonomik değerlendirme yöntemleri, karar alma süreçlerinde en önemli araçlardan biridir (Çalışkan, 2009). Yeni tedavi ve teknolojilerin, hastaların sonuçlarında ölçülen iyileşmenin, bu iyileşmeyi sağlamanın maliyeti açısından kabul edilebilir sağlık hizmeti değeri ölçütleriyle uyumlu olduğunu göstermesi kritik öneme sahiptir. Sağlık ekonomisi alanı, özellikle ekonomik değerlendirme yöntemleri, sağlık hizmetlerinde bu değer değerlendirmesini kolaylaştırmaktadır (Hijazi vd., 2023).

Dünya genelinde sağlık bütçeleri üzerindeki artan baskı, kaynak tahsisinin verimli bir şekilde yapılmasını giderek daha önemli hale getirmektedir. Son yıllarda, özellikle çok sayıda yüksek maliyetli müdahalenin uygulamaya konması, sağlık sistemlerinin erişilebilirliği ve sürdürülebilirliği açısından büyük zorluklar yaratmaktadır (Luhnen, 2018). Artan sağlık harcamaları, birçok ülkede kaynakların optimizasyonuna dayalı sağlık politikalarının geliştirilmesine yol açmıştır. Giderek daha pahalı hale gelen teşhis ve tedavi stratejilerinin değerlendirilmesinde ekonomik parametrelerin dikkate alınması, genel sağlık politikalarında kritik bir konu olarak görülmektedir (Kamdem vd., 2015). Bu bağlamda, sağlık otoriteleri için yeni teknolojilere ilişkin fiyatlandırma ve geri ödeme

karar verme süreçlerinde ekonomik hususlar giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Anderson, 2010).

Ekonomik değerlendirme, yeni teknoloji ve sağlık müdahalelerinin değerlendirilmesinde politika yapıcılar ve sağlık uygulayıcılarına yardımcı olan, giderek daha popüler hale gelen bir araçtır. Tüm teknoloji seçimlerinin maliyet ve faydalarının dikkatlice değerlendirilmesi, kişilerin uygun maliyetli seçeneklerin en iyi karışımını seçmelerine rehberlik etmekte, böylece kaynak tahsis verimliliğini teşvik etmekte ve mevcut sınırlı kaynaklar dahilinde daha fazla değer elde edilmesini sağlamaktadır (Hanvoravongchai, 2008; McPake vd., 2008).

Ekonomik değerlendirmeler, kaynak kullanımı için alternatif seçeneklerin maliyetlerini, faydalarını veya sonuçlarını karşılaştırmak için mevcut kanıtlara dayalı olarak organize bir şekilde yapılmasına olanak tanıyan bir çerçeve sunmaktadır (Drummond vd., 2015). Sağlık hizmetlerinde karar almada ekonomik değerlendirmenin kullanımı, son yıllarda iki ana faktör üzerine yoğunlaşmıştır. Birincisi, sağlık hizmetleri bütçeleri üzerinde artan baskılar, değerlendirmelerin yalnızca klinik etkinlikten ibaret olmaktan çıkarak hem klinik etkinliği hem de maliyet etkililiğini incelemeye yönelmesine neden olmuştur. İkinci olarak, ekonomik değerlendirme sonuçlarının finansman, geri ödeme ve kapsam kararlarının ayrılmaz bir parçası olarak kullanılmasına olanak tanıyan, çeşitli yargı bölgelerinde karar alma süreçlerinin gelişmesi söz konusu olmuştur (Drummond vd., 2015).

2.1. Sağlık Teknolojilerinin Değerlendirilmesi

Teknoloji terimi, kökeni Yunanca "technologia" kelimesine dayanır. Bu kelime "techne" (zanaat) ve "logia" (söylem) köklerinden türetilmiştir. Teknoloji, makineler, donanımlar veya aletler gibi insanlığın kullanımına yönelik maddi nesnelerden oluşmakla birlikte, sistemler, organizasyon yöntemleri ve teknikler gibi daha geniş temaları da kapsamaktadır (Banta, 2009).

Teknoloji değerlendirmesi, teknoloji uygulamasının kısa ve uzun vadeli sonuçlarını (toplumsal, ekonomik, etik, yasal gibi) inceleyen bir politika araştırma biçimidir (Arnstein, 1977). Banta (2009), teknolojiyi genel olarak “belirli bir amaca uygulanan bilim veya bilgi” olarak tanımlamaktadır. Teknoloji değerlendirmesinin amacı, politika yapıcılara farklı politika alternatifleri hakkında bilgi sağlamaktır. Sağlık teknolojisi değerlendirmesi de bu alandan doğmuştur (Banta, 2009; Goodman, 1998).

Önemli teknolojik gelişmeler, klinik uzmanları genellikle yeni müdahaleleri uygulamak için hastane veya devlet yöneticilerine ekonomik bir durum bildirmeleri gereken bir noktaya getirmektedir. Örneğin, cerrahlar sıklıkla daha yüksek maliyetli, ancak daha yüksek etkinlik bildiren yeni cihazlarla karşılaşmaktadır. Bu durumda, cerrahlar karar vericilere verimli bir kaynak tahsisi yapabilmesi için eski ve yeni cihazlar arasındaki maliyet etkililiğini karşılaştırmak amacıyla ekonomik bir değerlendirme yapmak isteyebilir. Bu bağlamda, klinik sonuçların araştırma metodolojisini anlamının yanı sıra, yüksek kaliteli ekonomik araştırmaları eleştirel bir şekilde değerlendirebilmek ve gerçekleştirebilmek için klinik uzmanların ekonomik değerlendirme yöntemlerini iyi bir şekilde anlamaları büyük önem taşımaktadır (Rudmik ve Drummond, 2013).

Yıllar boyunca sağlık teknolojisinin çeşitli tanımları yapılmıştır. Sağlık teknolojisi, bir sağlık teknolojisinin yaşam döngüsünün farklı aşamalarındaki değerini belirlemek için açık yöntemler kullanan çok disiplinli bir süreç olarak tanımlanmaktadır (O'Rourke, 2020). Geleneksel olarak, sağlık teknolojisi, sağlık hizmetlerinin sağlığı iyileştirme veya kötü sağlığı önleme/erteleme yöntemleriyle ilgili yaygın olarak kullanılan bir terimdir (Culyer, 2005).

Ekonomik değerlendirme veya maliyet-etkililik analizi, sağlık teknolojisi değerlendirmesinin önemli yöntemlerinden biridir. Klasik olarak, maliyet-etkililik analizi, maliyetler ve sonuçlar açısından iki veya daha fazla müdahalenin karşılaştırmalı bir değerlendirmesi olarak tanımlanır (Gupta vd., 2020). Maliyet etkili bakımı belirlemek için, karar vericilerin alternatif tedavilerin maliyetleri ve klinik sonuçları hakkında yeterli bilgiye sahip olmaları gerekmektedir. Tıbbi teknolojilerin göreceli etkinliğini ve güvenliğini belirlemeyi amaçlayan çoğu araştırmacı, randomize kontrollü deneyi (RCT) uygulanabilir olduğunda en uygun çalışma tasarımı olarak görmektedir. Bazı araştırmacılar ise ekonomik verilerin toplanmasını ve ekonomik analizlerin klinik deneylerin yanına prospektif olarak eklenmesini önermektedir. Schoenbaum, bir araştırmacı grubu tarafından gerçekleştirilen klinik deneylerin, diğer araştırmacılar tarafından yapılan ekonomik analizlerin temelini oluşturduğunu, ancak maliyet verilerinin genellikle eksik olduğunu bildirmektedir (Adams, 1992).

AF tedavisinde, daha pahalı olan NOAK'ların kullanılması veya varfarin tedavisinin kalitesinin iyileştirilmesi için kaynak ayırma kararı hem klinik hem de bir dizi ekonomik analiz gerektiren bir süreçtir (You, 2014). Bu alanda yapılan her maliyet-etkililik

çalışması, maliyetleri kontrol etmek isteyenlere rehberlik sunduğu için, bu tür çalışmaların giderek artan şekilde yapılması, politika yapıcılar için büyük önem taşımaktadır (Torun, 2016).

2.2. Maliyet-Etkililik Analizi

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; McPake vd., 2013).

MEA, bir programın veya müdahalenin maliyetini ve etkinliğini kullanan ekonomik bir değerlendirme yöntemidir. Maliyetler para birimi cinsinden ölçülür ve sonuçlar sağlıkla ilgili terimlerle ifade edilir. Örneğin, tasarruf edilen yaşam yılı başına maliyeti tahmin etmek için MEA kullanılabilir. MEA, giderek daha fazla politika yapıcı karar analizlerinde kullanılmaktadır. Örneğin, birçok alternatif arasından hangi müdahalenin finanse edileceğine karar veren bir birim yöneticisi, alternatifleri karşılaştırmak için MEA'yı kullanabilir (Bernell, 2016).

MEA, alternatif politika seçeneklerinin maliyetlerini ve sonuçlarını karşılaştırmak için kullanılır. Ortaya çıkan her bir maliyet-etkinlik oranı, harcanan ek kaynak birimi başına kazanılan ek sağlığın büyüklüğünü temsil eder (Bertram vd., 2016). Sonuç birimlerinin yalnızca doğal birimlerle tanımlanıp ölçülebildiği durumlarda kullanılan yaklaşım, MEA'dır (McPake vd., 2008). Sonuçlar, kazanılan yaşam yılları, semptomsuz günler, önlenen komplikasyonlar veya teşhis edilen vakalar gibi bir dizi klinik son noktayı içerebilir. MEA'nın amacı, kısıtlı bir bütçe dahilinde çalışırken toplumsal sağlık faydalarını en üst düzeye çıkarmaktır (Rudmik ve Drummond, 2013).

Maliyet etkililik analizinde, maliyetler parasal birimler halinde ölçülmekte iken, etkililik kurtarılan hayat sayısı ya da kazanılan yaşam yılı gibi etki birimleri kullanılarak ifade edilmektedir. MEA, bir tıbbi müdahalenin diğerine göre ilave maliyetini ve ilave etkililiğini değerlendirmektedir (Mrazek ve Mossialos 2003). Maliyet etkililik analizi, alternatifle karşılaştırıldığında herhangi bir yeni sağlık müdahalesi veya tedavisinin başlatılmasıyla sağlık sonuçlarında elde edilen birim kazanç başına ne kadar ekstra harcamamız gerektiğine dair bilgi sağlar. Bu bilgi, herhangi bir yeni ilaca, teşhis testine

veya standart tedavi protokolünü belirlemeye yönelik karar vermek için çok önemlidir (Gupta vd., 2020).

2.3. Ekonomik Değerlendirme Aşamaları

2.3.1. Perspektifin Belirlenmesi

Bir analizde varsayılan perspektif (veya bakış açısı) oldukça önemlidir. Bir açıdan çekici görünmeyen bir program, diğer bakış açıları dikkate alındığında çok daha iyi görünebilir. Analitik perspektifler, bireysel hasta, spesifik kurum, spesifik hizmetler için hedef grup, Sağlık Bakanlığı bütçesi, hükümetin genel bütçe pozisyonu (Sağlık Bakanlığı ve diğer bakanlıklar) ve daha geniş ekonomi veya tüm perspektiflerden birini veya tümünü içerebilir (Drummond vd., 2015). Herhangi bir ekonomik değerlendirmenin önemli bir yönü, eldeki karar verme bağlamına uygun olan perspektif olarak bilinen şeyin dikkate alınmasıdır (Steigenberger vd., 2021). Hangi maliyetlerin ve sonuçların dikkate alınması gerektiği ve bunların nasıl ölçülüp değerlendirilmesi gerektiği, büyük ölçüde sağlık hizmetlerindeki birçok farklı karar verici türünden hangisinin ekonomik değerlendirmeyle bilgilendirilmesinin amaçlandığına bağlıdır (Drummond vd., 2015).

Ekonomik değerlendirme, birden fazla, heterojen karar vericiyi nasıl bilgilendirebileceğini ve ekonomik değerlendirme literatüründe eksik olan genel bir toplumsal perspektif için nasıl rehberlik sağlayabileceğini açıklamaktadır. (Walker vd., 2019). Perspektif teorik bir kavramdır. Bir maliyet etkililik analizi genellikle özel veya toplumsal perspektifi alır. Özel bir bakış açısı sağlayıcıya, hastaya veya ödeyiciye odaklanır. Örneğin, ilgilenilen perspektif hasta ise MEA, bireye yönelik maliyetlere odaklanacaktır. Odak noktası sigorta ise MEA, sigorta şirketine ait kaynakların ne kadar kullanıldığını bulmayı hedefleyecektir (Bernell, 2016). Maliyetlerin ölçüldüğü perspektif ise sağlık ekonomisi analizlerinin sonuçlarını etkiler. Örneğin, toplumsal bakış açısı, sigorta şirketi maliyetlerinin yanı sıra ücret kaybı, sakatlık ödemeleri, bakıcı maliyetleri ve üretkenlik değişikliğini içerir. Sağlık kaynaklarının sosyal refahı en üst düzeye çıkaracak şekilde tahsis edilmesine izin verdiği için genel olarak, analizde kullanılan perspektif toplumsal veya devlet perspektifidir, (Detsky, 1990). Bununla birlikte tüketilen hem tıbbi hem de tıbbi olmayan kaynakları kapsamak için "sağlık dışı sonuç" terimini kullanılmaktadır. Sağlık dışı sonuçlar arasında hasta zamanı, ulaşım maliyetleri, bakıcı zamanı, üretkenlik ve eğitim, ceza adaleti, barınma ve çevre üzerindeki diğer sağlık

dışı sektör etkileri yer almaktadır. Bu kategorizasyona dayanarak, analitik perspektiflerin tanımı aşağıdaki şekildedir (Kim vd., 2020):

Sağlık hizmeti ödeyicisi: Bu bakış açısı, yalnızca (genellikle üçüncü taraf) bir sağlık hizmeti ödeyicisi (örneğin Medicare/Medicaid, İngiliz ulusal sağlık hizmeti, bir sağlık bakım organizasyonu, vb.) tarafından katlanılan parasal maliyetleri (örneğin hastalık yönetimiyle ilişkili tedavi maliyetleri ve diğer sağlık hizmeti kaynak kullanımı) içerir.

Sağlık sektörü: Bu bakış açısı sağlık ödemesi yapanların bakış açısına benzerdir. Ancak maliyeti kimin karşıladığı önemli olmaksızın sağlık hizmetlerinin tüm parasal maliyetlerini hesaba katar. Sağlık sektörü ile sağlık ödemesi yapanların bakış açıları arasındaki temel fark, sağlık sektörü bakış açısının hastaların cebinden çıkan maliyetleri de içermesidir.

Sınırlı toplumsal: Bu bakış açısı, hasta zamanı, hasta nakli, ödenmemiş bakıcı zamanı ve üretkenlik kaybı dahil olmak üzere sağlık sektörü bakış açısıyla yakalananların ötesindeki maliyet bileşenlerini hesaba katar. Eğitim gibi sağlık sektörü dışındaki sektörleri etkileyen taşıma etkilerini hariç tutar.

Toplumsal: Toplumsal bakış açısı, sınırlı toplumsal bakış açısından daha geniştir. Diğer amaçlar için kullanılabilecek tüm kaynakları dahil ederek genel kamu çıkarını temsil eder. Analiz, çevre, eğitim veya adalet sistemi gibi bu diğer sektörlerden en az birini etkileyen maliyet etkilerini hesaba katar.

2.3.2. Maliyetlerin Belirlenmesi

Ekonomik değerlendirme süreçlerinde maliyet analizi, karar vericilerin sağlık teknolojilerinin ya da müdahalelerin kaynak kullanımı açısından etkinliğini değerlendirebilmeleri için temel bir aşamadır. Maliyetler doğrudan, dolaylı ve soyut maliyetler olmak üzere üç ana grupta incelenebilir. Doğrudan maliyetler, sağlık hizmetlerinin sunumunda kullanılan kaynakları (örneğin ilaç, tıbbi malzeme, sağlık personeli ücretleri) içerirken, dolaylı maliyetler üretim kaybı gibi ekonomik etkileri kapsar. Soyut maliyetler ise ağrı, acı ya da yaşam kalitesindeki düşüş gibi parasal karşılığı çok zor belirlenebilen unsurlardır (Drummond vd., 2015).

Bu aşamada, analizin bakış açısına göre (örneğin sağlık sistemi, toplum ya da hasta perspektifi) hangi maliyetlerin dahil edileceği belirlenir. Maliyetlerin ölçülmesinde birim hizmet kullanımı ve bu hizmetin birim fiyatı çarpılır. Bu bilgiler genellikle klinik kayıtlar,

sağlık sigortası verileri ya da literatürden elde edilir (Edejer vd., 2003). Maliyet verilerinin analize dahil edilmesinde maliyetlerin güncellenmesi, yerel para birimi ile ifade edilmesi ve gerektiğinde uluslararası karşılaştırmalar için döviz kuru ya da satın alma gücü paritesine (PPP) göre ayarlanması gerekmektedir. Ayrıca gelecekte oluşacak maliyetler için iskonto uygulanması da uzun vadeli analizlerde önemli bir adımdır (WHO, 2003).

Maliyet, bir şeyi üretmek için kullanılan kaynakların değeridir (Chletsos ve Saiti, 2019). Bir maliyet etkililik analizinin maliyet bileşeni aşağıdaki beş göreve ayrılabilir (Bernell, 2016):

1. Müdahalenin maliyetinin belirlenmesi: Maliyet verilerine ihtiyaç duyan kalemlerin bir listesini oluşturmak açık bir başlangıç noktasıdır. Örneğin kansere yönelik bir cerrahi müdahale, ameliyat öncesi testleri, doktor hizmetlerini, takip bakımını, ilaçları ve rehabilitasyonu içerebilir ve her birinin bir maliyeti vardır.
2. Maliyetlerin zamanlamasına göre ayarlama yapılması: Pek çok sağlık projesi ve programının uzun yıllara yayılan maliyetleri vardır, bu nedenle MEA'nın maliyetlerin zamanlamasını dikkate alması gerekir. Gelecekteki maliyetlerin değerini bugünkü para cinsinden hesaplamak için standart yöntemler kullanılmaktadır.
3. Önceki yıllarda toplanan verilere göre ayarlama yapılması: Maliyet verileri genellikle her yıl toplanmaz. Bu nedenle, mevcut en son maliyet verileri kullanılsa bile güncel olmayabilir. “Eski” veriler enflasyona göre yeniden düzenlenmelidir.
4. Masrafların maliyete dönüştürülmesi: Çoğu zaman gerçek maliyet verileri mevcut değildir. Özel hizmet sunucularının maliyet verilerini paylaşma zorunluluğu yoktur. Ancak ücret verileri (hizmetler için gerçekte ne kadar ücret aldıkları) genellikle mevcuttur. Ücret verileri hizmetlerin maliyetini tam olarak yansıtmayabilir. Sigorta şirketleri, ücretlendirilecek tutarı hizmet sunucularıyla görüşür ve bu tutar, hizmetin maliyeti de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. Ücret, maliyet-ücret oranı aracılığıyla maliyete dönüştürülebilir. Temel olarak bu oran, bildirilen masraflarla çarpıldığında maliyete eşit olan bir sayıdır.
5. Zaman maliyetinin hesaplanması: Bir hastanın tıbbi bakım almak için harcadığı zamanın değerine zaman maliyeti denir. Bu maliyet, hizmete veya tedaviye gidip gelirken harcanan sürenin yanı sıra bekleme süresini de içerebilir. Bakıcının zaman maliyeti de

(örneğin seyahat, bekleme, hastaya bakım) bu hesaplamaya dahil edilebilir. Hastanın ve bakıcının ücretleri, zaman maliyetini tahmin etmek için iyi bir temel sağlar.

2.3.3. İlave Maliyet Etkililik Oranı ve Maliyet Etkililik Eşiğinin Belirlenmesi

Maliyet etkililik analizi, görüş seviyesi gibi "doğal bir birim" ile karakterize edilen somut bir son nokta için harcanan kaynakları (yani maliyeti) ölçer. Diğer son noktalar arasında kazanılan iyi görüş yılları, kazanılan yaşam yılları, tanı başına maliyet veya önlenen engellilik yer alır (Atik vd., 2021). "Doğal birimler" aynı zamanda hastalığa özgü, klinik açıdan anlamlı son noktalar olarak da ifade edilebilir (Hijazi vd., 2023). Müdahalenin artan maliyeti (yani mevcut müdahalenin üzerindeki ek maliyet), artan faydaya (yani mevcut program ile önerilen program arasındaki etkililik farkı) bölünür. Bu, bir etkinlik birimi elde etmek için harcanması gereken ek kaynakları temsil eden artımlı maliyet etkililik oranını (ICER) sağlar. Maliyet etkililik analizinin sonuçları, ölçülen somut son noktadaki kazanç başına parasal değer olarak ifade edilir (Atik vd., 2021). Artımlı Maliyet Etkililik Oranı, maliyet etkililik karşılaştırmaları, artan maliyetleri ve etkileri, yani bir programın sağladığı ek faydaya kıyasla getirdiği ek maliyeti karşılaştırmalıdır. Bu, yeni müdahalenin artan maliyetinin etkinlikteki artan değişime bölünmesiyle hesaplanan "Artan Maliyet-Etkinlik Oranı" olarak ifade edilmektedir (Bernell, 2016; Rudmik ve Drummond, 2013; (Hijazi vd., 2023).

$$ICER = \frac{Maliyet A - Maliyet B}{Etki A - Etki B} \quad (2.1)$$

Ekonomik değerlendirmenin sonucunu sunmanın en yaygın formatı, statükodan (hiçbir şey yapma seçeneği) daha iyi ama daha pahalı seçeneklere doğru hareketlerin ICER'leri göstermektir. Bir seçeneğin diğerinden daha maliyetli olduğu ve daha az sonuç verdiği durumlarda, o seçeneğin baskın olduğu söylenir. (McPake, 2008).

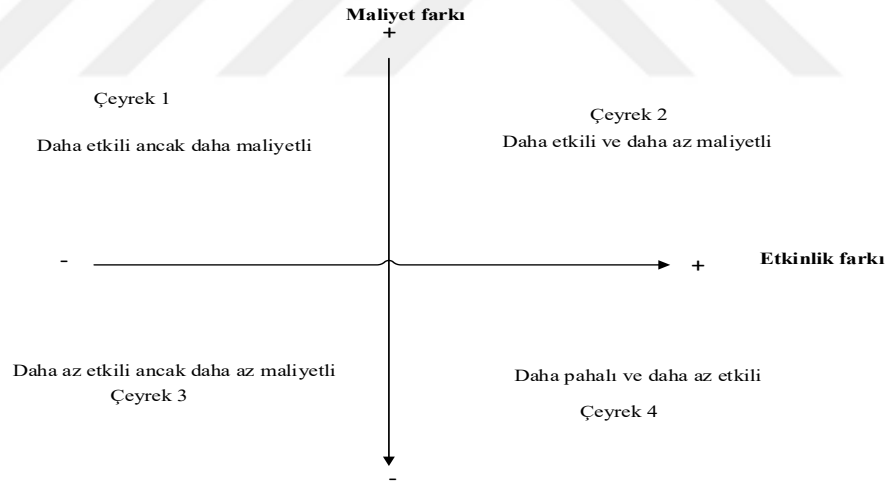
Politika yapıcılarının uygun maliyetli olmayan bir ICER ile bir müdahaleyi kabul etmeyi seçebilecekleri durumlar şunları içerir (Rudmik ve Drummond, 2013):

- Yeterli bir alternatifin olmaması,
- Durumun ciddiyeti (örneğin, ciddi yaşamı tehdit eden durumları tedavi eden müdahaleleri destekleme eğilimi),
- Hasta açısından karşılanabilirlik,
- Önceden tanımlanmış etik hedefler.

Maliyet etkililik düzlemi, maliyet etkililik sonuçlarını sunmanın yaygın bir yöntemidir (Bernell, 2016; Rudmik ve Drummond, 2013). Şekil 1’de maliyet etkililik düzlemi görülmektedir. 4 maliyet etkililik düzleminde, kadran II veya IV’e giren müdahalelerin "baskın" kabul edildiğini ve (II) daha etkili ve daha az maliyetli veya (IV) daha pahalı ve daha az etkili oldukları için ICER’lerin hesaplanmasına gerek olmadığını göstermektedir. Çeyrek II’ye giren müdahaleler tipik olarak her zaman kabul edilirken, Çeyrek IV’e girenler tipik olarak reddedilir. I. kadranda müdahaleler daha etkili ancak daha maliyetli ve III. kadranda müdahaleler daha az etkili ancak daha az maliyetli olduğundan, ICER’lerin hesaplanması ve karşılaştırılması gerekir. İki müdahale arasındaki ICER hesaplandıktan sonra, en uygun maliyetli müdahaleyi (I ve III’e giren) kabul etme kararı genellikle politika yapıcıların kabul edeceği maksimum ICER’e bağlıdır. Politika yapıcılar için ödeme istekliliği eşiği, sağlık hizmetleri hedeflerine ve bütçelerine bağlı olarak değişecektir.

Şekil 1

Maliyet Etkililik Düzlemi



Kaynak: Bernell (2016); Rudmik ve Drummond (2013)

Anlamlı bir karşılaştırma için, bir hizmetin veya programın diğerine yüklediği ilave maliyetlerin, ilave etki ve sağladığı ilave yarar ya da faydalar ile karşılaştırılması gerekmektedir (Drummond vd., 2015). Bir müdahalenin ICER’ı hesaplandığında (veya en azından ICER’nin olası dağılımı), üzerinde müdahalelerin maliyet etkili olarak kabul edildiği bir eşik seviyesi ile (tavan oranı) karşılaştırmak mümkündür. Maliyet etkililiğinin eşik değeri, sağlığa harcanacak kaynakların sosyal olarak kabul edilen fırsat maliyetini temsil etmelidir. Bir müdahalenin maliyet etkili olup olmadığını ortaya koyacak

kanıtlarda belirsizlik olması durumunda tüm kanıtların karar vericilere tüm olası senaryoları değerlendirebilmesine olanak tanıyacak şekilde sunulması gereklidir. Bu tür durumlarda en yaygın kullanılan yaklaşım, bir müdahalenin farklı maliyet-etkililik eşikleri için maliyet etkili kabul edilebilirlik eğrilerini türetmektir (McPake, 2008).

Maliyet etkililik eşiği bir karar verici tarafından kabul edilebilir maksimum ilave maliyet-etkinlik oranıdır (Culyer, 2005). Maliyet etkililik eşiği, ek maliyetler getiren bir alternatifin uygulanmasını karşılayabilmek için nelerden vazgeçilmesi beklendiğini temsil etmektedir (Drummond vd., 2015). Yeni bir tedavi yöntemini benimsemenin ve artan bir maliyet ödemenin mantıklı olup olmadığı önceden tanımlanmış bir ödeme istekliliği (WTP) eşiğinin bağlamı ve sınırları içinde belirlenir (Petrou, 2021). Bir maliyet-etkinlik eşiği genellikle, nispeten iyi görünen veya paranın karşılığını çok iyi veren müdahalelerin tanımlanabileceği şekilde belirlenir. Birkaç tür eşik vardır. Sağlıkla ilgili analizlerde ödeme istekliliği eşiği, sağlık hizmeti tüketicisinin sağlık yardımı için ne kadar ödemeye hazır olabileceğine dair bir tahmindir. Kaynak tahsisini hesaba katan arz yönlü eşikler de vardır. Bir sigorta şirketinin veya başka bir sağlayıcının mevcut bütçesinin bir kısmını yeni bir müdahaleye harcaması ve dolayısıyla eski müdahalelere ayırdığı finansmanı azaltmak zorunda kalması nedeniyle sağlıkla ilgili tahminlerden vazgeçilmesi bu durumun tipik örneğidir (Bertram, 2016).

2.3.4. İndirgeme Etkinliği

Ekonomik değerlendirmeler sırasında, zaman tercihinin etkisi nedeniyle gelecekteki maliyetler genellikle iskonto edilir. Zaman tercihi, bugünkü bir doların gelecekteki bir dolardan daha değerli olması nedeniyle maliyetlerin bugün yerine gelecekte tahakkuk etme avantajını ifade eder. Maliyetler için pozitif bir zaman tercihi oranı, öncelikle zaman içinde pozitif ekonomik büyümenin tutarlı bir şekilde gösterilmesi nedeniyle mevcuttur. Bu nedenle, ekonomik değerlendirmeler sırasında, bugün oluşan maliyetlerle karşılaştırıldığında daha düşük maliyeti doğru bir şekilde yansıtmak için gelecekteki tüm maliyetlerin iskonto edilmesi gerekir (Rudmik ve Drummond, 2013).

2.3.5. Duyarlılık Analizi

Duyarlılık analizi, temel durum sonuçları olarak adlandırılan bu tür modellerden beklenen sonuçlar, genellikle girdilerin (olasılıklar, faydalar ve maliyetler dahil) ortalama tahminlerinden elde edilir. Sonuçların sağlamlığını incelemek için duyarlılık analizi

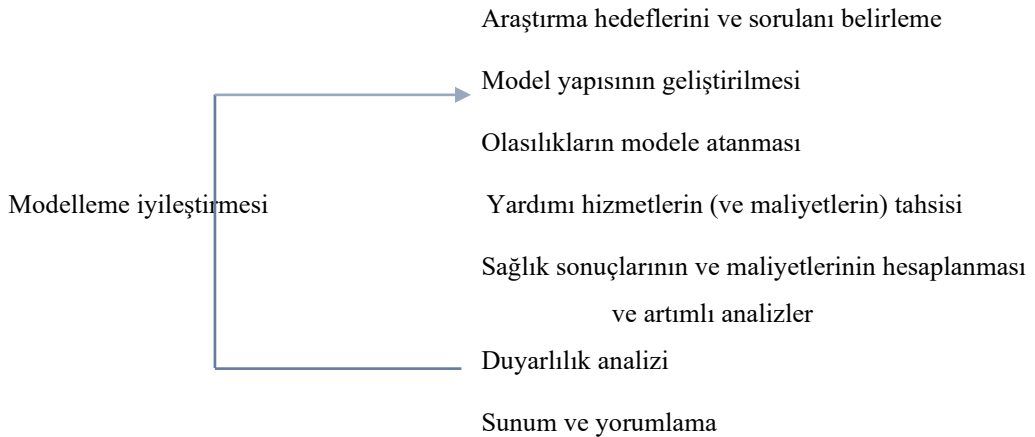
yapılır. Sonucun bir değişkene duyarlı olması durumunda, sonuçlara etkisinin büyüklüğü araştırılır ve gerekiyorsa model yapısının uygunluğuna ilişkin tahminlerde revizyonlar yapılır (Sun ve Faunce, 2008).

Veri belirsizliğini ele almanın en yaygın yöntemi, ekonomik değerlendirme sonuçlarının hem maliyet hem de etkinlik için anahtar değişkenleri değiştirdikten sonra incelendiği duyarlılık analizidir. (Rudmik ve Drummond, 2013). Duyarlılık analizi, karar ağacındaki değerlerin yerine farklı ancak makul değerleri koyar. Küçük veri değişikliklerinin sonuçlar üzerindeki etkilerini ölçmek her zaman faydalıdır (Lee, 2022).

Ekonomik değerlendirmelerde modelleme uygulamasının ortak bir yolu bulunmaktadır (Şekil 2). Araştırma sorusuna ilişkin olarak hem sağlık sonuçlarının hem de maliyet verilerinin eklendiği model yapısı geliştirilip doğrulanır, beklenen maliyetler ve sağlık sonuçları hesaplanır, sonuçların sağlamlığı incelenir ve sonuçların etkileri yorumlanır. Hedeflerin belirlenmesi ve model yapısının geliştirilmesi Araştırma hedefleri modellemenin başlangıcında özel olarak tanımlanır ve ardından araştırma sorusu geliştirilir. Araştırma sorusu rakip müdahaleleri, hedef kitleyi ve sonuç ölçütlerini açıkça belirtmelidir. Çalışmanın perspektifi ve takibin uzunluğu da özel olarak tanımlanmalıdır. Modelin yapısı, hastalığın ilerlemesinin doğası, sonuçların gerekli kesinliği ve kullanıcının bakış açısının anlaşılması temel alınarak geliştirilmiştir. Ancak verilerin kısıtlı olması nedeniyle model yapısı geliştirilirken bazı tavizlerin verilmesi gerekir. Model, hastalığın ilerlemesini simüle etmeye yönelik bir süreç olduğundan, model yapısının kalite kriterlerini karşılayacak şekilde doğrulanması son derece önemlidir (Sun ve Faunce, 2008).

Şekil 2

Karar Analitik Modeli Geliştirmeye Yönelik Akış Şeması



Kaynak: Sun ve Faunce (2008)

MEA maliyet verilerine, olasılıklara ve yaşam kalitesi verilerine dayanır. MEA'yı yürütenlerin ellerindeki verileri kullanması gerekse de MEA sonuçlarının verilerdeki değişikliklere ve analitik varsayımlardaki değişikliklere ne kadar duyarlı olduğunu da bilmeleri gerekir (Bernell, 2016). Değişkenlik hizmetlerin konumuyla ilgili olabileceğinden ortalama maliyetleri ve ortalama etrafındaki güven aralıklarını hesaplamak mümkün olduğunda bunu yapmak çoğu zaman imkansızdır. Bu koşullar altında maliyetlerdeki değişimin sonuçlarının araştırılması istenir. Bu en iyi duyarlılık analiziyle yapılır. Duyarlılık analizinin kullanılabileceği iki yol vardır. İlk olarak, bunun analiz sonuçlarını etkileyip etkilemeyeceğini görmek için bir dizi makul varsayım test edilebilir ($\pm$ yüzde 15 gibi). Makul çeşitlilik düzeylerini yargılamak için bir temel varsa bu uygundur. Diğer bir alternatif ise diğer uçtan başlayıp şu soruyu sormaktır: 'Sonuçları değiştirmek için maliyette ne büyüklükte bir değişiklik gerekli olacaktır?' Maliyetteki oldukça büyük değişikliklere rağmen sonuç aynı kalıyorsa, bu, sonuçların sağlam olarak kabul edilmesi için bir gerekçe olabilir. Bu, hangi düzeydeki farklılıkların 'büyük' olduğuna veya değiştirilen veya yeni programın uygulanmasında karşılaşımla ihtimalinin düşük olduğuna ilişkin bir tahmin ihtiyacını ortadan kaldırmaz (McPace, 2008).

2.3.6. Bütçe Etki Analizi

Bütçe Etki Analizi (BEA), sağlık yetkililerinin belirli bir yeni teknolojinin güvenli, etkili ve verimli olmasının yanı sıra sağlık sistemi için uygun fiyatlı olup olmadığını bilmesine olanak tanıyan Sağlık Teknolojisi Değerlendirmesinin son adımıdır (Faleiros vd., 2016).

BEA, sağlık teknolojisi değerlendirmesi için nispeten yeni bir yöntemdir. Yeni bir stratejinin veya teknolojinin bir sağlık sisteminde benimsenmesi ve yayılmasının mali sonuçlarını tahmin eder. Bu analizler yeterli şekilde yürütüldüğünde, girdi veya hizmet sunumundaki değişikliklerin bir sağlık sorununun gelecekteki maliyetlerini nasıl etkileyebileceğini tahmin edebilirler (Ghabri ve Mauskopf, 2018; Silva vd., 2017). Örneğin sağlık hizmetleri karar vericileri tarafından yeni bir ilacın bütçe kısıtlamaları göz önüne alındığında satın alınabilirliğini belirlemek için formüllere eklemekten önce kullanılır. Ayrıca formüle yeni bir ilaç eklendiğinde yıllık bütçelerin ne kadar artacağını belirlemek ve bu değişikliklere yönelik planlama yapmak için de kullanılacak bir araçtır (Mauskopf ve Earnshaw, 2016).

Bütçe etki analizi kavramı önemli faydalar sağlamakta ve farklı bir bakış açısı sunmaktadır. Fırsat maliyetini değerlendirmek yerine, spesifik tedavi yöntemini benimsemenin kısa vadeli karşılanabilirliğini değerlendirmektedir. Bu, daha uzun bir perspektif sağlayan maliyet etkililiğinin aksine, kısa vadeli bir ufukta birbirini dışlayan iki senaryo arasındaki maliyet farkının tahmin edilmesi yoluyla yapılmaktadır. BEA, ürünün pazardaki penetrasyonu, hastalık yaygınlığı ve tedavi kılavuzlarıyla ilgili çeşitli hipotezlere dayanarak mevcut ve gelecekteki pazar payı verilerini dikkate alır. Bu nedenle BEA niteliksel bir özellik yerine niceliksel bir özellik göstermektedir (Petrou, 2021).

Bütçe etki analizleri, maliyet etkililik analizinin yanı sıra karar almaya yardımcı olması açısından da önem kazanmıştır. Birincisi, BEA'ler yeni bir müdahaleyi finanse etmek için gereken kaynaklar hakkında bilgi sağlar. İkincisi, ulusal düzeyde gelecekteki ekonomik büyüme düzeyine ilişkin bilgilerle birlikte, bir hükümet için kamu sektörünün genel gelir içerisinde sağlık için kaynak yaratma becerisi bütçe etki analizinden elde edilen kanıtlarla daha yeni müdahalelerin ölçeğinin arttırılmasının mali sürdürülebilirliğine ilişkin öngörü sağlamaya yardımcı olur. Üçüncüsü, MEA bir müdahalenin başka bir müdahaleyle karşılaştırıldığında uzun vadeli maliyet ve faydaları hakkında bilgi verirken, BEA'ı bu müdahalenin gerçekleştirilmesinin kısa vadeli mali sonuçları hakkında bilgi sağlar. Bu tür bilgiler, şimdi veya yakın gelecekte yapılacak yatırımlarla ilgilenen karar vericiler için çok faydalıdır. Son olarak hem BEA hem de MEA 'den elde edilen kanıtlar, bir müdahalenin gerçekleştirilmesinin etkinliği, etkililiği, maliyet etkililiği ve kısa vadeli mali sonuçları açısından karar verme sürecine rehberlik edecek şekilde birlikte değerlendirilmelidir (Chugh vd., 2021).

2.3.7. Karar Analizi: Karar Ağacı ve Markov Modeli

Karar analizi olaylar zincirindeki her bir olayın olasılığının, bu tür olayların sonuçlarıyla birlikte açıkça belirtildiği, belirsizlik koşulları altında karar problemlerini ölçmek için resmi, esas olarak faydacı bir yöntemi ifade eder (Culyer, 2005).

Karar modelleme, belirli bir klinik kararı veya yolu değerlendirmeye odaklanır. Çeşitli kaynaklardan gelen verileri birleştirir ve en uygun maliyetli seçeneği belirleyerek politika yapıcılara yardımcı olabilecek bir çerçeveye girer. Karar modelleme, verilerin tek bir çalışmaya dayanmadığı, denemeye dayalı ekonomik değerlendirmeden farklıdır. Ekonomik modeller kasıtlı olarak karmaşık bir klinik senaryoyu basitleştirdiğinden, bir

karar modelleme çalışması tasarlanırken ele alınması gereken kritik bileşenler şunları içerir (Rudmik ve Drummond, 2013):

- Uygun karşılaştırmaların belirlenmesi,
- Doğru olasılıkların ve beklenen etkinlik değerlerinin tanımlanması için ilgili tüm klinik verilerin dahil edilmesi,
- Nasıl yapılacağının tanımlanması ara klinik son noktalar, uzun vadeli sonuçlara yansıtılabilir olması ve
- Sonuçların karar verme bağlamına uygulanabilir olmasını sağlamaktır.

Karar seçiminde karar analizi süreci, çok sayıda niteliksel ve niceliksel girdi aynı anda değerlendirilmelidir. Bir karar ağacı oluşturmak altı eylem gerektirir (Lee, 2022):

1. Sorunu dikkatlice tanımlamak
2. Alternatif eylem planları bulmak
3. Her alternatifle ilişkili sonuçların belirlenmesi
4. Seçim ve şans olayları da dahil olmak üzere, nihai sonuçlara yol açan sıranın belirlenmesi
5. Her sonucun olasılığının hesaplanması
6. Her sonucun değerinin hesaplanması

Bu aktivitelerin her biri görüldüğünden daha zordur, dolayısıyla bir karar analizi yapıp yapmamaya karar vermek ilk adım olmalıdır (Lee, 2022).

2.3.7.1. Karar Ağacı

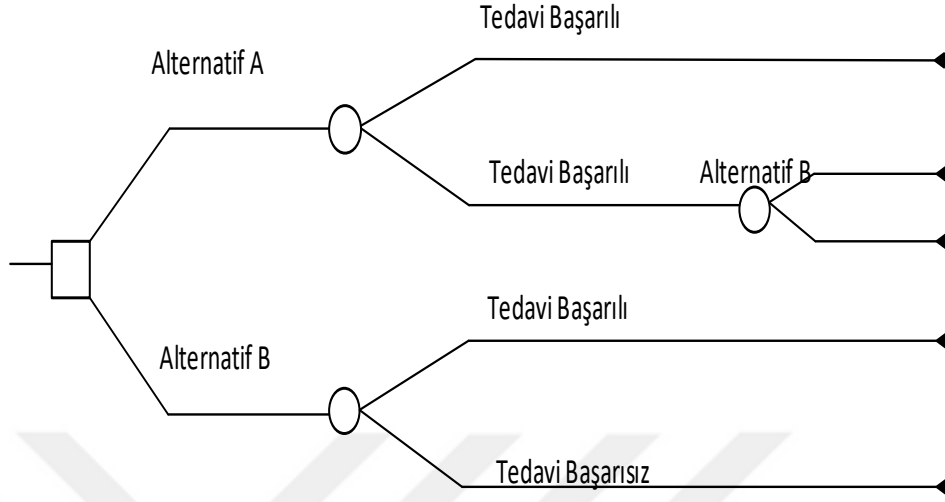
Karar Ağacı her biri bir önceki seçime bağlı olan ve sonuçların ve olasılıkların yerleşik olduğu seçim zincirlerinin tanımlandığı bir karar analizinin diyagramatik temsidir (Culyer, 2005).

Bir karar ağacı ayrıntılı bilgi ve farklı eylemleri temsil eden semboller içerir (Bernell, 2016):

- Bir karar düğümü bir kare (■) ile temsil edilir.
- Bir şans düğümü bir daire (●) ile temsil edilir ve olasılıkları içerir.
- Terminal düğümü bir üçgendir (▲) ve bir yolun sonudur.

Şekil 3

Karar Ağacı Örneği



Kaynak: Tatar ve Werthemier (2010)

Karar ağacı analizi, bir klinik karardan kaynaklanan klinik yollarla bir hastayı takip etmenin beklenen maliyetlerini ve etkilerini belirlemeyi içerir. Karar ağacında, "karar düğümü" ağacın başlangıcındaki kare kutu ile ilgilidir ve modelde değerlendirilen kararı temsil eder. "Şans düğümü", müdahale kararının verilmesinden kaynaklanabilecek olası klinik yolların aralığı ile ilgilidir. Şans düğümünden gelen her dal, bir hastanın o belirli rotada seyahat etme şansına dayalı olarak atanan bir olasılığa sahiptir. Ağacın sonunda, her yolun birleşik bir olasılığı, maliyeti ve beklenen etkisi vardır. Bu değerler daha sonra, modeldeki her karar için genel bir maliyet etkililik oranı sağlamak üzere başa geri alınır. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen, karar ağacı analizinin en büyük sınırlaması, olayın tek bir ayırık zaman noktasında meydana geldiğini varsaymasıdır. Oysa gerçekte hastalık ilerledikçe daha fazla maliyet ve faydanın zaman içinde birikecektir (Rudmik ve Drummond, 2013).

2.3.7.2. Markov Modeli

Bir hastalığın müdahale edilen ve edilmeyen haliyle ilerlemesi, her birinin özel bir sağlık ölçümüyle ilişkilendirildiği ve bundan sonraki duruma geçme olasılığı olan bir zaman aralığında modellendiği maliyet-faydası ve maliyeti- yararlılık analizlerinde yaygın olarak kullanılan bir model türüdür. Bu yöntem özellikle normal bir karar ağacının kontrol edilemeyecek derecede karmaşık hale gelebileceği kronik durumların analizine uygundur. Rus matematikçi Andrei Andreyevich Markov'dan (1856–1922) almıştır (Culyer, 2005).

Markov modelleme, zaman içindeki rastgele süreçlerin sunumuna ve analizine olanak sağlayan bir tekniktir. Genellikle belirli bir süre içinde hastalığın ilerlemesini simüle etmek için kullanılır ve doğası gereği kronik ve tekrarlayan hastalıklar için özellikle uygundur. Markov modellemenin ilkesi, ilgilenilen hastalığın belirli bir tanımlanmış zaman aralığı boyunca ("Markov döngüsü" olarak adlandırılır) stokastik bir şekilde ayrık ilerleme durumlarına bölünmesidir. Zaman aralığının uzunluğuna döngü uzunluğu denir. Tanımlanan zaman ufku boyunca, her ayrı duruma bağlı olan sağlık hizmetleri ve maliyetleri biriktirilir (Sun ve Faunce, 2008).

Markov modellemesi, maliyet etkililiğinin belirlenmesinin, klinik dallar arasında gezinmek yerine hastaları "sağlık durumları" arasında döngüye sokmaya dayalı olduğu bir yöntemdir. Hastalar, değerlendirilmekte olan hastalıkla ilgili önceden tanımlanmış sağlık durumları arasında geçiş yapar ve işgal ettikleri duruma göre maliyetleri ve etkileri biriktirirler. Model, hastalık süresine dayalı olarak tanımlanmış sayıda döngü için hastaları sağlık durumları arasında döngüye sokar. 1 yıl sürebilen veya hızlı ilerleyen bir hastalık için daha kısa bir süre sürebilen her döngü için, hastalar önceden tanımlanmış geçiş olasılıklarına dayalı olarak farklı sağlık durumlarına girip çıkarlar. Örneğin, üç sağlık durumuna (A, B ve C) sahip bir modelde, her döngüden sonra hasta, geçiş olasılıklarına bağlı olarak mevcut durumunda kalabilir veya diğer iki durumdan birine geçebilir. Bu nedenle, her döngünün sonunda, her sağlık durumunun bir maliyeti ve etkisi vardır. Tüm döngülerin tamamlanmasında (yani, modelin sonunda), müdahale için toplam maliyet-etkililik oranı, her bir döngü için tüm ağırlıklı maliyetlerin ve etkilerin toplanmasıyla hesaplanır. Bu nedenle Markov modellemesi, araştırmacıların ekonomik sonuçlarla sonuçlanan kararları tek bir ayrık zaman dilimi yerine uzun bir süre boyunca değerlendirmelerine olanak tanır (Rudmik ve Drummond, 2013).

2.3.8. QALY

Kaliteye ayarlanmış yaşam yılları (QALY), ekonomik değerlendirmelerde sağlık ve bakım müdahalelerinin faydalarını ölçmek için kullanılan ana sonuç haline geldi. Sağlık ekonomistleri, birincil hedef olarak toplum sağlığını iyileştirmek isteyen karar vericilere yardımcı olacak yöntemler geliştirdiler. QALY gibi araçlar, sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ve yaşam niceliğini tek bir sonuçta birleştirdi (Steigenberger vd., 2021). QALYnin sağlık hizmetleriyle ilgili karar alma süreçlerinde kullanılması, sağlık ekonomistleri tarafından yönlendirildiği gibi, aynı zamanda kıt sağlık bakım kaynaklarının verimli bir şekilde

taahsis edilmesi için sağlık ve bakım alanındaki ihtiyaçtan da kaynaklanmaktadır (MacKillop ve Sheard, 2018). QALY, yaşam kalitesine göre ayarlanan hastanın yaşam beklentisini temsil eder. Yani, yaşam beklentisinin her yılı, örneğin kalp yetmezliği gibi belirli bir hastalık için hastanın yaşadığı yaşam kalitesine göre ölçeklendirilir (Hijazi vd., 2023).



BÖLÜM 3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Önemi ve Amacı

NOAK ilaçların OAK içeriğine kıyasla daha etkili sonuçlar verebileceğine yönelik klinik çalışmaların yayınlanması ile tüm dünyada NOAK grubundaki ilaçlar ile OAK grubundaki ilaçların etkililik, maliyet ve maliyet etkililiğini değerlendirmeye yönelik çok sayıda çalışma yürütülmüştür (Başaran vd., 2014; Dogliotti, 2013; Tekin, 2015). Bununla birlikte Türkiye’de NOAK ilaçlara yönelik maliyet etkililik çalışması veya herhangi bir ekonomik değerlendirme yönteminin uygulandığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu tez çalışmasında yürütülecek Meta Analiz ile OAK İlaçlara karşı NOAK ilaçların maliyet etkililik sonuçları Türkiye özelinde ilk kez bir meta analiz çalışması ile değerlendirilmiş olacaktır.

Ulusal ve uluslararası literatürde yer alan yaygın görüşe göre yeni nesil ilaçların klinik faydası daha yüksek olmakla birlikte maliyetleri de yüksektir (Başaran vd., 2014). Bu fayda maliyet ilişkisini ortaya koymak amacıyla farklı ülkelerde yürütülmüş çeşitli maliyet etkililik çalışmaları bulunmaktadır (Li vd., 2016; Mendoza vd., 2019; Wu vd., 2021). Ancak bu çalışmaların bulguları meta analitik olarak yeterince incelenmemiştir (Zheng vd., 2014). Bu tez çalışması ile bilimsel kanıt düzeyi yüksek düzeyde olan meta analiz yöntemi ile NOAK ilaçların OAK ilaçlarına kıyasla maliyet etkililiği değerlendirilmektedir.

Uluslararası literatürde bu alanda yapılan çalışmalar her geçen gün artmaktadır (Mendoza vd., 2019; Wu vd., 2021). Yeni çalışmalarla yeni bulgular elde edilmekte farklı çalışmaların ortaya koyduğu sonuçlar değişmektedir. Bu tez çalışmasında, alandaki güncel bulguların meta analitik olarak incelenmesi bu bakımdan önemli bulunmaktadır.

Meta analiz sonucunda elde edilecek sonuçlarla NOAK ilaçlarının sahip olduğu maliyete rağmen kazandırdığı kaliteli yaşam yılına tercih edilip edilmemesi ortak hesaplanacak olan ICER değerinin ortalama eşik değer ile kıyaslanması sonucu ortaya koyulacaktır. Bu yönüyle çalışmanın ulusal ve uluslararası literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

Bu çalışmayla NOAK ilaçların AF yönetiminde OAK İlaçlara karşı maliyet etkililiğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu amacı gerçekleştirmek için ulusal ve uluslararası NOAK ilaçlar ile OAK grubu ilaçların maliyet etkililik değerlendirmesini yapan çalışmaların meta analizinin yapılması planlanmaktadır.

3.2. Çalışmanın Problem Cümlesi

1. Çalışmanın sorusu AF yönetiminde NOAK ilaçların kullanımı varfarin grubu ilaçların kullanımına kıyasla maliyet etkili midir?
2. Maliyet etkiliyse eşik değere kıyasla ne kadar maliyet etkilidir?
3. Çalışmanın yürütüldüğü ülkenin gelişmişliği (düşük -orta-yüksek gelir grubunda olma) maliyet etkililik üzerinde fark yaratmakta mıdır?

İlk soruyla atriyal fibrilasyon hastalarının tedavisinde NOAK'ların ekonomik açıdan varfarine göre üstün olup olmadığı değerlendirilmektedir. Meta-analiz bulguları, çoğu çalışmada NOAK'ların hem klinik etkinlik hem de yaşam kalitesi açısından avantaj sağladığını, buna paralel olarak maliyet-etkililik oranlarının da genellikle kabul edilebilir eşik değerlerin altında kaldığını göstermektedir. Özellikle inme ve majör kanama gibi komplikasyonların azaltılması, NOAK'ların toplam maliyet-etkililik performansını güçlendiren temel faktörler arasında yer almaktadır. Dolayısıyla mevcut kanıtlar, NOAK'ların varfarine kıyasla maliyet-etkili olduğunu genel olarak desteklemektedir.

İkinci soruda çalışmalarda elde edilen artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) değerleri, ülkelere göre değişmekle birlikte genellikle Dünya Sağlık Örgütü'nün kişi başı gayri safi yurt içi hasıla (GSYİH) temelli eşik değerlerinin altında kalmaktadır. Bu durum, NOAK'ların birçok ülkede maliyet-etkili olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde ICER değerlerinin düşük olması, bu ilaçların yüksek etkinlik düzeyi ve sağlık sistemlerinin güçlü finansman kapasitesi ile ilişkilendirilebilir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda eşik değere oldukça yakın ICER değerlerinin bildirilmiş olması, maliyet-etkililik sonuçlarının ülke bağlamına göre dikkatle yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Üçüncü soruda ise Meta-analiz bulguları, ülkelerin ekonomik gelişmişlik düzeyinin maliyet-etkililik sonuçlarını anlamlı biçimde etkileyebildiğini ortaya koymaktadır. Yüksek gelirli ülkelerde ilaç fiyatlarının sağlık sigortası kapsamında karşılanması, daha gelişmiş sağlık altyapısı ve tedaviye uyum düzeyinin yüksekliği, NOAK'ların maliyet-etkililik oranlarını olumlu yönde etkilemektedir. Buna karşın, düşük ve orta gelirli ülkelerde ilaç maliyetlerinin bütçe üzerindeki baskısı ve sınırlı geri ödeme politikaları nedeniyle NOAK'ların maliyet-etkili görünmediği çalışmalar da mevcuttur. Dolayısıyla, maliyet-etkililik değerlendirmesi yalnızca klinik etkinlik değil, aynı zamanda ülkenin ekonomik kapasitesi ve sağlık finansman yapısı çerçevesinde ele alınmalıdır.

Yukarıdaki temel sorular aşağıda ayrıntısı verilen alt sorularla ilaç bazında ayrıntılı bir şekilde cevaplanmaya çalışılmaktadır.

1. Maliyet-Etkililik Değerlendirmesine Yönelik Araştırma Soruları

- Dabigatran 150 mg'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?
- Dabigatran 110 mg'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?
- Edoxaban 30 mg'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?
- Edoxaban 60 mg'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?
- Rivaroksaban'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?
- Apixaban'ın, varfarin gibi VKA ilaçlara kıyasla maliyet-etkililiği nedir?

2. Meta-Analiz Bulgularına Yönelik Araştırma Soruları

- Dabigatran 150 mg ve VKA ilaçlarını karşılaştıran çalışmaların meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?
- Dabigatran 110 mg'a ilişkin ekonomik değerlendirme çalışmalarının meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?
- Edoxaban 30 mg için yapılan maliyet-etkililik çalışmalarının meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?
- Edoxaban 60 mg'ın meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?
- Rivaroksaban ile varfarin arasındaki maliyet-etkililiği değerlendiren çalışmaların meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?
- Apixaban'a ilişkin yapılan maliyet-etkililik çalışmalarının meta-analizi sonucunda, VKA'lara göre maliyet-etkililik yönünden hangi bulgular elde edilmiştir?

3. Ülkelere Göre Maliyet-Etkililik Değerlendirmesine Yönelik Araştırma Soruları

- Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?
- Dabigatran 110 mg'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?
- Edoxaban 30 mg'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?
- Edoxaban 60 mg'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?
- Rivaroksaban'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?
- Apixaban'ın maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik durumuna göre nasıl değişmektedir?

4. Ülkelere Göre Meta-Analiz Bulgularına Yönelik Araştırma Soruları

- Dabigatran 150 mg'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?
- Dabigatran 110 mg'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?
- Edoxaban 30 mg'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?
- Edoxaban 60 mg'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?
- Rivaroksaban'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?
- Apixaban'a ilişkin meta-analiz bulguları, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere maliyet-etkililik açısından nasıl farklılık göstermektedir?

3.3. Çalışmanın Sınırlılıkları

Tez çalışmasına yayınlanmış RCT'ler dahil edilmeye çalışılmıştır. Ancak, bazı çalışmalara ulaşamamış olabilir. Bu durum çalışmanın temel kısıtlarından birini oluşturmaktadır.

Çalışmada sadece İngilizce yayınlanmış çalışmalar incelenmiştir. Bu sebeple araştırma evreni İngilizce çalışmalardan oluşmaktadır. Diğer dillerde yapılan çalışmaların kullanılmaması önemli bir kısıt olarak değerlendirilmektedir.

Çalışma başlangıç için sınır koymamakla birlikte 2024 yılı sonuna kadar yayınlanmış çalışmaları kapsamına almaktadır. Bu sebeple çalışma 2024 yılına kadar yayınlanmış makaleleri kapsamaktadır. Makale olmayan bildiri, kitap bölümü, mektup vb. çalışmalar kapsam dışında bırakılmıştır.

Dahil edilen meta-analizlerde yüksek düzeyde heterojenlik ($I^2 > 90$) gözlenmiştir. Bu durum, sonuçların genellenebilirliğini kısıtlamakta ve ülkeler arası ekonomik koşullar, sağlık sistemi yapıları, ilaç fiyatlandırma farklılıkları ve kullanılan modelleme yaklaşımlarının etkisini düşündürmektedir. Her ne kadar heterojenliğin olası kaynakları tartışılmış olsa da meta-regresyon gibi ileri yöntemlerle bu farklılıkların nicel olarak analiz edilememesi çalışmanın metodolojik bir sınırlılığıdır. Bu nedenle elde edilen sonuçlar, ülkeler arası bağlam farklılıkları göz önünde bulundurularak yorumlanmalıdır.

3.4. Çalışmanın Evreni

Çalışmanın evrenini başlangıçtan 2024 yıllarına kadar AF belirtileri gösteren bireyler üzerinde uygulanan NOAK'ların ve OAK'ların maliyet-etkililik analizlerini araştıran uluslararası ve ulusal yayınlar oluşturmaktadır. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini sağlayan ve ulaşılabilen tüm çalışmalar dahil edilmiştir.

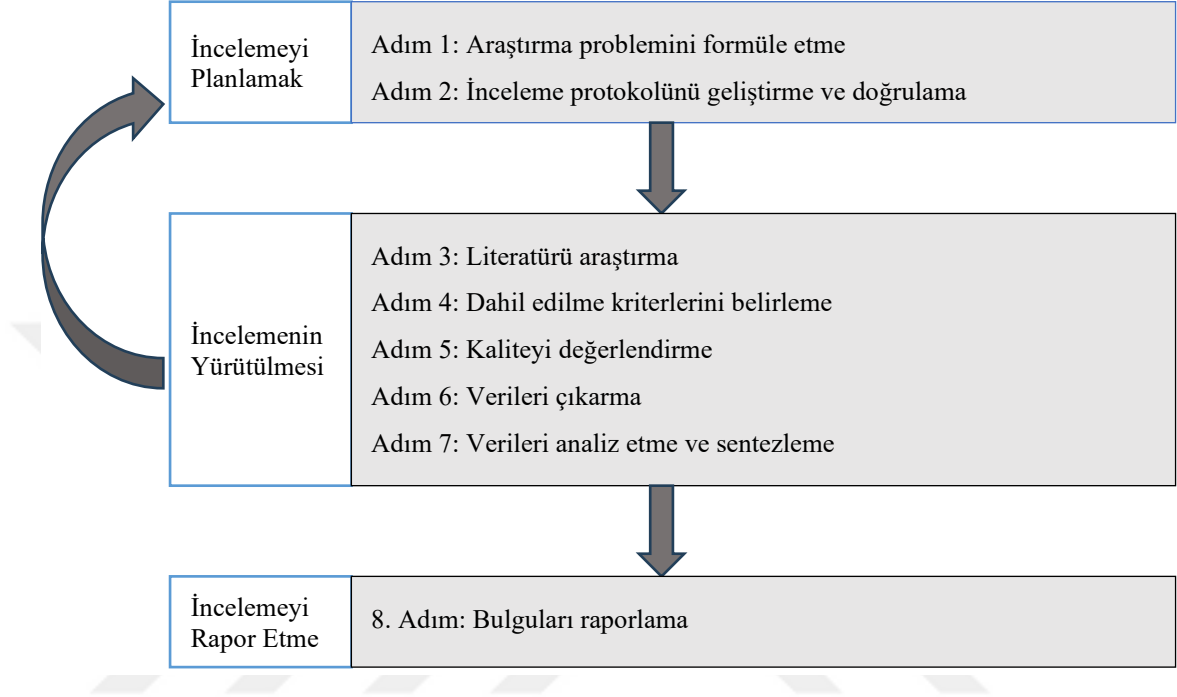
3.5. Çalışmanın Yöntemi

NOAK ve OAK'ların maliyet-etkililik analizlerini yapmayı amaçlayan bu çalışma, amacına uygun olarak üç aşamada gerçekleştirilmiştir. İlk aşamada konuya ilişkin literatür sistematik olarak derlenmiştir. Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışması "Sistematik Derleme ve Meta-Analizler İçin Önerilen Raporlama Öğeleri" Şekil 5'te görüldüğü gibi, PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) kılavuzuna (Page vd., 2021) uygun şekilde yürütülmüş ve raporlanmış olup "CRD42023447453" ID numarası ile PROSPERO veri tabanına kaydedilmiştir. İkinci aşamada sistematik derleme sürecinde elde edilen çalışmaların sonuçlarının analizinde meta analiz yöntemi kullanılmıştır. Meta analiz sabit ya da rastgele etkiler modeli kullanılarak yapılmaktadır. Heterojenlik testleri Cochrane Q ve Higgins I^2 yöntemiyle ölçülmüştür. Son aşamada ise farklı ülke ve para birimleri kullanılarak yapılan araştırma

sonucunda bulunan parasal değerler satın alma paritesinden yararlanarak standardize edilmiş ve ardından NOAK ve OAK'ların maliyet-etkililik analizleri yapılmıştır.

Şekil 4

Sistemik Literatür Tarama Süreci



Kaynak: Xiao and Watson (2017)

3.5.1. Veri Toplama Yöntemi

3.5.1.1. Pilot Çalışma

Çalışma özelliklerini çıkarmak için standart bir veri çıkarma formu geliştirildi. Standart form, Pilot çalışmada belirlenen rastgele seçilmiş 80 dahil edilen makale üzerinde pilot test yapıldı ve ardından rafine edildi. Veri çıkarma raporunun son hali verildikten sonra, bir gözden geçiren tüm dahil edilen makaleler için ilk veri çıkarma işlemini gerçekleştirdi ve ikinci bir gözden geçiren tarafından tüm işlemler kontrol edildi.

Anahtar kelimeler için Atrial fibrilasyon OR Yeni Nesil Antiagülanlar (NOAK) OR Noak OR Varfarin OR NOAK'lara karşı Varfarin OR Maliyet Etkililik OR Ekonomik Değerlendirme ifadelerinin İngilizce çeşitli kombinasyonları ile tarama gerçekleştirildi. Taramalar başlangıçta belirlenen anahtar kelimeler doğrultusunda Pubmed, Web of Science, Scopus, Ebscohost, Cochrane Library, Science Direct, Clinical Trials, Wiley on the Library veri tabanlarında gerçekleştirildi. Pilot çalışma sonucunda tarama sistematığının çalıştığına karar verildi ve çalışmaya devam edildi.

3.5.1.2. Dahil Etme ve Hariç Tutma Kriterleri

Dahil etme kriterleri belirlenirken PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome and Study Design / Hasta, Katılımcı, Girişim, Karşılaştırma, Sonuç ve Araştırma Deseni) yöntemi kullanılmıştır. Dahil etme ve dışlama kriterleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5

Çalışmanın Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Dâhil Etme Kriterleri	Dışlama Kriterleri
Çalışmanın tam metnine ulaşılabilir olması	Çalışmanın sadece özetine ulaşılması
Makaleler	Özet, bildiri kitapları, editör yorumları, mektup, haber, bülten, rapor özelliğinde olması
Çalışmaların maliyet, QALY, ICER değerlerinin hesaplanmış olması	Çalışmaların maliyet, QALY, ICER değerlerinin hesaplanmadığı çalışmalar
Kantitatif analiz verilerini içeren çalışmalar olması	Kalitatif analiz verilerini içeren çalışmalar olması
Rastgele kontrollü çalışmalar (RKÇ)	
İngilizce dilinde yayınlanan çalışmalar olması	İngilizce dilinin dışında başka bir dilde yayınlanan çalışma olması
Kalite değerlendirme araçlarından "orta" ya da "güçlü" puan alan çalışmalar	Kalite değerlendirme araçlarından "zayıf" puan alan çalışmalar

3.5.1.3. Bilgi Kaynakları

Aralık 2024'e kadar PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Science Direct, Ebscohost, Cochrane Library, Clinical Trials, Wiley on the Library veri tabanı akademik arama motorları kullanılarak başlık, özet ve anahtar kelimelere aşağıdaki arama terimleri ve bunların çeşitli kombinasyonları kullanılarak taranmıştır.

Çalışmada anahtar kelimeler Boolean mantığı ile veri tabanlarında taranmıştır. Ayrıca İngilizce anahtar kelimeler MeSH (Medical Subjects Headings) terimleri kullanılarak genişletilmiştir.

Arama terimleri Tablo 6'da belirtilen PICOS Yöntemi ile oluşturulmuştur. Arama terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND ("incremental net

benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*").

Tablo 6

Arama Terimleri Belirleme: PICOS Yöntemi

P	Atrial Fibrilasyon	Atrial Fibrillation
I	NOAC* YOAK ¹ Oral Antikoagülan* K Vitamini Dışı Antagonist* Apixaban Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban	NOAC* YOAK Oral Anticoagulant* Non Vitamin K Antagonist* Apixaban Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban
C	Varfarin Aspirin K Vitamini Antagonistleri Asenokumarol Fenprokumon Kumarin	Varfarin Aspirin Vitamin K Antagonist Asenokumarol Fenprokumon Kumarin
O	Artımlı Net Fayda Maliyetleri Kalite Ayarlı Yaşam Yılları Artımlı Maliyet Etkililik Oranları	incremental net benefit quality adjusted life year incremental cost effectiveness ratio
S	Maliyet* Maliyet etkililik* Ekonomik değerlendirme*	Cost* Cost Effectiveness* Economic evaluation*

I: Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants

Not: Tabloda; P: Atrial Fibrilasyonu olan hastalar, I: NOAK kullanımı, C: OAK kullanımı, O: İnme, emboli, kanama ve ölüm, S: ICER değeri sunan maliyet etkililik çalışmaları

3.5.1.4. Veri Tabanları Arama Stratejileri ve Sonuçları

Pubmed veri tabanında başlık özet ve anahtar kelime içinde yapılan aramada 928 çalışma da inceleme makaleleri (272), kitap ve belgeler (14) kısıtlaması sonucunda 642 çalışmaya ulaşılmıştır.

Web of Science veri tabanında tüm alanlarda yapılan aramada 1609 çalışma sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmaların için de inceleme makaleleri (337), toplantı özeti (198), editöryal malzeme (40), bildiri belgesi (16), mektup (13), düzeltme (8), kitap bölümleri (7), dil kısıtı (102), makale kısıtlaması sonucunda 1007 çalışmaya ulaşılmıştır.

Scopus veri tabanında başlık özet ve anahtar kelimeler içinde yapılan aramada 1480 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalar; inceleme makaleleri (383), editöryal (57), mektup (47), not (35), konferans bildirisi (20), düzeltme (11), kitap bölümü (10) ve kısa anket (7)

şeklinde dağılım göstermiştir. Dil kısıtlaması sebebiyle ulaşılamayan çalışmalar (92) çıkarıldıktan sonra 910 çalışmaya ulaşılmıştır.

Ebscohost veri tabanı üzerinde tüm alanlar içinde yapılan aramada 1558 çalışmaya ulaşılmıştır. Ulaşılan çalışmalar güncel dergiler (74), tezler (10), haberler (5), ticari yayınlar (4), konferans materyalleri (1), raporlar (1) ve akademik dergiler (1.460) şeklinde dağılım göstermiştir.

Cohrane library veri tabanı üzerinde başlık özet ve anahtar kelimeler içinde yapılan aramada 152 çalışmaya ulaşılmıştır.

Wiley online library veri tabanı üzerinde tüm alanlar içinde yapılan aramada 2675 çalışmaya ulaşılmıştır. Bu çalışmalar 245 kitap bölümü, 10 referans eser ve 2420 araştırma makalesi şeklinde dağılım göstermiştir.

Science direct veri tabanı üzerinde başlık özet ve anahtar kelimeler içinde yapılan aramada 6167 çalışmaya erişilmiştir. Bu çalışmalardan inceleme makaleleri (1.251), Ansiklopedi (31), Kitap bölümleri (437), Konferans özetleri (458), Kitap incelemeleri (1), Vaka raporları (42), Konferans bilgisi (3), Yazışmalar (85), Tartışma (52), Başyazılar (190), Hatalar (4), Sınavlar (3), Mini incelemeler (36), Haberler (17), Uygulama yönergeleri (148), Kısa bildirimler (154), Diğer (866) ve 68 dil kısıtı olan makaleden sonra geriye kalan araştırma makaleleri olan 2226 tane çalışmaya ulaşılmıştır.

Clinical trials veri tabanı üzerinde başlık özet ve anahtar kelimeler içinde yapılan aramada 68 çalışmaya erişilmiştir.

Yukarıda özetlenen tarama sonucunda elde edilen çalışmalar Tablo 7’de özetlenmiştir. Tablo 7 incelendiğinde de görüleceği gibi sistematik tarama sonucunda taranan 8 veri tabanındaki makalelerin toplamı 14637’dir. Bu makalelerin 2243 tanesi inceleme makalesi, 57 tanesi editöryal malzeme, 713 kitap ve 7 belgeler, 656 toplantı özeti, 50 bildiri belgesi, 145 mektup, 19 düzeltme, 35 not, 7 kısa anket, 194 dil kısıtı, 1185 diğer ve 8885 araştırma makalesidir. Çalışmada kullanılan tüm veri tabanlarına ilişkin arama terimleri ve stratejiler Ek 1’de sunulmuştur.

Tablo 7

Çalışmaya Dahil Edilen Makalelerin Özellikleri

	T	İ	E	KB	TÖ	B	M	D	N	KA	DK	D	A
Pubmed	928	272		14									642
WoS	1609	337		7	198	16	13	8			102		1007

Tablolar Devamı

Scopus	1480	383	57	10		20	47	11	35	7	92		910
Ebscohost	1558					1							1460
Cohrane Library	152												152
Wiley	2675			245		10							2420
Science Direct	6167	1251		437	458	3	85					1185	2226
Clinical Trials	68												68
Toplam	14637	2243	57	713	656	50	145	19	35	7	194	1185	8885

Tabloda; T: Toplam, İ: İnceleme makaleleri, E: Editöryal malzeme, KB: Kitap ve belgeler, TÖ: Toplantı özeti, B: Bildiri belgesi, M: Mektup, D: Düzeltme, N: Not, KA: Kısa anket, DK: Dil kısıtı, D: Diğer, A: Araştırma makalesi

3.5.1.5. Arama Stratejisi

Sofistike bir arayüzle her veri tabanında çalıştırıldığı şekliyle tam arama stratejisi veya arama motorları veya web siteleri gibi daha basit arayüzlerde arama yapmak için ENDNOTE otomasyon aracı kullanılmıştır. Arama stratejisi, dil kısıtı ve yalnızca makale içerisinde arama şeklinde kısıtlanmıştır. Arama terimleri Tablo 8’de gösterildiği şekilde popülasyon, müdahale, karşılaştırmacı ve sonuç (PICO) alanlarına göre oluşturulmuştur. Daha sonra bu arama terimleri, tarif edildiği gibi, aynı alanlar içinde OR Boolean operatörü ve PICO alanları arasında “AND” Boolean operatörü kullanılarak birleştirilmiştir.

Tablo 8

Alan Arama Terimleri

P	Atrial Fibrilasyon
I	NOAC Oral Antikoagülanlar K Vitamini Dışı Antagonistler Apixaban Rivaroxaban Dabigatran Edoxaban
C	Varfarin K Vitamini Antagonistleri Asenokumarol Fenprokumon Kumarin
O	Artımlı Net Fayda Maliyetleri Kalite Ayarlı Yaşam Yılları Artımlı Maliyet Etkililik Oranları
S	Maliyet etkililik, Ekonomik değerlendirme Cost Effectiveness Economic Evaluation

3.5.1.6. Seçim Süreci

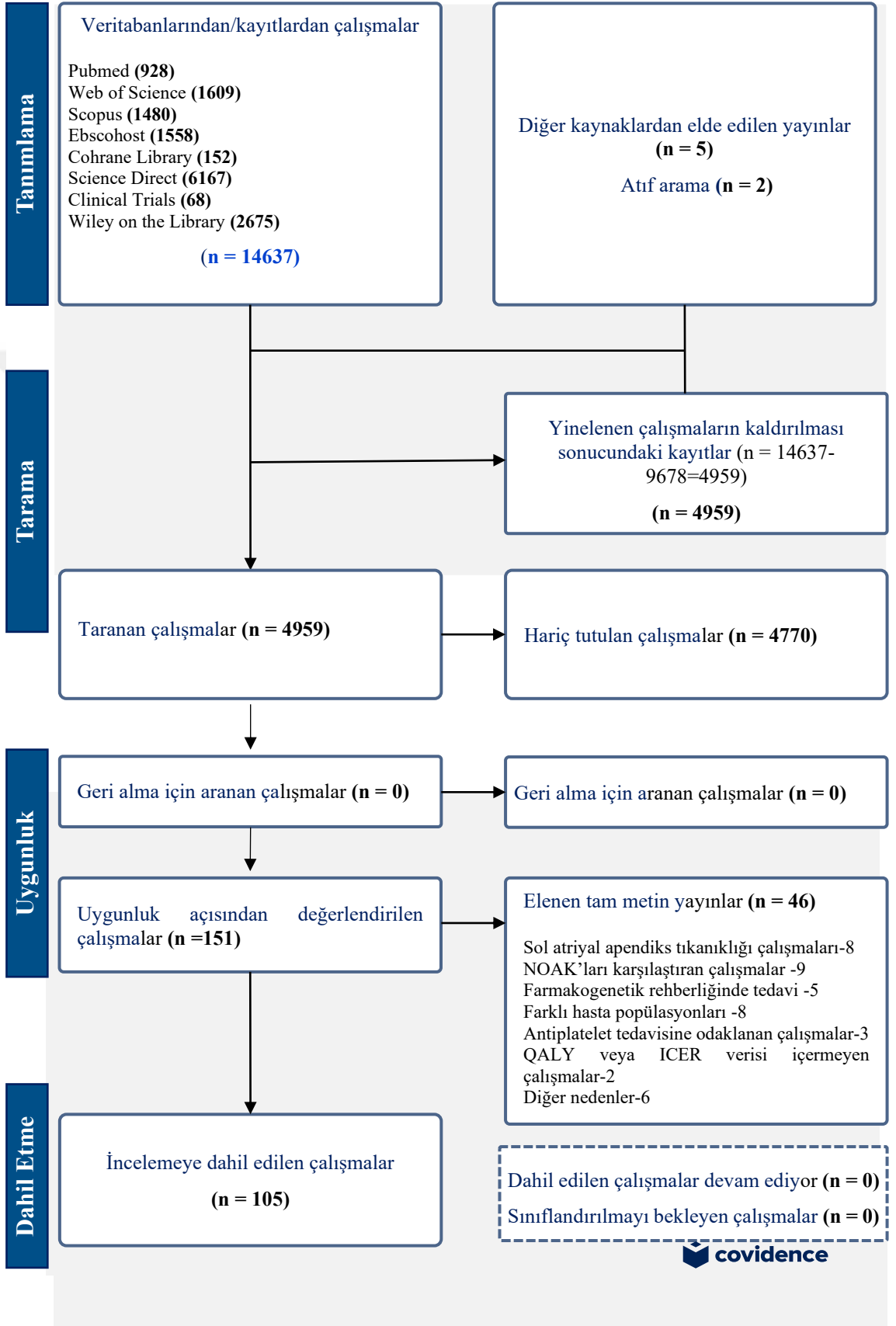
Çalışmanın genel seçim sürecinde kullanılan ENDNOT otomasyon aracı ile Pubmed, Web of Science, Scopus, Ebscohost, Cohrane Library, Science Direct, Clinical Trials, Wiley on the Library veri tabanlarında yayınlanan makaleleri ortak bir platformda birleştirilmiştir. Farklı veri tabanlarında taranan birbiriyle aynı olan makaleler ayıklanmış ve tek makale olarak alınmıştır. Geriye kalan bütün makalelerin başlık ve özetleri konu

ile uygunluk, daha sonraki aşamada ise tam metinler dâhil edilme kriterleri çerçevesinde değerlendirilmiştir. Dâhil edilme kriterlerine göre uygun olan çalışmalar meta analize tabi tutulmuştur.

Veritabanı incelemesi sonucu ulaşılan kayıtlar Şekil 5'te gösterilmektedir. Sekiz veri tabanındaki tarama sonucunda toplam 14637 çalışmaya ulaşılmıştır. Yinelenen çalışmaların kaldırılması sonucundaki çalışma sayısı ($n = 14637 - 9678$) 4959 olarak belirlenmiştir. Başlık ve özetle taranan ($n = 4959 - 189$) yayınlar hariç tutulduktan sonra dahil edilen yayın sayısı 4770 olarak belirlenmiştir. Uygunluk açısından yapılan inceleme sonucunda çalışmanın kriterlerini sağlayan 151 tam metin çalışma olarak tespit edilmiştir. Dahil edilme ve hariç bırakma kriterleri dikkate alınarak yapılan inceleme sonucunda elenen 46 tam metin yayından sonra kalan 105 yayın meta analiz için uygun bulunmuştur ve çalışma uygun bulunan makalelerden yararlanılarak gerçekleştirilmiştir.

Şekil 5

Akış Diyagramı



3.5.1.7. Veri Toplama Süreci

Her bir çalışmadan veri toplama işlemi, iki bağımsız kişi tarafından gerçekleştirilmiştir. Başka bir ifade ile veri toplayıcılar, veri toplama sürecinde birbirlerinden bağımsız olarak çalışmışlardır. Veri toplama formları önceden standartlaştırılmış ve pilot uygulama ile test edilmiştir. Veri toplayanlar arasında ortaya çıkan veri uyumsuzlukları, karşılıklı görüşmelerle çözülmeye çalışılmıştır. Raporlarda eksik veya belirsiz bilgi bulunan durumlarda, ilgili çalışma araştırmacılarına e-posta yoluyla ulaşılmış ve veri doğrulaması ya da eksik veri temini sağlanmaya çalışılmıştır. Cevap alınamayan çalışmalarda bu durum raporlanmış ve analiz dışı bırakılma gerekçeleri belirtilmiştir. Veri toplama sürecinde herhangi bir otomasyon aracı (örneğin doğal dil işleme algoritmaları, otomatik tablo çıkarıcılar) kullanılmamıştır. Tüm veri çıkarımı manuel olarak Microsoft Excel programında gerçekleştirilmiştir. İncelenen çalışmaların tamamı İngilizce dilindeydi. Başka dile çevrilmesi gereken bir çalışma hariç tutma kriterleri gereği çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.5.1.8. Veri Öğeleri

Dahil edilen çalışmaların özellikleri ve sonuçlarıyla ilgili bilgileri aşağıdaki gibi düzenlenmiştir.

1. Çalışmanın tanımlayıcıları
 - Çalışmanın adı,
 - Çalışmanın yazarı
 - Araştırmanın yapıldığı ülke
 - Çalışmanın yılı
 - Çalışmanın yayınlandığı derginin adı
 - Çalışma tasarımı
 - Çalışmaya fon kaynakları ve fon sağlayıcının katılımı
 - Çalışmanın doi numarası
2. Çalışma tasarımının özellikleri
 - İndirgeme (İskonto) oranı
 - Çalışmanın para birimi
 - Çalışmanın perspektifi (geri ödeme kurumu, hasta, sosyal)
 - Zaman perspektifi (retrospective, prospective)
 - Zaman ufku (ömür boyu, kısa dönem, uzun dönem)

3. Maruziyet ve karşılaştırma gruplarının özellikleri

3.1.Kullanılan ilaç kategorinin nitel tanımlayıcıları

- Analizlerde müdahale ilaç kategorisi; NOAK İlaçlar, Dabigatran, Rivaroksaban, Apixaban ve Edoxaban
- Analizlerde karşılaştırılan ilaç kategorisi; Oral Antiagülan İlaçlar, Varfarin, Aspirin, Aspirin ve clopidogrel, Acenocoumarol

3.2.Her ilacın hasta üzerinde kullanım ölçüsünü

- Dabigatran 150 mg
- Dabigatran 110 mg
- Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg
- Rivaroksaban 20 mg
- Apixaban 10 mg
- Edoxaban 60 mg Edoxaban 30 mg

4. Katılımcıların özellikleri

- Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması
- Cinsiyet
- Örneklem büyüklüğü

5. Analize dahil edilecek veriler

- Çalışmada kullanılan NOAK (Dabigatran, Rivaroksaban, Apixaban, Edoxaban) grubu ilaçların ve OAK (Varfarin, Aspirin, Aspirin ve clopidogrel, Acenocoumarol) grubu ilaçların toplam maliyet sonuçları
- Aynı grup ilaçların toplam QALY (Kaliteye ayarlanmış yaşam yılı) değeri
- Artımlı maliyet etkililik oranı (ICER)
- Ödeme istekli olunan eşik değeri (WTP)

6. Çıktı Seçimi Süreci

- Yayınlanan ICER değeri varsa, doğrudan alınmıştır.
- Yoksa, QALY ve maliyet bilgileri üzerinden ICER hesaplanmıştır.
- Raporlanmamış veya kısmen verilmiş bilgilerde, yazar iletişimi veya yayın içi hesaplamalar kullanılmıştır.

7. Çalışmanın modeli

- Markov

8. Veri Toplama Aracı:

- Excel tablosu, Covidence ve Jamovi yazılımı kullanılarak, önceden tanımlanmış alanlara sistematik veri girişi yapılmıştır.

3.5.1.9. Yanlı Değerlendirme Riski Çalışması

Ekonomik değerlendirme içeren sistematik derlemelerde hem genel metodolojik kaliteyi hem de ekonomik modellemeye özgü önyargı risklerini dikkate almak kritik öneme sahiptir. Bu bağlamda, çalışmalarda Joanna Briggs Enstitüsü (JBI) gibi genel kalite değerlendirme araçlarının kullanımı, metodolojik geçerliliğin ve rapor kalitesinin değerlendirilmesine katkı sağlamaktadır (Aromataris vd., 2022). Bununla birlikte, sadece bu tür genel araçların kullanılması, ekonomik modelleme süreçlerine özgü bias kaynaklarını kapsamlı şekilde ortaya koymada yetersiz kalabilir.

Bu nedenle, ekonomik değerlendirme çalışmalarının önyargı risklerini daha derinlemesine analiz etmek amacıyla geliştirilen Ekonomik Değerlendirmede Önyargı (ECOBIAS) kontrol listesi, özellikle ekonomik değerlendirmelerde modelleme yapıları, varsayımlar, zaman ufku ve iskonto oranı gibi unsurlar üzerinden ayrıntılı bir inceleme sunmaktadır. ECOBIAS, sağlık ekonomisi alanında bias değerlendirmesine yönelik ilk sistematik kontrol listesi olma özelliğini taşımaktadır ve ampirik ya da model tabanlı ekonomik değerlendirme çalışmalarında kullanılmak üzere tasarlanmıştır (Adarkwah vd., 2016).

Nitekim literatürde yukarıdaki iki yaklaşımın bir arada kullanıldığı sistematik derlemeler mevcuttur (Adarkwah vd., 2016). Örneğin, yakın tarihli bir sistematik derlemede, klinik ve metodolojik kalite değerlendirmesi için kontrol listesi kullanılırken, model tabanlı ekonomik değerlendirme çalışmalarında ECOBIAS kriterleriyle bias analizi yapılmıştır. Bu özel araçlar arasında ECOBIAS, CHEC-list ve Drummond checklist gibi ekonomiye özgü kontrol listeleri yer almaktadır (Chen vd., 2024). Bu durum, sistematik derlemelerde hem genel hem de ekonomik bağlama özgü kalite değerlendirmelerinin birlikte kullanılmasının metodolojik açıdan daha güçlü bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Ayrıca bu yaklaşım, PRISMA-E 2022 uzantısı, Cochrane Ekonomik Yöntemler Grubu ve Ulusal Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Rehberleri (HTA- Health Technology Assessment) tarafından da önerilmektedir. Bu kılavuzlar, ekonomik değerlendirme içeren sistematik derlemelerde hem genel metodolojik hem de ekonomik analizlere özel bias kaynaklarının raporlanmasını gerekli görmektedir (Welch vd., 2016).

Bu çalışmada, model tabanlı ekonomik değerlendirmelerde karşılaşılabilecek önyargı risklerinin sistematik biçimde analiz edilebilmesi amacıyla, uluslararası literatürde geçerliliği kabul edilmiş olan ECOBIAS kontrol listesi uygulanmıştır (Adarkwah vd., 2016). ECOBIAS, model yapısının uygunluğu, veri kaynaklarının doğruluğu, sonuçların duyarlılık analizleriyle test edilmesi gibi önemli unsurları kapsamlı bir şekilde analiz ederek çalışmanın kalitesini artırmaktadır. Bu yönüyle, çalışmada yalnızca ekonomik sonuçların değil, bu sonuçlara ulaşmada kullanılan modelleme sürecinin de metodolojik olarak geçerliliğinin sorgulanması amaçlanmıştır. Özellikle model tabanlı ekonomik değerlendirmelerde karşılaşılan yapısal önyargılar, veri seçimi ve model varsayımlarındaki belirsizliklerin sonuçlara etkisi dikkate alınarak, çalışmanın hem metodolojik sağlamlığı hem de uygulama geçerliliği açısından potansiyel bias riskleri belirlenmek ve en aza indirilmek istenmiştir. Bu yaklaşım, çalışmanın yalnızca bulgularına değil, aynı zamanda bu bulguların nasıl elde edildiğine dair şeffaflık sağlamaktadır.

Nihai olarak bu çalışma bir maliyet-etkililik analizi içeren meta-analiz olduğundan genel metodolojik kaliteyi ve ekonomik analizlere özgü önyargı risklerini kapsamlı bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla kalite değerlendirme aracı kullanılmıştır. Bu kapsamda, çalışmaların ekonomik modelleme ve maliyet-etkililik analizine özgü metodolojik kalite ve bias riskini değerlendirmek üzere ise ECOBIAS kontrol listesi uygulanmıştır (Adarkwah vd., 2016; Welch vd., 2016). Bu kapsamda, çalışmaların ekonomik modelleme ve maliyet-etkililik analizine özgü metodolojik kalite ve bias riskini değerlendirmek üzere ECOBIAS kontrol listesi uygulanmıştır. ECOBIAS değerlendirmesi, model yapısı, veri kaynaklarının geçerliliği, parametre belirsizliği, duyarlılık analizlerinin kapsamı ve sonuçların genellenebilirliği gibi unsurları sistematik biçimde incelemektedir. Bu kapsamda değerlendirilen 105 çalışmanın tamamı kalite kriterlerini karşılamış olup, metodolojik açıdan ciddi yanlılık (bias) riski taşıdığı tespit edilen veya temel raporlama eksikliği bulunan herhangi bir çalışma kapsam dışı bırakılmamıştır. Bulgular, incelenen çalışmaların genel olarak kabul edilebilir metodolojik standartlara uygun olarak yürütüldüğünü ve meta-analiz için bütünsel olarak dahil edilebilir nitelikte olduğunu göstermektedir. Önyargı listesi kullanılarak yapılan değerlendirme sonuçları Ek-2’de ayrıntılı bir şekilde sunulmuştur.

3.5.2. Yayın Yanlılığı

Sistematiik derleme ve meta-analizlerde karşılaşılan temel metodolojik sorunlardan biri yayın yanlılığıdır. Yayın yanlılığı, genellikle istatistiksel olarak anlamlı veya olumlu sonuçlara sahip çalışmaların, anlamlı olmayan ya da olumsuz sonuçlara sahip çalışmalara kıyasla yayınlanma olasılığının daha yüksek olması durumunu ifade etmektedir (Egger vd., 1997). Bu durum, meta-analiz sonuçlarının doğruluğunu tehdit eder ve etki büyüklüğünün olduğundan daha fazla ya da anlamlı görünmesine neden olabilir.

Yayın yanlılığı, özellikle küçük örneklemlili çalışmaların daha büyük etki büyüklükleri raporlaması ve anlamlı sonuçlara sahip olmayan çalışmaların yayınlanmaması durumlarında belirgin hâle gelmektedir. Bu tür bir yanlılık, sistematiik olarak seçilmiş çalışmaların meta-analiz içinde yer alması, sonuçları çarpıtabilir (Song vd., 2010). Yayın yanlılığının tespiti için en sık kullanılan yöntemlerden biri huni grafiğı (funnel plot) analizidir. Bu grafik, çalışmalarda bildirilen etki büyüklüklerinin örneklem büyüklüklerine göre simetrik olarak dağılıp dağılmadığını göstermektedir. Simetrinin bozulması, yayın yanlılığına işaret edebilir. Ayrıca, Egger regresyon testi gibi kantitatif yöntemlerle de bu asimetri istatistiksel olarak test edilebilir (Sterne vd., 2011a). Tüm analizlerde yayın yanlılığı hem görsel olarak huni grafiğıyle hem de istatistiksel yöntem olarak Egger regresyon testi ve Begg sıralama testi kullanılarak değerlendirildi.

Yayın yanlılığının güvenilir şekilde değerlendirilebilmesi için genellikle en az 10 çalışmanın meta-analize dâhil edilmiş olması önerilmektedir. Çünkü çalışmanın sayısı 10'un altına düştüğünde, hem funnel plot'taki simetriyi yorumlamak güçleşmekte hem de Egger testi gibi istatistiksel yöntemlerin gücü zayıflamaktadır (Higgins vd., 2019; Higgins vd., 2003; Sterne vd., 2011b; Terrin vd., 2003). Bu nedenle, çalışması az olan meta-analizlerde yapılan yanlılık değerlendirmeleri, yanlış pozitif veya negatif sonuçlara yol açabilir.

3.5.2.1. Huni Grafiğı

Huni grafiğı meta-analizde yayın yanlılığını tespit etmek amacıyla yararlanılan yöntemlerden biridir (Light ve Pillemer, 1984). Meta-analizdeki bileşen çalışmalarının dağılım grafiğıdir. Yatay ekseninde tedavi etkisi, dikey ekseninde ise ters varyans, standart hata veya örneklem büyüklüğü gibi bir ağırlık ölçüsü bulunur (Lau vd., 2006). Yanlılığın olmadığı durumlarda, grafik simetrik bir ters huniye benzemektedir. Daha küçük çalışmalardan elde edilen etki tahminleri grafiğın alt kısmında ve daha geniş bir şekilde

saçılır. Daha büyük çalışmalarda dağılımı ise artan bir kesinlikle daralır (Dickersin vd., 1992; Easterbrook vd., 1991). Bir yayın yanlılığı varsa huni grafiği asimetrik görünümde olur (Begg ve Berlin, 1988; Egger ve Davey Smith, 1988). Ancak huni grafiği asimetrisi, meta-analizde yayın yanlılığının kanıtı olarak yorumlanamaz (Egger vd., 1997). Yetersiz metodolojik kaliteye sahip daha küçük çalışmalarda tedavi etkilerinin aşırı tahmin edilmesi de asimetriye neden olabilmektedir (Schulz vd., 1995).

Huni grafiğinin üst kısmında toplanan çalışmalar daha büyük örneklem boyutuna sahiptir ve genellikle sonuçları daha güvenilirlerdir. Alt kısmında bulunan çalışmalar ise küçük örneklem boyutuna sahiptir ve daha değişken sonuçlar üretirler (Sterne ve Harbord, 2004; Sterne ve Egger, 2001).

Yalnızca huni grafiğindeki dağılıma bakarak yayın yanlılığına karar vermek her zaman doğru doğru sonuç üretildiğini göstermeyebilir (Bakioğlu ve Özcan, 2022). Huni grafiğindeki yayın yanlılığı sonuçlarını desteklemek amacıyla Egger regresyon testi (Egger vd., 1997) ve Begg sıralama testi (Begg ve Mazumdar, 1994) kullanılmaktadır.

3.5.2.2. Egger Regresyon Testi

Egger testi, etki tahminlerinin standart hatalarına göre doğrusal regresyonunu gerçekleştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Anlamlı bir test ($p < 0,05$) huni grafiği asimetrisini göstermektedir (Egger vd., 1997; Peters vd., 2006). Buna karşılık testin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyinde olması, araştırmaların huni grafiğinde simetrik olarak dağıldığını göstermektedir (Dinçer, 2023).

3.5.2.3. Begg Sıralama Testi

Begg sıralama testi ise iki sıra kümesinin ne kadar güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu gösteren Spearman sıra korelasyon katsayısı veya Spearman ρ (rho) testini (rank correlation test) kullanarak etki büyüklüklerini ve bunlara karşılık gelen örneklem varyansları arasındaki korelasyonu incelemektedir. Başka bir ifade ile etki büyüklüğünün standartlaştırılmış değerleri ile varyansları arasındaki kendall's tau değerini hesaplayarak bulunur. Anlamlı bir test ($p < 0,05$) ya da yüksek korelasyon huni grafiği asimetrisini göstermektedir. Başka bir ifade ile anlamsız sonuç yayın yanlılığının olmadığına işaret etmektedir (Dinçer, 2023; Lin ve Chu, 2018). Begg testinin gücü, Egger testine göre daha zayıftır ve az sayıda çalışma içeren meta-analizlerde yayın yanlılığını tespit etmede yetersiz kalabilir (Bakioğlu ve Özcan, 2022; Dinçer, 2023). Sıra testi, etki büyüklükleri

ile bunlara karşılık gelen örnekleme varyansları arasındaki korelasyonu inceler; güçlü bir korelasyon yayın yanlılığını ima eder.

3.5.3. Sentezleme Yöntemleri

3.5.3.1. Veri Normalizasyonu ve Sentezleme Süreci

Maliyet-etkililik analizlerinin sistematik olarak birleştirilebilmesi için çalışmalarda raporlanan verilerin standardize edilerek karşılaştırılabilir hale getirilmesi gerekmektedir. Bu sürece "veri normalizasyonu ve sentezi" adı verilmektedir. (Welton vd., 2008; Bagepally vd., 2022a).

Bu çalışma kapsamında farklı ülkelerde farklı yıllarda gerçekleştirilen maliyet etkililik analizleri, perspektif, para birimi, yıl ve değerlendirme yöntemi açısından farklılıklar göstermektedir. Meta-analize uygun biçimde sentezlenebilmeleri için aşağıdaki aşamalar izlenmiştir:

Perspektiflere Göre Sınıflandırma: Sağlık ekonomisinde yapılan maliyet-etkililik, maliyet-yararlılık ve maliyet-fayda analizlerinde temel belirleyici unsurlardan biri, çalışmanın hangi perspektiften yürütüldüğüdür. Perspektif; değerlendirme sırasında hangi maliyetlerin ve hangi faydaların dikkate alınacağını belirleyen çerçeveyi ifade etmektedir. En yaygın kullanılan perspektifler arasında toplumsal perspektif, geri ödeme kurumu (örneğin Sosyal Güvenlik Kurumu gibi), hastane perspektifi ve hasta perspektifi yer almaktadır. Her bir perspektif, sağlık hizmetinin farklı aktörlerine ait kaynak kullanımını ve sonuçlarını farklı düzeylerde dikkate almaktadır (Drummond vd., 2015). Toplumsal perspektif, en geniş kapsamlı değerlendirme yaklaşımı olarak, yalnızca doğrudan tıbbi maliyetleri değil, aynı zamanda dolaylı maliyetleri (örneğin üretkenlik kaybı, hasta ve bakım verenin zaman maliyetleri) ve sağlığa ilişkin tüm sonuçları içermektedir. Bu perspektif, genellikle kamu politikaları ve ulusal düzeyde sağlık sisteminin genel etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan çalışmalar için tercih edilmektedir (Sanders vd., 2016). Buna karşılık, geri ödeme kurumu perspektifi yalnızca ilgili sigorta kurumunun veya ödeme yapan otoritenin karşılamakla yükümlü olduğu maliyetleri dikkate almaktadır. Bu perspektif, sağlık hizmetlerinin geri ödeme kapsamına alınıp alınmaması veya fiyatlandırma politikalarının belirlenmesi gibi kararlar için kullanılmaktadır (Gold vd., 1996). Hastane perspektifi, hizmet sunucunun karşılaştığı maliyetleri temel alırken; hasta perspektifi, bireyin katlandığı doğrudan cepten harcamalar ile seyahat ve zaman

maliyetleri gibi diğer bireysel yükleri kapsamına almaktadır (Husereau vd., 2022). Perspektif seçimi yalnızca maliyet unsurlarını değil, aynı zamanda değerlendirme kapsamındaki fayda ölçütlerini de etkiler. Örneğin, yalnızca geri ödeme kurumu perspektifinden yürütülen bir analizde yaşam kalitesi gibi bireysel sağlık çıktıları göz ardı edilebilirken, toplumsal perspektifte bu unsurlar önemli yer tutar. Bu durum, farklı perspektiflerden yürütülen çalışmaların sonuçlarının karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerle literatürde karşılaştırmalı analizlerde benzer perspektiflerin kullanılması ya da en azından perspektifin açık biçimde tanımlanması gerektiği vurgulanmaktadır (Evers vd., 2005; Neumann vd., 2016). Ekonomik değerlendirme rehberlerinin çoğu, perspektifin net biçimde belirtilmesini ve mümkünse birden fazla perspektiften analiz yapılmasını önermektedir. Örneğin, ISPOR ve CHEERS raporları, araştırmacıların hem karar vericilere hem de farklı paydaşlara hitap edebilmesi için alternatif perspektiflerden elde edilen sonuçları raporlamasını tavsiye etmektedir (Husereau vd., 2022; Ramsey vd., 2005). Sonuç olarak, ekonomik değerlendirme çalışmalarında kullanılan perspektif hem yöntemin kapsamını hem de elde edilen bulguların yorumunu doğrudan etkilemektedir. Bu nedenle, araştırma sorusu ve hedef kitlesine uygun perspektifin seçilmesi ve bu tercihin şeffaf biçimde raporlanması hem bilimsel geçerlilik hem de politika yapıcılar için uygulanabilirlik açısından büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada incelenen tüm çalışmalar, sağlık ekonomisinde sıkça kullanılan dört temel perspektife göre sınıflandırılmıştır:

Toplumsal (Sosyal) Perspektif: Tüm maliyet ve sonuçlar (doğrudan, dolaylı) toplumu ilgilendiren ölçekte ele alınır. Bu perspektifle mevcut 23 çalışma bulunmaktadır (2, 6, 7, 16, 17, 20, 23, 28, 32, 33, 43, 57, 58, 67, 76, 81, 87, 90, 95, 97, 102, 103, 105 nolu çalışmalar).

Üçüncü Taraf Ödeyici / Geri Ödeme Kurumu Perspektifi: Genellikle kamu sigorta sistemleri veya özel sigortacıların üstlendiği doğrudan tıbbi maliyetleri kapsayan 85 çalışma mevcuttur (1, 3, 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 88, 89, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 104, 105 nolu çalışmalar)

Hastane Perspektifi: Sadece sağlık hizmeti sunucusunun doğrudan maliyetlerini dikkate alan bir çalışma mevcuttur (94 nolu çalışma).

Hasta Perspektifi: Bireylerin cepten ödediği doğrudan maliyetleri kapsar. Hasta Perspektifi ile ilgili 2 çalışma mevcuttur (18 ve 58 nolu çalışmalar).

Belirtilen perspektifler toplamda 105 çalışma üzerinden değerlendirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda birden fazla analiz perspektifi (örneğin hem toplumsal hem de üçüncü taraf ödeyici perspektifi) kullanıldığından, aynı çalışma birden fazla kategoriye dahil edilmiştir. Bu nedenle, perspektif bazında verilen toplam çalışma sayısı, incelenen özgün çalışma sayısını aşmaktadır.

Hasta Perspektifi: Bireylerin cepten ödediği doğrudan maliyetleri kapsar. Hasta perspektifine ilişkin 2 çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların nitelikleri ve kapsamları birbirinden oldukça farklı olduğundan, meta-analiz kapsamında birleştirilerek ortak bir değerlendirme yapılmamıştır.

3.5.3.2. Para Birimi ve Zaman Dönüştürme (Standardizasyon)

Çalışmalarda bildirilen maliyetlerin farklı yıllara ve para birimlerine ait olması, doğrudan karşılaştırmayı olanaksız kılar. Bu nedenle tüm çalışmaların sonuçlarındaki maliyetler 2023 yılı PPP göre ABD dolarına çevrilmiştir. Bu amaçla dolar ya da milli para cinsinden verilen para birimleri o ülkenin tüketici fiyat endeksi (CPI - Consumer Price Index) baz alınarak 2023 ABD dolarına indirgenmiştir (Dünya Bankası verileri kullanılmıştır).

3.5.3.3. Maliyet Verilerinin 2023 PPP'ye Göre Standardizasyonu

Farklı çalışmaların kullanılan yöntem, perspektif (toplum, sağlık sistemi vb.) ve zaman diliminden kaynaklanan heterojenlikleri dikkate alınarak, bu dönüşüm süreci sadece maliyet boyutunda karşılaştırılabilirlik sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

Satın Alma Gücü Paritesinin Hesaplanması: PPP, her ülkenin para biriminin reel alım gücünü dikkate alarak ortak bir para birimi (uluslararası \$PPP) üzerinden maliyetlerin karşılaştırılmasını sağlamaktadır (Drummond vd., 2015; WHO, 2003).

Bu çalışmada, farklı ülkelerde ve farklı yıllarda yapılmış maliyet etkililik analizlerinden elde edilen maliyet verileri, karşılaştırılabilir hale getirilmek amacıyla 2023 yılı PPP'ye göre dönüştürülmüştür. Bu dönüşüm süreci, Dünya Bankası'nın yayımladığı en güncel veri olan 2023 yılı PPP dönüşüm katsayıları kullanılarak gerçekleştirilmiştir (<https://data.worldbank.org>).

Dönüşüm Yöntemi: Her bir çalışmada yer alan maliyet değeri, Dünya Bankası'nın belirlediği 2023 yılı PPP dönüşüm katsayısı ile dönüştürülmüştür. Dünya Bankası tarafından belirlenen katsayılar, yerel para biriminde 1 uluslararası doların (\$PPP) karşılığını ifade etmektedir (World Bank, 2023). Dönüştürme, formül 3.1 yardımıyla hesaplanmaktadır.

$$\text{Maliyet}_{\text{PPP}(2023)} = \frac{\text{Maliyet}_{\text{yerel}}}{\text{PPP katsayısı}_{2023}} \quad (3.1)$$

Maliyet_{yerel}: Çalışmada bildirilen maliyet (ülkenin yerel para biriminde)

PPP katsayısı₂₀₂₃: Dünya Bankası tarafından bildirilen 2023 yılı LCU/\$PPP

Maliyet_{PPP(2023)}: 2023 yılı uluslararası dolar (\$PPP) cinsinden standartlaştırılmış maliyet PPP dönüşüm faktörü, GSYİH (uluslararası \$ başına LCU)" göstergesi, her ülke için 2023 yılına ait dönüştürme katsayılarını sunar. Çalışmada kullanılan dönüştürme katsayıları Dünya Bankası verilerinden alınmıştır (<https://data.worldbank.org>). Bu yöntem, incelenen tüm maliyet etkililik çalışmaları için geçerli olacak şekilde uygulanmıştır. Her bir çalışmanın orijinal maliyeti yerel para biriminde alınmış, 2023 yılı PPP katsayısı ile dönüştürülerek tüm maliyetler ortak birim olan 2023 uluslararası dolar (\$PPP) cinsine dönüştürülmüştür. Böylece meta-analiz kapsamında karşılaştırılabilir ve birleştirilebilir veri seti elde edilmiştir.

b. Kullanılan Temel Yöntem

Aynı para biriminin (örneğin ABD doları) farklı yıllardaki değerini dönüştürmek için literatürde yaygın olarak kullanılan yöntem CPI'dır. CPI, bir ülkedeki tüketicilerin satın aldığı mal ve hizmetlerin ortalama fiyatlarındaki değişimi ölçer.

CPI ile düzeltme formül 3.2'den yararlanarak gerçekleştirilmektedir.

$$\text{Güncel Değer} = \text{Geçmiş Değer} \times \frac{\text{Güncel yıl CPI}}{\text{Geçmiş yıl CPI}} \quad (3.2)$$

c. Net Parasal Fayda ve Varyans Hesaplama:

NPF yaklaşımı, geleneksel artımlı maliyet-etkililik oranı (ICER) yönteminin sınırlılıklarını aşmak amacıyla geliştirilen alternatif bir değerlendirme aracıdır. Özellikle sağlık ekonomisi literatüründe, NPF'nin, karar verme süreçlerini sadeleştirilmesi ve istatistiksel analizlerde daha kullanışlı olması nedeniyle giderek daha fazla tercih edildiği görülmektedir. ICER yönteminde karşılaşılan negatif değerlerin yorumlanmasındaki

zorluklar, fayda artışının sifıra yakın olduğu durumlarda belirsizliklerin ortaya çıkması ve farklı müdahalelerin doğrudan karşılaştırılamaması gibi problemler, NPF yaklaşımını daha işlevsel kılmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2021).

NPF, müdahale sonucunda elde edilen sağlık kazanımlarının parasal bir değere dönüştürülerek doğrudan maliyetle karşılaştırılmasına dayanır. Bu yönüyle hem ekonomik hem de klinik etkileri tek bir ölçütle ifade edebilme imkânı sunar. Ayrıca, müdahalelerin karşılaştırmalı analizlerinde en yüksek net faydayı sağlayan seçeneğin doğrudan belirlenebilmesi, karar vericiler açısından süreci sadeleştirir ve netleştirir (Drummond vd., 2015).

NPF hem maliyetleri hem de sağlanan sağlık kazancını parasal terimle ifade eden bir göstergedir ve meta-analize uygun bir ölçüdür (Welton vd., 2008). NPF, bir müdahalenin etkisi ile bu etkinin parasal değeri ile maliyeti arasındaki farkı temsil eder. Dolayısıyla pozitif bir NPF değeri müdahalenin maliyet-etkili olduğunu, negatif bir değer ise olmadığını gösterir. Muennig ve Bounthavong (2021), bu yaklaşımın özellikle duyarlılık analizlerinde ve regresyon modellerinde kullanım kolaylığı sağladığını, böylece hem istatistiksel güç hem de yorumlama kolaylığı açısından ICER'a kıyasla üstünlük taşıdığını vurgulamaktadır. NPF yaklaşımı, maliyet-etkililik analizlerinde hem kavramsal netliği hem de uygulama kolaylığı ile öne çıkan bir yöntemdir. Sağlık teknolojisi değerlendirme çalışmalarında, alternatif müdahaleler arasında karşılaştırma yapılırken daha sağlam ve doğrudan yorumlara imkân tanınması nedeniyle literatürde güçlü biçimde önerilmektedir (Muennig ve Bounthavong, 2021).

Bu çalışmada, farklı ülkelerde ve yıllarda yürütülmüş maliyet-etkililik analizlerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi kapsamında, ICER değerlerinin sınırlayıcı doğasından kaçınmak amacıyla net parasal fayda yaklaşımı kullanılmıştır. Bu yöntem, her bir çalışmada bildirilen maliyet ve etkililik (QALY) değerlerinin, seçilen bir “ödemeye istekli olma eşiği” (willingness-to-pay threshold, λ) üzerinden ortak bir ölçekte ifade edilmesine olanak tanımaktadır (Drummond vd., 2015; Neumann vd., 2017). NPF formül 3.3 yardımıyla hesaplanmaktadır.

$$NPF = (\lambda x QALY) - \text{Maliyet} \quad (3.3)$$

λ : Toplumun bir ek QALY için ödemeye razı olduğu miktar (uluslararası \$PPP cinsinden).

QALY: Müdahaleyle elde edilen yaşam kalitesine uyarlanmış yaşam yılı.

Maliyet: Müdahalenin maliyeti \$PPP (çalışmada 2023 yılına göre dönüştürülmüştür).

d. İlave Net Parasal Fayda Hesaplama

Net parasal fayda (Net Monetary Benefit, NPB) yaklaşımının karşılaştırmalı biçimi olan İlave Net Parasal Fayda (Incremental Net Monetary Benefit, INB), ekonomik değerlendirme çalışmalarında iki müdahale arasında doğrudan karşılaştırma yapmaya olanak tanıyan güçlü bir araçtır. INB'yi, klasik ICER yaklaşımına göre daha sade, yorumlanabilmektedir ve istatistiksel olarak daha elverişli bir yöntem olarak tanımlamaktadır (Drummond vd., 2015). Bu yöntem, her bir müdahalenin parasal olarak ifade edilen sağlık faydasını ayrı ayrı değerlendirdikten sonra, aralarındaki farkı temel alarak karar vericilere net bir tercih çerçevesi sunar. INB yaklaşımı, ICER'in yorumlanmasında karşılaşılan belirsizlikleri ortadan kaldırması ve negatif ya da sonsuz sonuçlarla karşılaşılma riskini azaltması nedeniyle literatürde giderek daha fazla benimsenmektedir. Ayrıca, bu yöntem regresyon analizleri, duyarlılık analizleri ve olasılıksal karar modelleri gibi ileri düzey ekonomik modellemelere kolayca entegre edilebilmekte ve istatistiksel anlamlılık testlerine uygun yapısıyla karar verme sürecine analitik güç katmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2021). Sonuç olarak, INB, yalnızca iki müdahalenin maliyet ve fayda yönünden karşılaştırılması değil, aynı zamanda sağlık sistemleri açısından hangi seçeneğin daha yüksek parasal kazanç sağladığını doğrudan gösterebilmesi nedeniyle, güncel sağlık ekonomisi literatüründe tercih edilen yöntemlerden biri hâline gelmiştir. 3.4 ve 3.5 nolu formül yardımıyla hesaplanmaktadır.

$$ICER = \frac{\Delta \text{Maliyet}}{\Delta \text{QALY}} \Rightarrow \Delta \text{Maliyet} = ICER \times \Delta \text{QALY} \quad (3.4)$$

$$INB = (\lambda \times \Delta \text{QALY}) - (ICER \times \Delta \text{QALY}) = \Delta \text{QALY} \times (\lambda - ICER) \quad (3.5)$$

ICER, maliyet artışını etkinlik artışına böldüğü için, $\lambda - ICER$ pozitifse, müdahale o eşik değere göre maliyet etkili demektir (INB pozitif) (Drummond vd., 2015).

II. Eşik Değer (λ) Seçimi

Bu analizde λ değeri için uluslararası literatürde sıklıkla kullanılan, kişi başına düşen GSYİH'nın bir katı kadar olan eşik değer dikkate alınmıştır. Dünya Bankası'nın 2023 yılı verilerine göre her ülke için kişi başına düşen GSYİH (\$PPP) alınarak ulusal eşik değerler belirlenmiş, bu değerler meta-analize dahil edilen her çalışmanın ülkesine göre uyarlanmıştır (WHO, 2003; Woods vd., 2016).

Eşik değeri belirtilmemiş çalışmalar için alternatif olarak sabit bir global eşik değeri (örneğin: 50.000 \$PPP) üzerinden analizler yapılmıştır (Muennig ve Bounthavong, 2021; Neumann vd., 2014). Ayrıca, eşik değerin belirtilmediği bazı çalışmalarda ilgili ülke için eşik değeri belirlenirken o ülkede daha önce yürütülmüş konuyla ilgili farklı maliyet etkililik analizlerinde kullanılan eşik değeri tercih edilmiştir (WHO, 2003).

a. Toplumsal Perspektifle Hesaplanan Net Parasal Fayda

Bu tez kapsamında incelenen çalışmaların bir kısmı toplumsal bakış açısıyla yürütülmüş ve doğrudan veya dolaylı sağlık maliyetlerini kapsayacak şekilde uzun dönemli, çoğunlukla yaşam boyu analiz ufkuyula hesaplanmıştır. Bu bağlamda, her çalışmada ilgili ülkenin ekonomik koşullarına özgü olarak tanımlanan eşik değerleri üzerinden net parasal fayda hesaplamaları yapılmıştır.

Aşağıda toplumsal perspektifle yürütülmüş maliyet-etkililik analizlerinde NOAK'ların Varfarin ile karşılaştırmalı olarak net parasal fayda sonuçları sunulmaktadır. Bu tablolar, ilaç bazında (Dabigatran, Rivaroksaban, Apixaban ve Edoxaban) sınıflandırılmış olup, her bir çalışmanın NPF farkı ile INB değeri hesaplanarak maliyet-etkililik (ME) durumu da belirtilmiştir.

Tablo 9'da yer alan çalışmalar, atriyal fibrilasyonlu hastalarda dabigatran 150 mg ile Varfarinin maliyet-etkililiğini net parasal fayda üzerinden değerlendirmektedir. Çalışmalar toplumsal bakış açısıyla ve genellikle yaşam boyu zaman ufkuyula gerçekleştirilmiştir. İlave Net Parasal Faydası pozitif olan çalışmalarda dabigatran, varfarin'e kıyasla daha yüksek parasal fayda sağlamış ve bu doğrultuda maliyet-etkili bulunmuştur Freeman vd. 2011, Harrington vd., 2013; Kamel vd., 2012b; Peng vd. 2023; Salata vd., 2016;). Bu çalışmaların çoğu ABD, Birleşik Krallık ve Hong Kong gibi yüksek gelirli ülkelerde yürütülmüştür. Çalışmaların farklı para birimleri ve yıllara göre hesaplanmış olması, doğrudan karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, maliyetlerin enflasyon oranları dikkate alınarak 2023 ABD dolarına dönüştürülmesi, verilerin standardizasyonu açısından önemlidir. Özellikle düşük gelirli ülkelerde (örneğin, Tayland ve Hindistan) dabigatranın nispi maliyet avantajının daha az belirgin olması, ülke ekonomilerinin ilaç fiyatlandırması üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Öte yandan, Tayland ve Hindistan gibi düşük-orta gelirli ülkelerde yapılan çalışmalarda varfarin lehine daha yüksek NPF değerleri raporlanmış, bu bağlamda dabigatran maliyet-etkili bulunmamıştır (Aghoram vd., 2022; Canestaro vd., 2013; Ng vd., 2019;

Rattanachotphanit vd., 2019;). Bu durum, ilaç maliyetleri, sağlık hizmeti ödeme sistemleri ve ülke bazlı eşik değer farklılıkları gibi faktörlerden kaynaklanabilmektedir. Maliyet etkililiği değerlendirmesinde ICER gibi ölçütlerin kullanıldığı çalışmalar (Kamel vd., 2012b), dabigatranın ek maliyetinin etkililik açısından makul bir denge sağladığını göstermektedir. Ancak, bazı çalışmalarda maliyet etkililik kriterlerinin net olarak belirtilmemesi nedeniyle net parasal fayda ICER üzerinden hesaplanmıştır. Sonuç olarak, Tablo 9’da yer alan bilgiler dabigatranın varfarine kıyasla genel olarak daha maliyet etkili bir seçenek olduğunu desteklemektedir. Genel olarak, gelişmiş ülkelerde Dabigatran’ın maliyet-etkili olduğu, gelişmekte olan ülkelerde ise Varfarin’in daha avantajlı olduğu yönünde bir eğilim gözlenmektedir.

Tablo 9

Dabigatran 150 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın Yazarı	Dabigatran	Varfarin	INB	ME
Freeman vd. (2011, USA)	\$521.922,24	\$518.017,62	\$3.904,62	☑
Kamel vd. (2012, USA)	ICER 34290,18		\$12.344,47	☑
Harrington vd. (2013, USA)	\$445.539,90	\$422.992,57	\$22.547,33	☑
Canestaro vd. (2013, USA)	\$706.789,06	\$722.048,00	-\$15.258,94	☒
Salata vd. (2016, CAN)	\$1.082.446,42	\$1.042.594,92	\$39.851,51	☑
Rattanachotphanit (2019, TH)	\$81.846,70	\$92.564,74	-\$10.718,04	☒
Aghoram vd. (2022, IND)	\$17.844,84	\$21.382,47	-\$3.537,64	☒
Peng vd. (2023, CHN)	\$403.020,09	\$378.010,47	\$25.009,62	☑
Ng vd. (2019, TH)	\$206.142,60	\$213.974,38	-\$7.831,77	☒
Jarungsuccess ve Taerakun (2014, TH)	\$3.624,55	\$13.640,30	-\$10.015,75	☒
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	\$60.034,95	\$84.188,41	-\$24.153,46	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Tablo 10’da farklı ülkelerde yapılan maliyet-etkililik analizlerine göre Dabigatran 110 mg ile Varfarinin net parasal faydalarının karşılaştırması görülmektedir. Tüm çalışmalar toplumsal bakış açısıyla yürütülmüş olup, değerlendirme ufku olarak yaşam boyu perspektifi benimsenmiştir. Altı çalışmadan sadece biri (Peng vd. 2023) Dabigatran 110 mg lehine pozitif bir NPF bildirilmiştir (NPF farkı: +\$11.551,50). Dabigatran 110 mg’nin maliyet-etkili bulunduğu çalışma, Hong Kong gibi yüksek gelirli bir ülkede gerçekleştirilmiştir. Buna karşılık, diğer beş çalışmada (Freeman vd., 2011; Rattanachotphanit vd., 2019; Aghoram vd., 2022; Jarungsuccess ve Taerakun, 2014; Dilokthornsakul vd., 2020) Varfarinin net parasal faydası daha yüksek bulunmuş ve Dabigatran 110 mg maliyet-etkili kabul edilmemiştir. Bu bulgular, Dabigatran 110 mg formülasyonunun bazı bağlamlarda Varfarin’e kıyasla daha düşük ekonomik fayda

sağladığını göstermektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde (Tayland, Hindistan) ve bazı gelişmiş ülke modellerinde (Birleşik Krallık), Varfarinin maliyet-etkililiğinin korunduğu görülmektedir. Bu durum, ilaç fiyatları, sağlık sistemi maliyet yapısı ve ülke bazlı eşik değerlerin farklılığı ile ilişkilendirilebilir. Sonuç olarak, Dabigatran 110 mg için maliyet-etkililik kararlarının bağlama özgü verilmesi gerektiği ve ülke bazlı ekonomik değerlendirmelerin büyük önem taşıdığı görülmektedir.

Tablo 10

Dabigatran 110 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın yazarı	Dabigatran 110 mg	Varfarin	INB	ME
Freeman vd. (2011, USA)	\$517.482,56	\$547.354,63	-\$29.872,07	☒
Rattanachotphanit (2019, TH)	\$78.467,87	\$100.754,37	-\$22.286,50	☒
Aghoram vd. (2022, IND)	\$18.806,77	\$22.159,34	-\$3.352,57	☒
Peng vd. (2023, CHN)	\$399.989,39	\$388.437,89	\$11.551,50	☑
Jarungsucces ve Taerakun (2014, TH)	\$2.735,88	\$13.640,30	-\$10.904,42	☒
Dilokthornsakul et. al (2020, TH)	\$50.760,20	\$88.125,46	-\$37.365,26	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Tablo 11’de Avrupa ülkelerinde (İsveç, Hollanda ve Portekiz) gerçekleştirilen üç ekonomik değerlendirme çalışmasında dabigatran 110 mg ile Varfarinin net parasal faydası ve maliyet-etkililik sonuçları sunulmaktadır. Her üç çalışmada da toplum bakış açısı benimsenmiş ve yaşam boyu analiz ufku kullanılmıştır. Bu çalışmalarda gerçekleştirilen ekonomik değerlendirme, dabigatran’ın maliyet-etkililiğine ilişkin önemli bulgular sunmaktadır. Çalışmalardan elde edilen NPF değerleri ve ICER sonuçları, ülke bazında ekonomik farklılıkları yansıtmakta ve ilaçların sağladığı değer konusunda karşılaştırmalar yapmaya olanak sağlamaktadır. İsveç (Davidson vd., 2013) çalışmasında, dabigatranın net parasal faydası 564.784 \$ olarak hesaplanırken, varfarin için bu değer 547.562 \$ olarak bulunmuştur. Dabigatran lehine iki ilaç arasında yaklaşık 17.221 \$’lık bir fark ortaya çıkmıştır. İsveç’in yüksek sağlık harcaması kapasitesi ve kronik hastalık yönetiminde hasta başına yapılan yatırım dikkate alındığında, bu bulgu Dabigatran’ın uzun dönemli klinik avantajlarının ekonomik olarak da karşılık bulduğunu göstermektedir. Hollanda (van Hulst vd., 2018) çalışması, dikkat çekici şekilde her iki ilaç için de negatif NPF değerleri bildirmiştir. Ancak dabigatranın -1.399.758.008 \$’lık değeri, varfarin’e göre yaklaşık 22,7 milyon \$ daha az negatif olmuştur. Bu durum, değerler negatif olsa da görece olarak dabigatranın ekonomik yükünün daha düşük olduğu anlamına gelmektedir. Bulgular, çalışmada kullanılan modelleme varsayımları ve sağlık sistemine özgü maliyet yüklemeleriyle açıklanabilir. Bu fark, uzun vadeli

komplikasyonların maliyetine duyarlılığın yüksek olduğu modellerde dabigatranın görece üstünlüğünü göstermektedir. Portekiz (Silva vd., 2013) çalışmasında doğrudan net parasal fayda değeri verilmemekle birlikte, hesaplanan ICER değeri 17171 \$/QALY olarak bildirilmiştir. Portekiz için kabul edilen ödeme istekliliği eşiği 20.000–30.000 € aralığında değişmektedir. Bu sonuç dabigatran'ın maliyet-etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca hesaplanan NPF değeri 4518 \$ olarak pozitif yönde tespit edilmiştir.

Bu bulgular, özellikle Avrupa sağlık sistemleri içinde dabigatran 150 mg'ın ekonomik açıdan tercih edilebilir bir antikoagülan alternatifi olabileceğini ortaya koymaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan bu analizlerde dabigatran'ın net faydasının pozitif olması, ülke düzeyindeki sağlık harcama kapasitesi, fiyat düzenlemeleri ve sağlık hizmeti sunum modelleri ile yakından ilişkilidir.

Tablo 11

Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 Mg, ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 Mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın yazarı	Dabigatran 150 mg	Varfarin	INB	ME
Davidson vd. 2013	564784,14	547562,75	17221,39	☑
van Hulst vd. 2018	-1399758009	-1422478110	22720101,74	☑
Miguel vd. 2013	ICER 17171,26		4518,48	☑

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑

Tablo 12’de altı farklı çalışmada rivaroksaban 20 mg ile Varfarinin net parasal faydaları karşılaştırılmış ve maliyet-etkililik sonuçları raporlanmıştır. Tüm çalışmalar toplumsal perspektiften yapılmış olup, büyük çoğunluğu yaşam boyu zaman ufkunu kullanmaktadır. Harrington ve diğerleri (2013) (+\$17.905,70), Peng ve diğerleri (2023) (+\$15.229,30), Tajik ve diğerleri (2024) (+\$229,78), Morais ve diğerleri (2014) (+\$1.079,44) ve Jaber ve diğerleri (2021) (+\$5.696,68) çalışmalarında pozitif NPF farkı raporlanmış ve Rivaroksaban maliyet-etkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda Rivaroksaban 20 mg'ın Varfarin’e kıyasla daha yüksek ekonomik fayda sağladığı ve maliyet-etkili olduğu raporlanmıştır. Özellikle ABD ve Hong Kong gibi yüksek gelirli ülkelerde elde edilen pozitif NPF değerleri, ilacın komplikasyonları önlemedeki etkinliği ve daha düşük izlem maliyetleri ile ilişkisini göstermektedir. Tajik vd. (2024) tarafından İran’da yapılan çalışmada da Rivaroksaban lehine pozitif bir NPF farkı hesaplanmış olmasına rağmen, bu farkın mutlak değeri oldukça düşüktür (+\$229,78). Bu durum, İran ekonomisinin yapısal özellikleriyle ve özellikle İran para biriminin Amerikan doları karşısındaki düşük

değeriyle açıklanabilir. İran'daki sağlık harcamalarının genel düzeyi ve ilaç fiyatlarının dolar cinsinden karşılığı oldukça düşüktür. Bu nedenle, parasal kazanç pozitif olsa bile etkisi sınırlı görünmektedir. Dolayısıyla bu sonuç, yalnızca yönsel olarak rivaroksaban lehine yorumlanmalı; mutlak değer bakımından ise dikkatli değerlendirilmelidir. Buna karşılık, beş çalışmada INB negatif bulunmuş ve Varfarin lehine maliyet-etkililik bildirilmiştir Canestaro (2013) (-\$4.775,47), Rattanachotphanit ve diğerleri (2019) (-\$13.985,07, Ng ve diğerleri (2019) (-\$7.536,88), Jarungsuccess ve Taerakun (2014) (-\$9.237,15) ve Dilokthornsakul ve diğerleri (2020) (-\$22.979,64). Bu bulgular, özellikle Tayland gibi gelişmekte olan ülkelerde Varfarin'in hâlen ekonomik olarak daha avantajlı olduğunu göstermektedir. İlaç fiyat farklarının daha belirgin hissedildiği bu ülkelerde Rivaroksaban'ın maliyet-etkililiği zayıflamaktadır.

Sonuç olarak, Rivaroksaban 20 mg'ın maliyet-etkililiği ülkeye ve sağlık sistemi yapısına göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde olumlu sonuçlar öne çıkarken, gelişmekte olan ülkelerde Varfarin daha avantajlı görünmektedir. Bu farklılıklar, ekonomik değerlendirmelerin ülke düzeyinde yapılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tablo 12

Rivaroksaban 20 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın yazarı	Rivaroksaban 20 mg	Varfarin	INB	ME
Harrington vd. (2013, USA)	\$440.898,27	\$422.992,57	\$17.905,70	☑
Canestaro vd. (2013, USA)	\$717.272,53	\$722.048,00	-\$4.775,47	☒
Rattanachotphanit (2019, TH)	\$78.579,66	\$92.564,74	-\$13.985,07	☒
Peng vd. (2023, CHN)	\$393.239,76	\$378.010,47	\$15.229,30	☑
Tajik vd. (2024, IR)	\$1.370,83	\$1.141,05	\$229,78	☑
Ng vd. (2019, TH)	\$206.437,50	\$213.974,38	-\$7.536,88	☒
Jarungsuccess ve Taerakun (2014, TH)	\$4.403,15	\$13.640,30	-\$9.237,15	☒
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	\$61.208,77	\$84.188,41	-\$22.979,64	☒
Morais vd. (2014, PT)	\$226.197,90	\$225.118,46	\$1.079,44	☑
Jaberi vd. (2021, IR)	-\$17.344,74	-\$23.041,42	\$5.696,68	☑

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Tablo 13'te Edoxaban 30 mg ile Varfarin'in net parasal fayda farklarına göre maliyet-etkililik karşılaştırmaları sunulmaktadır. Çalışmalar toplumsal perspektifle ve genellikle yaşam boyu zaman ufkuyla gerçekleştirilmiştir. Tayland'da gerçekleştirilen iki çalışmada (Dilokthornsakul vd., 2019 ve Rattanachotphanit vd., 2019) Edoxaban'ın maliyet-etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların ardında, Tayland'daki düşük WTP ve Edoxaban'ın görece yüksek fiyatı yer almaktadır. Sonuç olarak, Edoxaban 30 mg'ın

maliyet-etkililiği ülke bağlamına göre farklılık göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde daha avantajlı görünürken, düşük-orta gelirli ülkelerde Varfarin hâlen ekonomik olarak daha tercih edilebilir bir seçenektir.

Tablo 13

Edoxaban 30 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

NET PARASAL FAYDA				
Çalışmanın yazarı	Edoxaban 30 mg	Varfarin	FARK	ME
Rattanachotphanit vd. (2019, TH)	76376,90	92564,74	-16187,84	☒
Dilokthornsakul vd. (2019, TH)	63041,26	84188,41	-21147,15	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☒ maliyet etkili değil ☒

Tablo 14'te Edoxaban 60 mg ile Varfarin'in net parasal fayda farklarına göre maliyet-etkililik karşılaştırmaları sunulmaktadır. Çalışmalar toplumsal perspektifle ve genellikle yaşam boyu zaman ufkuyla gerçekleştirilmiştir. ABD'de yürütülen Nguyen vd. (2016) çalışmasında, Edoxaban'ın net parasal faydası Varfarin'e kıyasla +\$54.887,70 daha yüksek bulunmuş ve maliyet-etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuç, yüksek gelirli bir ülke olan ABD'de Edoxaban'ın komplikasyon riskini azaltmadaki etkinliği ve daha az izlem gerektirmesi nedeniyle ekonomik açıdan avantajlı olabileceğini göstermektedir. Buna karşılık, Tayland'da gerçekleştirilen üç çalışmada (Dilokthornsakul vd., 2020; Ng vd., 2019; Rattanachotphanit vd., 2019) Edoxaban'ın maliyet-etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuçların ardında, Tayland'daki düşük WTP ve Edoxaban'ın görece yüksek fiyatı yer almaktadır. Sonuç olarak, Edoxaban 60 mg'ın maliyet-etkililiği ülke bağlamına göre farklılık göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde daha avantajlı görünürken, düşük-orta gelirli ülkelerde Varfarin hâlen ekonomik olarak daha tercih edilebilir bir seçenektir.

Tablo 14

Edoxaban 60 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın yazarı	Edoxaban 60 mg	Varfarin	INB	ME
Nguyen vd. (2016, USA)	\$540.970,74	\$486.083,04	\$54.887,70	☒
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	\$83.894,36	\$92.564,74	-\$8.670,38	☒
Ng vd. (2019, Thailand)	\$207.732,29	\$213.974,38	-\$6.242,09	☒
Dilokthornsakul vd. (2020, Thailand)	\$62.521,18	\$84.188,41	-\$21.667,23	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☒ maliyet etkili değil ☒

Tablo 15'te Apixaban 5 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiği karşılaştırılması görülmektedir. Tablodaki bulgularda ilaçların net parasal fayda değerleri toplumsal

perspektiften ve çoğunlukla yaşam boyu analiz ufkuyla değerlendirilmiştir. Toplam 12 çalışmanın yer aldığı tabloda, bu çalışmaların 7'sinde Apixaban 5 mg'ın Varfarin'e kıyasla pozitif INB sunduğu ve bu bağlamda maliyet-etkili bulunduğu görülmektedir (Canestaro vd., 2013; Esquivias vd., 2015; Harrington vd., 2013; Kamel vd., 2012a; Lanitis vd., 2014b; Peng vd., 2023; Tajik vd., 2024). Bu çalışmalarda Apixaban, Varfarin'e göre daha yüksek net parasal fayda sağlamış ve ekonomik açıdan tercih edilebilir bulunmuştur. Bu bulgular genel olarak Apixaban'ın daha düşük komplikasyon oranları, daha az izlem maliyeti ve yüksek klinik etkinliği gibi avantajlarının ekonomik çıktılarına olumlu yansıdığını göstermektedir. Bununla birlikte, beş çalışmada Apixaban lehine bir maliyet avantajı tespit edilememiştir (Dilokthornsakul vd., 2020; Jarungsucces ve Taerakun, 2014; Ng vd., 2019; Rattanachotphanit vd., 2019; Syeed vd., 2023). Bu sonuçlar, Tayland özelinde yapılan çalışmaların tamamında Apixaban'ın Varfarin'e göre daha az maliyet-etkili olduğunu göstermektedir. Bu durumun arkasında ülkenin düşük WTP, Apixaban'ın göreceli yüksek fiyatı ve yerel sağlık bütçesi kısıtlarının etkili olduğu değerlendirilmektedir. Tayland örneği, ilaç maliyet-etkililiği değerlendirmelerinde yerel ekonomik bağlamın ve sağlık sistemi yapısının önemini vurgulamaktadır. Apixaban 5 mg'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkililiği ülkeye, sağlık sistemi finansman yapısına, ilaç fiyatlandırma politikalarına ve kullanılan ekonomik eşik değerlere bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik göstermektedir. Özellikle yüksek ve orta gelirli ülkelerde pozitif net parasal fayda farkları ile desteklenen bulgular, Apixaban'ın ekonomik açıdan avantaj sağlayabildiğini ortaya koymaktadır. Ancak Tayland gibi bazı ülkelerde ilaca erişim, fiyatlandırma ve sağlık ekonomisi politikaları nedeniyle Apixaban'ın maliyet-etkili olmadığı görülmektedir.

Bu bulgular, ilaç temelli ekonomik değerlendirmelerde ülke bağlamının ne derece belirleyici olduğunu ve her ülkenin kendi HTA süreçlerine dayalı karar mekanizmaları geliştirmesi gerektiğini göstermektedir.

Tablo 15

Apixaban 5 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

NET PARASAL FAYDA				
Çalışmanın yazarı	Apixaban 5 mg	Varfarin	INB	ME
Kamel vd. (2012a, USA)	-236190,78	-251004,13	14813,35	☑
Harrington vd. (2013, USA)	446058,28	422992,57	23065,71	☑
Canestaro vd. (2013, USA)	725869,46	722048,00	3821,46	☑
Rattanachotphanit (2019, TH)	77464,32	92564,74	-15100,42	☒

<i>Tablolar Devamı</i>				
Peng vd. (2023, CHN)	403163,24	378010,47	25152,77	☑
Syeed vd. (2023, IND)	ICER 5929,02		12080,21	☒
Tajik vd. (2024, IR)	1365,78	1141,05	224,72	☑
Ng vd. (2019, TH)	208918,93	213974,38	-5055,45	☒
Lanitis vd. (2014b, UK)	497812,40	483470,66	14341,74	☑
Jarungsuccess ve Taerakun (2014, TH)	-7132,16	13640,30	-20772,46	☒
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	64067,35	84188,41	-20121,06	☒
Esquivias vd. (2015, ES)	305349,28	297887,66	7461,62	☑

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Üçüncü Taraf Geri Ödeme Kurumları Perspektifinden Net Parasal Fayda

Üçüncü taraf geri ödeme kurumları perspektifinden bakıldığında, NPF yöntemi, sağlık müdahalelerinin maliyetlerini ve sağlanan sağlık kazanımlarını tek bir parasal ölçekte birleştirerek, geri ödeme kararlarının daha şeffaf ve nesnel şekilde alınmasını mümkün kılar (Briggs vd., 2006). Bu yaklaşım, ICER'in sağladığı bilgilerin ötesinde, istatistiksel analizler için uygunluğu ve yorum kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir. Pozitif bir NPF değeri, ilgili müdahalenin geri ödeme açısından ekonomik olarak avantajlı olduğunu, negatif değer ise alternatif seçeneğin daha uygun olduğunu göstermektedir (Drummond vd., 2015).

Bu çalışmada incelenen çalışmaların büyük bir kısmı, üçüncü taraf geri ödeme kuruluşlarının perspektifini yansıtarak, kısa ve orta dönemli maliyetleri göz önünde bulunduran analizler içermektedir. Analizlerde, ilgili ülke geri ödeme politikalarına uygun olarak belirlenen ödeme eşiği değerleri esas alınarak net parasal fayda hesaplamaları gerçekleştirilmiştir. Aşağıda, literatürde geri ödeme kurumları perspektifiyle yapılan maliyet-etkililik analizlerinde, NOAK'ların (Dabigatran, Rivaroksaban, Apixaban ve Edoxaban) Varfarin ile karşılaştırmalı net parasal fayda sonuçları sunulmaktadır.

Tablo 16'da 32 çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda Dabigatran 150 mg'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkililiği ülkelerin 2023 yılı PPP katsayıları dikkate alınarak düzenlenmiş NPF değerleri üzerinden değerlendirilmiştir. Çalışmalar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelere elde edilmiş olup, ülke gruplarının ilaç tercihindeki eğilimleri de analiz edilmiştir. Gelişmiş Ülkelerde (ABD, İngiltere, Almanya, Fransa, İtalya, Almanya, Kanada, İsviçre, Finlandiya, Güney Kore) yapılan 24 çalışmanın büyük çoğunluğunda Dabigatran 150 mg, Varfarin'e göre daha yüksek bir NPF sunmuştur. Özellikle ABD merkezli 6 çalışmanın 4'ünde Dabigatran lehine pozitif bir NPF farkı

mevcuttur. İngiltere’deki 3 çalışmadan 2’si Dabigatran lehine sonuçlanmıştır. İtalya’daki 3 çalışmanın tamamı Dabigatran lehine pozitif NPF sunmuştur. Gelişmiş ülkelerde sağlık sistemlerinin ileri düzeyde HTA mekanizmalarına sahip olması, daha yüksek sağlık harcamaları ve geniş geri ödeme sistemleri sayesinde Dabigatran daha maliyet-etkili olarak değerlendirilebilir.

Gelişmekte olan ülkelerde (Tayland, Tayvan, Çin, Kolombiya, Slovenya) yürütülen 8 çalışmada daha heterojen sonuçlar elde edilmiştir. Tayland merkezli üç çalışmadan ikisi Dabigatran aleyhine sonuçlanmış ve negatif NPF farkı göstermiştir. Tayvan’da yapılan Liu ve Chen (2017) çalışmasında pozitif ve düşük miktarda bir fark (\$1.686) sunulmuştur. Çin’de yapılan çalışmaların ikisi de pozitif sonuç vermiştir (Wei vd., 2021; Zhou vd., 2022). Kolombiya çalışması, ilginç biçimde her iki ilacın da negatif NPF sunduğunu; ancak Dabigatranın görece daha az zarar verdiğini (negatif net fayda) bulmuştur.

Gelişmekte olan ülkelerde Dabigatran yüksek maliyetli bir tedavi seçeneği olduğundan sağlık bütçeleri üzerinde daha baskılayıcı bir etki yaratmakta; bu durum, ilaç lehine olan sonuçları sınırlamaktadır. ABD ve Avrupa ülkeleri genelinde Dabigatran, klinik etkinliği ve dolaylı maliyetlerdeki tasarruflar sayesinde tercih edilmektedir. Tayland ve Kolombiya gibi ülkelerde ilaç fiyatlarının toplam sağlık harcamasına oranı daha yüksek olduğundan Varfarin tercih edilebilmektedir. Çin ve Kore gibi geçiş ekonomilerinde ise ilaç politikaları ve geri ödeme sistemlerinin doğrudan etkili olduğu düşünülmektedir. NPF üzerinden yapılan analiz, ülke gelişmişlik düzeyinin, ilacın maliyet-etkililik sonuçlarını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde Dabigatran genellikle maliyet-etkili bulunurken; gelişmekte olan ülkelerde daha temkinli ve sınırlı fayda sunan bir profil çizmektedir. Bu durum, ulusal sağlık sistemlerinin kaynak kullanımı, geri ödeme modelleri ve sağlık teknolojisi değerlendirme kapasitesi ile doğrudan ilişkili olabilir.

Tablo 16

Dabigatran 150 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın Yazarı	Dabigatran 150 mg	Varfarin	INB	ME
Shah and Gage vd. (2011, USA)	\$533.280,96	\$544.528,14	-\$11.247,18	☒
Pink vd. (2011, UK)	\$360.985,07	\$359.027,30	\$1.957,77	☑
Kansal vd. (2012, UK)	ICER		\$312.471,67	☑
Andrikopoulos vd. (2012, Greece)	\$779.354,19	\$756.041,87	\$23.312,32	☑
Coyle vd. (2013, Canada)	\$324.717,74	\$320.536,01	\$4.181,73	☑
Clemens vd. (2014, USA)	\$995.145,68	\$976.951,81	\$18.193,87	☑

Tablolar Devamı

Jarungsuccess ve Taerakun (2014, Thailand)	\$17.632,35	\$27.723,62	-\$10.091,27	☒
Lanitis vd. (2014, France)	\$255.557,09	\$253.536,89	\$2.020,20	☑
Rogoni vd. (2014, Italy)	\$621.674,16	\$575.945,11	\$45.729,05	☑
Verhoef vd. (2014, Netherlands)	\$298.550,78	\$295.311,01	\$3.239,78	☑
Wang vd. (2014, Singapore)	\$812.538,43	\$830.078,65	-\$17.540,22	☒
Galvani vd. (2015, Italy)	ICER		-\$14.196,16	☒
Janjic ve Kos vd. (2015, Slovenia)	\$380.552,56	\$376.896,50	\$3.656,06	☑
Krejczy vd. (2015, Germany)	\$567.426,21	\$582.118,77	-\$14.692,55	☑
Shah vd. (2016, USA)	\$517.920,46	\$509.962,83	\$7.957,63	☑
Salata vd. (2016, USA)	\$1.119.637,88	\$1.086.594,66	\$33.043,23	☑
Hernandez vd. (2017, USA)	\$530.078,45	\$544.571,19	-\$14.492,74	☒
Liu ve Chen vd. (2017, Taiwan)	\$751.319,67	\$749.633,32	\$1.686,35	☑
Hospodar vd. (2018, USA)	\$709.649,62	\$717.846,64	-\$8.197,02	☒
Mendoza vd. (2019, Colombia)	-\$14.174,03	-\$30.339,40	\$16.165,37	☑
Ng vd. (2019, Thailand)	\$206.903,60	\$215.461,46	-\$8.557,85	☒
Thom vd. (2019, UK)	\$156.269,43	\$144.622,91	\$11.646,52	☑
de Pouvourville vd. (2019, France)	ICER		\$23.454,74	☑
Wang vd. (2020, USA)	\$380.788,29	\$374.714,34	\$6.073,95	☑
Hallinen vd. (2021, Finland)	\$243.082,98	\$237.103,94	\$5.979,04	☑
Wei vd. (2021, China)	\$218.338,29	\$201.633,11	\$16.705,18	☑
Lorenzoni vd. (2021, Italy)	\$200.010,17	\$165.188,09	\$34.822,08	☑
Choi vd. (2022, South Korea)	\$424.698,75	\$442.420,76	-\$17.722,01	☒
Zhou vd. (2022, China)	\$193.046,89	\$167.416,94	\$25.629,95	☑
Krejczy vd. (2014, Germany)	\$618.717,84	\$632.944,71	-\$14.226,87	☒
Pletscher vd. (2013, Switzerland)	ICER		\$96.813,70	☑
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	\$84.501,03	\$95.547,24	-\$11.046,21	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Tablo 17’de çalışmadan elde edilen ve 2023 yılı PPP’ye göre ABD doları cinsinden güncellenmiş maliyet-etkililik sonuçları görülmektedir. Çalışmalarda Dabigatran 110 mg’ın Warfarin’e kıyasla Net Parasal Fayda farkları hesaplanmış ve ülkelere göre sınıflandırılmıştır.

Gelişmiş ülkelere gelen 13 çalışmanın büyük kısmında Dabigatran 110 mg, Warfarin’e göre daha düşük NPF değeri sunmuştur. ABD kaynaklı üç çalışmada (Shah ve Gage 2011; Hernandez vd., 2017; Hospodar vd., 2018) Dabigatran 110 mg Warfarin’e göre (sırasıyla -\$19.614, -\$18.265 ve -\$14.268) daha düşük NPF ile değerlendirilmiştir. Almanya’da (Krejczy vd., 2015; Krejczy vd., 2014) çalışma), benzer şekilde Dabigatran aleyhine negatif farklar bildirilmiştir. Fransa (Lanitis vd., 2014a) çalışmasında fark minimum düzeyde (-\$110) olsa da yine Dabigatran aleyhinedir. Norveç (Wisloff vd., 2014) ve Belçika (Kongnakorn vd., 2015) gibi ülkelere mütevazı de olsa Dabigatran lehine pozitif

NPF raporlanmıştır. Gelişmiş ülkelerde Dabigatran 110 mg'ın maliyet-etkili olmadığı yönünde sonuçların ağırlıklı olması, bu dozun özellikle yaşlı hastalar ve düşük kanama riski olan bireyler için tercih edilmesine rağmen, maliyet düzeyinin tasarruf potansiyelini karşılayamadığını göstermektedir.

Gelişmekte olan ülkelere gelen 4 çalışmadan sadece biri Dabigatran lehine pozitif fark bildirmiştir. Çin'deki iki çalışmadan biri (Zhou vd., 2022) pozitif (17.794 \$), diğeri (Wei vd., 2021) ise negatif (-11.509 \$) sonuç vermiştir. Tayland çalışmaları (Jarungsuccess ve Taerakun, 2014; Rattanachotphanit vd. 2019) Dabigatran 110 mg için net şekilde negatif NPF raporlamıştır. Gelişmekte olan ülkelere, özellikle Tayland gibi maliyet duyarlılığı yüksek sağlık sistemlerinde Dabigatran 110 mg'ın ekonomik üstünlüğü elde edemediği görülmektedir.

Dabigatran 110 mg dozunun Varfarin'e kıyasla maliyet-etkililiği ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelere dahi bu doz formunun Varfarin'e göre daha az maliyet-etkili olduğu yönünde sonuçlar dikkat çekicidir. Dabigatran 150 mg'ın aksine, 110 mg formunun sağlık sistemlerine ekonomik katkısının sınırlı olduğu anlaşılmaktadır. Bu durum, tedavi dozunun hasta alt grubu ile ekonomik sonuçları doğrudan etkilediğini göstermekte ve bireyselleştirilmiş farmakoekonomik değerlendirme gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Tablo 17

Dabigatran 110 mg ve Varfarin Net Parasal Fayda

Çalışmanın Yazarı	Dabigatran 110 mg	Varfarin	INB	ME
Shah ve Gage, 2011	\$524.914,15	\$544.528,14	-\$19.613,99	☒
Andrikopoulos vd., 2012	\$771.988,46	\$756.041,87	\$15.946,59	☑
Jarungsuccess ve Taerakun, 2014	\$16.786,04	\$27.723,62	-\$10.937,58	☒
Lanitis vd., 2014a	\$253.380,20	\$253.490,80	-\$110,60	☒
Wang vd., 2014	\$796.553,92	\$830.078,65	-\$33.524,73	☒
Wisloff vd., 2014	\$541.684,92	\$539.952,21	\$1.732,71	☑
Kongnakorn vd., 2015	\$298.393,45	\$296.396,59	\$1.996,85	☑
Krejczy vd., 2015	\$564.225,88	\$582.118,77	-\$17.892,89	☒
Hernandez vd., 2017	\$526.306,06	\$544.571,19	-\$18.265,13	☒
Liu ve Chen, 2017	\$747.683,72	\$749.633,32	-\$1.949,60	☒
Hospodar vd., 2018	\$703.578,08	\$717.846,64	-\$14.268,56	☒
de Pourvoirville vd., 2019	ICER	—	\$13.173,09	☑
Wei vd., 2021	\$190.124,54	\$201.633,11	-\$11.508,57	☒
Zhou vd., 2022	\$185.211,34	\$167.416,94	\$17.794,41	☑

Tablolar Devamı

Krejczy vd., 2014	\$615.317,92	\$632.944,71	-\$17.626,79	☒
Pletscher vd., 2013	ICER	—	\$58.363,07	☒
Rattanachotphanit vd., 2019	\$81.289,24	\$95.547,24	-\$14.258,00	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☒ maliyet etkili değil ☒

Tablo 18’de <80 yaş hastalarda günde iki kez 150 mg ve ≥80 yaş hastalarda günde iki kez 110 mg dozunda kullanılan dabigatranın, farklı ülkelerde yürütülen ekonomik değerlendirme çalışmalarında varfarine karşı maliyet-etkililiği, NPF yöntemiyle değerlendirilmiştir. Tayvan, İsviçre, Birleşik Krallık, Güney Afrika, Norveç, Brezilya, Belçika, İspanya, Fransa, Avusturya, Danimarka ve Kanada gibi birçok farklı ülkede yürütülen bu çalışmalarda hesaplanan NPF değerleri, dabigatranın ekonomik kazanımının oldukça yüksek olduğunu göstermektedir.

Çalışmalardan elde edilen tüm NPF değerleri pozitif olup, bu durum dabigatranın incelenen ülkelerde varfarine kıyasla maliyet-etkili bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle Tayvan (\$58974,18) ve İsviçre (\$114.388,76) gibi ülkelerde bu fayda oldukça yüksek düzeydedir. Bu ülkelerdeki geri ödeme politikaları, ilaç fiyatlandırma mekanizmaları ve sağlık sisteminin etkinliği, yüksek NPF düzeylerine katkı sağlayabilir. Orta düzey NPF değerleri Birleşik Krallık, Norveç, Güney Afrika ve Brezilya gibi ülkelerde gözlenmiş olup, bu da dabigatranın ekonomik açıdan uygulanabilirliğini desteklemektedir. Düşük fakat pozitif NPF değerleri örneğin Kanada (Kansal vd., 2012a; \$105,85) gibi ülkelerde maliyet etkililiğin daha sınırlı olduğunu gösterse de yine de dabigatranın tercih edilebilir olduğunu göstermektedir.

Dabigatran, yaşa göre doz uyarlaması ile uygulandığında, tüm çalışmalarda pozitif net parasal fayda sunmaktadır. Bu bulgu, ilaç seçimi ve sağlık politikası kararlarında dikkate alınması gereken önemli bir ekonomik avantajdır. Uluslararası düzeyde yürütülen bu çalışmalar, ülke bazlı stratejiler geliştirirken maliyet-etkililiğe dayalı karar alma süreçlerine katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, sağlık politikası yapıcıları açısından, varfarine kıyasla dabigatranın uygulanabilirliği sadece klinik fayda açısından değil, ekonomik sürdürülebilirlik açısından da desteklenmelidir.

Tablo 18

Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg, ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg’ın Varfarine göre Net Parasal Faydası

Çalışmanın Yazarı	Dabigatran	Varfarin	INB	ME
Sorensen vd. 2011	\$193.675,41	\$189.076,10	\$4.599,30	☒

<i>Tablolar Devamı</i>				
Gonzalez vd. 2012	\$461.882,87	\$455.236,59	\$6.646,28	☑
Kansal vd. 2012a	ICER 7356,57		\$105,85	☑
Langkilde vd. 2012	\$40.648,25	\$39.587,76	\$1.060,49	☑
Bergh vd. 2013	\$616.581,18	\$601.047,75	\$15.533,44	☑
Wouters vd. 2013	\$278.991,69	\$270.282,81	\$8.708,88	☑
Chang vd. 2014	\$265.145,95	\$255.753,22	\$9.392,73	☑
Chevalier vd. 2014	\$259.920,84	\$256.929,10	\$2.991,75	☑
Lanitis vd. 2014a	\$255.497,18	\$253.490,80	\$2.006,37	☑
Wisloff vd. 2014	\$552.285,11	\$539.952,21	\$12.332,89	☑
Zheng vd. 2014	\$315.323,40	\$297.865,06	\$17.458,34	☑
Souza vd. 2015	\$528.409,40	\$518.308,94	\$10.100,46	☑
Kongnakorn vd. 2015	\$300.516,46	\$296.396,59	\$4.119,87	☑
Liao vd. 2020	\$248877,35	\$189903,17	\$58974,18	☑
Walter vd. 2021	\$196.650,69	\$194.151,32	\$2.499,37	☑
Cervantes vd. 2022	\$228.316,60	\$226.289,63	\$2.026,96	☑
Pletscher vd. 2013	ICER 8846,43		\$114.388,76	☑

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑

Tablo 19’da farklı ülkelerde geri ödeme kurumları perspektifiyle yürütülmüş olan çalışmalar kapsamında, Rivaroksaban’ın varfarin’e göre maliyet etkililiği NPF yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmalarda bildirilen tüm değerler, 2023 yılı PPP’ye göre Amerikan doları (\$) cinsinden güncellenmiştir. Toplamda 42 çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalar, Avrupa, Asya, Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Afrika gibi farklı coğrafi bölgeleri kapsamaktadır. Çalışmaların yaklaşık yarısında Rivaroksaban, Varfarin’e kıyasla pozitif net parasal fayda sağlamıştır. Bu bulgu, Rivaroksaban’ın birçok ülkede sağlık sistemleri açısından ekonomik olarak uygulanabilir ve tercih edilebilir olduğunu göstermektedir. Özellikle: Asya (Singapur, Japonya, Çin, Kore, Tayvan), Avrupa (İtalya, Finlandiya, Yunanistan, İngiltere, Almanya’nın bazı çalışmaları), Amerika (bazı ABD çalışmaları) gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda, Rivaroksaban ekonomik açıdan etkin bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Buna karşın, önemli sayıda çalışmada Rivaroksaban’ın negatif net parasal fayda ürettiği görülmektedir. Özellikle ABD’de yapılan bazı çalışmalarda (örneğin Hospodar vd., 2018; Hernandez vd., 2017 ve Wu vd., 2014), yüksek ilaç maliyetleri ve sağlık hizmeti giderleri nedeniyle Rivaroksaban’ın geri ödeme kurumları açısından ekonomik olarak dezavantajlı olduğu saptanmıştır. Tayland, Kolombiya, Endonezya, Slovenya, Kanada gibi ülkelerde de negatif NPF değerleri dikkat çekmektedir. Bu sonuçlar ya düşük WTP eşikleri ya da daha uygun maliyetli Varfarin alternatiflerinin tercih ediliyor olmasından kaynaklanabilir.

Coğrafi dağılıma göre değerlendirildiğinde Avrupa’da bulgular ülkeden ülkeye değişmektedir. İtalya, Yunanistan ve Finlandiya gibi ülkelerde rivaroksaban’ın maliyet etkililiği desteklenirken; Almanya’da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Belçika ve Fransa’daki çalışmalar ise genellikle pozitif NPF sunmuştur. Asya-Pasifik bölgesinde Çin, Tayvan, Japonya ve Kore’de yapılan çalışmalarda Rivaroksaban çoğunlukla pozitif net parasal fayda üretmiştir. Ancak Tayland’daki bulgular istisna oluşturmakta ve Rivaroksaban’ın ekonomik olarak uygun olmadığını göstermektedir. ABD’de elde edilen bulgular heterojendir. Bazı çalışmalarda Rivaroksaban maliyet-etkili bulunurken, bazı analizlerde ciddi ekonomik yük getirdiği görülmektedir. Afrika ve Güney Amerika’da sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Cezayir ve Kolombiya gibi ülkelerde Rivaroksaban maliyet-etkili bulunmamıştır.

Geri ödeme kurumu perspektifinden yürütülen bu uluslararası analizler, Rivaroksaban’ın maliyet etkililiğinin bağlamdan bağımsız olarak genellenemeyeceğini, ülkelere özgü ekonomik yapıların, sağlık sistemlerinin ve ilaç fiyatlandırma politikalarının bu değerlendirmelerde belirleyici olduğunu ortaya koymaktadır. Pozitif NPF değerlerinin gözlendiği ülkelerde Rivaroksaban, klinik etkinliğinin yanı sıra ekonomik sürdürülebilirlik açısından da güçlü bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Öte yandan, negatif NPF raporlanan çalışmalarda ise Varfarin hala daha ekonomik bir alternatif olarak görünmektedir.

Tablo 19

Rivaroksaban’ın Varfarin’e göre Net Parasal Faydası

Çalışmanın Yazarı	Rivaroksaban	Varfarin	INB	ME
Kansal vd. 2012a	\$24.000,43		-\$21.886,04	☒
Lee vd. 2012b	\$546.739,39	\$540.238,62	\$6.500,77	☑
Kleintjens vd. 2013	\$440.069,85	\$436.038,55	\$4.031,30	☑
Jarungsuccess ve Taarakun 2014	\$18.448,61	\$27.723,62	-\$9.275,01	☒
Kourlaba vd. 2014	\$358.239,58	\$345.147,21	\$13.092,36	☑
Lanitis vd. 2014a	\$256.229,98	\$253.490,80	\$2.739,17	☑
Rognoni vd. 2014	\$588.462,53	\$575.945,11	\$12.517,42	☑
Verhoef vd. 2014	\$291.514,94	\$295.311,01	-\$3.796,07	☒
Wang vd. 2014	\$861.741,50	\$830.078,65	\$31.662,85	☑
Wisloff vd. 2014	\$546.784,72	\$539.952,21	\$6.832,50	☑
Wu vd. 2014	\$598.744,49	\$768.007,27	-\$169.262,78	☒
Zheng vd. 2014	\$301.996,88	\$297.865,06	\$4.131,82	☑
Janzic ve Kos 2015	\$371.296,87	\$376.896,50	-\$5.599,63	☒
Kongnakorn vd. 2015	\$300.968,17	\$296.396,59	\$4.571,57	☑
Krejczyk vd. 2015	\$563.741,25	\$575.778,38	-\$12.037,12	☒

<i>Tablolar Devamı</i>				
Mensch vd. 2015	\$417.103,72	\$405.749,26	\$11.354,46	☑
Shah vd. 2016	\$507.886,49	\$509.962,83	-\$2.076,34	☒
Rubio-Terrés vd. 2016	\$381.401,99	\$374.779,43	\$6.622,56	☑
Aoudia vd. 2017	\$1.107.910,91	\$1.108.932,70	-\$1.021,80	☒
Hernandez vd. 2017	\$524.361,16	\$544.571,19	-\$20.210,03	☒
Liu ve Chen, 2017	\$753.769,33	\$749.633,32	\$4.136,02	☑
Hospodar vd. 2018	\$630.685,58	\$717.846,64	-\$87.161,07	☒
Dwiprahasto vd. 2019	\$177.151,08	\$177.778,16	-\$627,08	☒
Hori vd. 2020	\$494.546,97	\$462.991,83	\$31.555,14	☑
Kim vd. 2019	\$434.339,75	\$424.354,52	\$9.985,23	☑
Mendoza vd. 2019	-\$40.269,04	-\$30.339,40	-\$9.929,64	☒
Ng vd. 2019	\$207.193,18	\$215.461,46	-\$8.268,28	☒
Thom vd. 2019	\$154.295,35	\$144.622,91	\$9.672,44	☑
Bowrin vd. 2020a	\$191.106,47	\$189.906,00	\$1.200,47	☑
Bowrin vd. 2020b	\$92.524,96	\$91.788,49	\$736,47	☑
Liao vd. 2020	\$256.413,01	\$189.903,17	\$66.509,84	☑
Walter vd. 2021	\$194.813,30	\$194.151,32	\$661,98	☑
Wang vd. 2020	\$368.645,16	\$374.714,34	-\$6.069,18	☒
Hallinen vd. 2021	\$246.668,87	\$237.103,94	\$9.564,93	☑
Wei vd. 2021	\$236.576,47	\$201.633,11	\$34.943,36	☑
Lorenzoni vd. 2021	\$184.132,20	\$165.188,09	\$18.944,11	☑
Wu vd. 2021	\$271.526,77	\$283.107,49	-\$11.580,72	☒
Cervantes vd. 2022	\$229.089,17	\$226.289,63	\$2.799,54	☑
Choi vd. 2022	\$442.852,00	\$442.420,76	\$431,24	☑
Zhou vd. 2022	\$198.661,68	\$167.416,94	\$31.244,75	☑
Krejczy vd. 2014	\$614.766,77	\$626.271,69	-\$11.504,91	☒
Rattanachotphanit vd. 2019	\$81.550,19	\$95.547,24	-\$13.997,05	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e göre NPF sonuçları Tablo 20'de görülmektedir. Tabloda görülen iki çalışma kapsamında hesaplanan NPF farkları negatiftir, yani Edoxaban 30 mg, her iki ülkede de varfarine kıyasla ekonomik bir avantaj sağlamamaktadır. Bu sonuçlar aşağıdaki faktörlerle ilişkilendirilebilir.

- İlaç Maliyetleri: Edoxaban, özellikle düşük gelirli veya sınırlı kaynaklara sahip ülkelerde (ör. Tayland) daha yüksek fiyatlandırıldığı için geri ödeme kurumları açısından ekonomik yük oluşturabilmektedir.
- WTP Düşüklüğü: Tayland gibi ülkelerde WTP eşiği genellikle düşüktür; bu durum, QALY kazanımları aynı olsa bile maliyetli müdahalelerin maliyet-etkililik analizlerinde olumsuz çıkmasına neden olur.
- Klinik Etkinlik ve Uygulama Maliyetleri: Edoxabanın bazı alt gruplarda sağladığı klinik fayda, yüksek maliyetini karşılamaya yetmeyebilir.

2023 PPP'ye göre güncellenmiş geri ödeme kurumu perspektifinden yapılan bu analizlere göre, Edoxaban 30 mg hem Almanya hem de Tayland örneğinde varfarine göre maliyet-etkili değildir.

Tablo 20

Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e göre Net Parasal Faydası

Çalışmanın Yazarı	Edoxaban 30 mg	Varfarin	INB	ME
Krejczy vd. 2015	\$560.192,05	\$566.065,29	-\$5.873,24	☒
Rattanachotphanit vd. 2019	\$80.495,75	\$95.547,24	-\$15.051,49	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili değil ☒

Tablo 21'de geri ödeme kurumu perspektifiyle yürütülen ve Edoxaban 60 mg ile varfarin'in maliyet etkililiğini karşılaştıran ekonomik değerlendirme çalışmaları analiz edilmiştir. Tüm çalışmalarda, NPF değerleri, 2023 yılı PPP temel alınarak ABD doları (\$) cinsinden düzeltilmiş olup, ülkelerin sağlık sistemi yapıları ve ödeme eşikleri doğrultusunda değerlendirme yapılmıştır.

ABD'de yürütülen dört farklı çalışmada Edoxaban'ın maliyet etkililiği karmaşık bir görünüm sergilemektedir. Magnuson vd. (2015), Shah vd. (2016), Hospodar vd. (2018) ve Wang vd. (2020) çalışmalarında Edoxaban'ın pozitif NPF değerleri ile varfarin'e göre daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. Buna karşın Hernandez vd. (2017) çalışmasında Edoxaban'ın NPF değeri negatif çıkmıştır. Bu çelişki, ABD'de ilaç maliyetlerinin kurumlar arasında değişkenlik göstermesi ve modelleme varsayımlarındaki farklardan kaynaklanabilir. Slovenya'da Janzic ve Kos (2015) tarafından yapılan çalışmada Edoxaban 60 mg'ın varfarin'e göre anlamlı düzeyde daha yüksek net parasal fayda sağladığı görülmüştür. Bu durum, Slovenya'daki fiyatlandırma yapısında Edoxaban'ın görece avantajını ve tedavi etkinliğini desteklemektedir. Krejczy vd. (2015) tarafından Almanya'da gerçekleştirilen çalışmada Edoxaban'ın varfarin'e kıyasla çok az farkla da olsa daha az maliyet-etkili olduğu belirtilmiştir. Negatif NPF değeri, bu ülkedeki ilaç fiyatlarının yüksekliği ve varfarin'in görece düşük maliyeti ile ilişkilendirilmiştir. İtalya'da Rognoni vd. (2015)'nin çalışmasında, Edoxaban'ın Varfarin'e kıyasla önemli ölçüde daha yüksek NPF sağladığı bulunmuştur. Bu sonuç, İtalya'daki farmakoekonomik karar süreçlerinde Edoxaban'ın tercih edilebilirliğini desteklemektedir. Tayvan'da yürütülen iki farklı çalışmada (Vilain vd., 2017; Liao vd., 2020), Edoxaban 60 mg'ın Varfarin'e kıyasla yüksek düzeyde net parasal fayda sağladığı gösterilmiştir. Özellikle Liao ve diğerleri (2020) çalışması, Edoxaban'ın ciddi düzeyde ekonomik üstünlük sağladığını ortaya koymuştur. Bu bulgular, Tayvan sağlık sisteminde Edoxaban'ın hem

klirik hem ekonomik olarak güçlü bir alternatif olduđunu göstermektedir. Tayland'da gerçekleřtirilen iki farklı çalıřmada (Ng vd., 2019; Rattanachotphanit vd., 2019) Edoxaban'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkili olmadığı sonucuna ulařılmıştır. Negatif NPF deđerleri, Tayland'da Varfarin'in çok dűřűk maliyetli olması ve Edoxaban'ın gűreli olarak pahalı kalmasıyla iliřkilidir. İřpanya' da Lekuona (2019) tarafından yapılan çalıřmada Edoxaban'ın, Varfarin'e kıyasla daha yűksek ekonomik fayda sađladığı rapor edilmiştir. Bu sonuç, İřpanya'da yeni nesil NOAC'ların artan kullanımıyla uyumludur. İngiltere'de Thom ve diđerleri (2019) tarafından gerçekleřtirilen çalıřmada Edoxaban'ın Varfarin'e gűre pozitif NPF deđeri sunduđu ve bu nedenle maliyet-etkili olduđu belirlenmiştir. İngiltere'deki sonuçlar, NICE gibi kurumların farmakoeekonomik karar alma sűreleriyle uyumludur. Avusturya'da Walter ve diđerleri (2021) tarafından yapılan deđerlendirmede Edoxaban'ın Varfarin'e gűre az da olsa daha yűksek net parasal fayda sađladığı gűsterilmiştir. Bu bulgu, Avusturya sađlık sisteminde Edoxaban'ın tercih edilebilirliđine iřaret etmektedir. Kore'de Choi ve diđerleri (2022) alıřması Edoxaban'ın Varfarin'e kıyasla pozitif ancak sınırlı dűzeyde ekonomik űstűnlűk sađladığını ortaya koymuştur. Kore'deki geri űdeme politikalarının Edoxaban'ı destekleyecek dűzeyde esnek olması bu sonucu etkileyebilir.

Sonuç olarak 12 űlkede Edoxaban 60 mg, Varfarin'e kıyasla geri űdeme kurumu açısından maliyet-etkili bulunmuřtur. 4 űlkede ise Edoxaban, varfarine gűre ekonomik olarak dezavantajlıdır. Bu bulgular, Edoxaban'ın maliyet etkililiđinin űlkelerin sađlık sistemine, ilaç fiyatlandırma politikalarına ve űdeme eřiđi dűzeylerine gűre deđiřtiđini gűstermektedir. űzellikle Tayvan, İtalya, Slovenya ve İřpanya gibi űlkelerde Edoxaban, Varfarin'e gűre güçlü ekonomik avantaj sađlamaktadır. Buna karřın, Tayland ve Almanya gibi űlkelerde Varfarin halen daha ekonomik bir alternatif olarak deđerlendirilmektedir.

Tablo 21

Edoxaban 60 mg'ın Varfarin'e gűre Net Parasal Faydası

Çalışmanın Yazarı	Edoxaban 60 mg	Varfarin	INB	ME
Magnuson vd. 2015	\$407.861,60	\$400.257,38	\$7.604,22	☑
Janzic ve Kos 2015	\$398.435,31	\$376.896,50	\$21.538,81	☑
Krejezy vd. 2015	\$564.820,40	\$566.065,29	-\$1.244,89	☑
Rognoni vd. 2015	\$338.444,45	\$321.551,01	\$16.893,43	☒
Shah vd. 2016	\$518.255,60	\$509.962,83	\$8.292,77	☑
Hernandez vd. 2017	\$543.606,32	\$544.571,19	-\$964,87	☒
Vilain vd. 2017	\$317.412,72	\$309.346,93	\$8.065,79	☑
Hospodar vd. 2018	\$745.732,40	\$717.846,64	\$27.885,75	☑

<i>Tablolar Devamı</i>				
Lekuona 2019	\$284.968,49	\$276.572,56	\$8.395,92	☑
Ng vd. 2019	\$208.490,67	\$215.461,46	-\$6.970,79	☒
Thom vd. 2019	\$154.178,04	\$144.622,91	\$9.555,13	☑
Liao vd. 2020	\$255.930,25	\$189.903,17	\$66.027,08	☑
Walter vd. 2021	\$195.700,26	\$194.151,32	\$1.548,94	☑
Wang vd. 2020	\$378.726,18	\$374.714,34	\$4.011,84	☑
Choi vd. 2022	\$445.179,40	\$442.420,76	\$2.758,64	☑
Rattanachotphanit vd. 2019	\$86.620,33	\$95.547,24	-\$8.926,91	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

Tablo 22’de 2012–2022 yılları arasında farklı ülkelerde yürütülmüş toplam 46 çalışmadan elde edilen bulgular, 2023 yılı SPPP esas alınarak karşılaştırılmıştır. Fark değerleri net parasal fayda hesaplamasında kullanılmış olup, pozitif fark değerleri Apixaban’ın maliyet-etkili olduğunu; negatif fark değerleri ise Varfarin’in maliyet-etkili olduğunu göstermektedir. Çalışmalar coğrafi bölgelere göre gruplandırılarak yorumlanmıştır.

Toplamda 7 çalışma ABD’de yürütülmüştür Apixaban’ın maliyet-etkin olduğu çalışmalar: Lee ve diğerleri (2012a), Shah ve diğerleri (2016), Cowper ve diğerleri (2017), Wang ve diğerleri (2020); Varfarin’in maliyet-etkin olduğu çalışmalar: Lee ve diğerleri (2012c), Hospodar ve diğerleri (2018), Wu ve diğerleri (2021)’dir. ABD’de yapılan çalışmalar incelendiğinde bulgularda konsensüsü oluşmadığı görülmektedir. Ancak yüksek pozitif fark değeri sunan Cowper ve diğerleri (2017) çalışması (\$44.633,71) ve Lee ve diğerleri (2012a) çalışması (\$25.896,32), Apixaban lehine güçlü kanıtlar sunmaktadır. Bu durum, özellikle Apixaban’ın uzun vadeli komplikasyonları azaltma potansiyelinin maliyetlere olumlu yansımaları göstermektedir.

27 çalışma Avrupa ülkelerinde yapılmıştır. Apixaban maliyet-etkin olan ülke ve çalışmalar: Belçika’da Kongnakorn ve diğerleri (2014, 2015); Fransa’da Lanitis ve diğerleri (2014a); İsveç’de Lanitis ve diğerleri (2014b); İtalya’da Rognoni ve diğerleri (2014) ve Lorenzoni ve diğerleri (2021); Norveç’de Wisloff ve diğerleri (2014); Birleşik Krallık’da Zheng ve diğerleri (2014), Lip ve diğerleri (2015), Thom ve diğerleri (2019) ve Bowrin ve diğerleri (2020a); Avusturya’da Ademi ve diğerleri (2013, 2016) ve Walter ve diğerleri. (2021); Hollanda’da Stevanović ve diğerleri (2014), Verhoef ve diğerleri (2014) ve de Jong ve diğerleri (2019); İspanya’da Esquivias ve diğerleri (2015), Slovenya’da Janzic ve Kos (2015); Finlandiya’da Hallinen ve diğerleri (2021, 2016); Yunanistan’da Athanasakis ve diğerleri (2016) çalışmalarıdır. Varfarin’in maliyet-etkin olduğu çalışmalar: Portekizde Costa ve diğerleri (2015) Almanya’da Krejczy ve diğerleri

(2015, 2014), İspanya’da Cervanres ve diğerleri (2022) çalışmalarıdır. Avrupa’da genel olarak Apixaban maliyet-etkin olarak bulunmuştur. Özellikle İtalya, Avusturya, Hollanda ve Birleşik Krallık’ta yapılan çalışmalar bu sonucu desteklemektedir. Ancak Almanya ve Portekiz’de Varfarin’in daha maliyet-etkin olduğu gözlemlenmiştir. Bu farklılıklar, ülkelerin sağlık sistemleri, ilaç fiyatlandırma politikaları ve hasta popülasyonlarının özellikleriyle ilişkilidir.

Asya ve Pasifik bölgesinde 8 çalışma bulunmaktadır. A Japonya’da Kamae ve diğerleri (2015), Tayvan’da Liu ve Chen (2017), Liao ve diğerleri (2020), Kore’de Choi ve diğerleri (2022), Çin’de Zhou ve diğerleri (2022), Li ve diğerleri (2016) Apixaban’ın maliyet-etkin olduğu çalışmalarıdır. Varfarin ise Tayland’da Jarungsuccess ve Taerakun (2014), Ng ve diğerleri (2019), Rattanachotphanit e diğerleri (2019) çalışmalarıdır. Asya-Pasifik bölgesinde Çin, Kore, Japonya ve Tayvan’da yapılan çalışmalar Apixaban’ın maliyet-etkin olduğunu ortaya koyarken; Tayland’da yapılan üç çalışma da Varfarin lehine sonuç vermiştir. Tayland’daki bu sonuçlar, düşük ilaç maliyetleri ve sağlık hizmeti yapısının farklılığı ile açıklanabilir.

Latin Amerika ve Afrika bölgesinde Arjantin’de Giorgi ve diğerleri (2015), Kolombiya’da Mendoza ve diğerleri (2019), Cezayir’de Aoudia ve diğerleri (2017) tarafından yapılan çalışmalarda Apixaban maliyet-etkilidir. Latin Amerika’daki çalışmalar çoğunlukla Apixaban’ın maliyet-etkin olduğunu göstermiştir. Ancak Şili’de yapılan çalışmada (Lanas vd., 2016) Varfarin daha uygun maliyetli bulunmuştur.

Analizi yapılan 47 çalışmanın 38’inde Apixaban maliyet-etkin bulunurken, 9 çalışmada Varfarin daha etkindir. Bu sonuç, genel olarak Apixaban’ın yüksek QALY kazancı ve düşük komplikasyon oranları nedeniyle daha maliyet-etkin olduğunu göstermektedir. Ancak bazı ülkelerde (özellikle Tayland, Almanya, Şili gibi) ilaç fiyatı, sağlık hizmetlerinin geri ödeme politikaları ve hasta takip sistemi nedeniyle Varfarin daha avantajlı bulunabilmektedir. Bu bulgular, sağlık ekonomisi açısından politika yapıcılara ülke özelinde kararlar alınması gerektiğini göstermektedir. Özellikle sağlık hizmetleri bütçesinin sınırlı olduğu düşük ve orta gelirli ülkelerde Varfarin hala cazip bir alternatif olabilirken, gelişmiş ülkelerde Apixaban tercih edilmektedir.

Sonuç olarak, AF hastalarında kullanılan oral antikoagülanların maliyet-etkililik analizine yönelik toplamda 105 çalışma incelenmiştir. İlk aşamada bu çalışmalar, toplumsal ve geri ödeme kurumları perspektifine göre sınıflandırılmış; böylece analizlerin hangi ekonomik

bakış açısıyla yürütüldüğü ortaya konmuştur. İkinci aşamada, çalışmalarda bildirilen maliyet ve etkinlik verileri, 2023 yılı PPP kullanılarak standart ABD doları cinsine dönüştürülmüştür. Böylece farklı ülkelerde yürütülen ekonomik değerlendirme sonuçlarının karşılaştırılabilirliği sağlanmıştır. Tüm bu düzenlemelerin ardından, her bir çalışma için net parasal fayda hesaplanmış ve bu değere göre NOAK ya da Varfarin'in maliyet-etkili olup olmadığı belirlenmiştir. Ayrıca bu analiz süreci yalnızca bulguların sistematik biçimde özetlenmesini değil, aynı zamanda meta-analize uygun hale getirilmesini de sağlamıştır. Çalışmanın bir sonraki aşamasında ise ülkeler arası genel eğilimleri ortaya koyan güçlü ve karşılaştırılabilir sonuçlar elde edebilmek için NPF değerlerinin varyansları hesaplanarak maliyet-etkililik bulgularının istatistiksel olarak sentezlenmesi hedeflenmektedir.

Tablo 22

Apixaban 5 mg'ın Varfarin'e göre Net Parasal Faydası

Çalışmanın Yazarı	Apixaban 5 mg	Varfarin	INB	ME
Lee vd. 2012a	\$625.094,14	\$599.197,82	\$25.896,32	☑
Lee vd. 2012c	\$59.856,01	\$62.071,76	-\$2.215,75	☒
Jarungsuccess ve Taerakun 2014	\$6.880,17	\$27.723,62	-\$20.843,45	☒
Kongnakorn vd. 2014	\$306.312,45	\$294.814,72	\$11.497,73	☑
Lanitis vd. 2014a	\$258.691,09	\$253.490,80	\$5.200,28	☑
Lanitis vd. 2014b	\$497.042,18	\$475.768,49	\$21.273,69	☑
Rognoni vd. 2014	\$609.243,74	\$575.945,11	\$33.298,63	☑
Stevanović vd. 2014	\$309.885,73	\$304.253,03	\$5.632,70	☑
Verhoef vd. 2014	\$299.404,53	\$295.311,01	\$4.093,53	☑
Wisloff vd. 2014	\$552.247,63	\$539.952,21	\$12.295,41	☑
Zheng vd. 2014	\$311.730,03	\$297.865,06	\$13.864,97	☑
Ademi vd. 2013	\$535.075,49	\$517.939,50	\$17.135,99	☑
Esquivias vd. 2015	\$326.195,50	\$319.973,75	\$6.221,75	☑
Costa vd. 2015	ICER \$10989,39		-\$3.436,55	☒
Giorgi vd. 2015	ICER \$6536,97		\$9.997,63	☑
Janzic ve Kos 2015	\$381.640,96	\$376.896,50	\$4.744,46	☑
Kamae vd. 2015	\$131.021,08	\$130.714,89	\$306,20	☑
Kongnakorn vd. 2015	\$303.246,94	\$296.396,59	\$6.850,35	☑
Krejczy vd. 2015	\$569.953,07	\$573.702,33	-\$3.749,26	☒
Lip vd. 2015	\$523.865,09	\$522.218,51	\$1.646,58	☑
Ademi vd. 2016	\$163.692,73	\$112.324,89	\$51.367,84	☑
Shah vd. 2016	\$521.032,46	\$509.962,83	\$11.069,63	☑
Athanasakis vd. 2016	\$354.498,15	\$353.311,63	\$1.186,52	☑

<i>Tablolar Devamı</i>				
Lanas vd. 2016	\$159.424,82	\$162.303,34	-\$2.878,52	☑
Aoudia vd. 2017	\$1.119.449,98	\$1.108.932,70	\$10.517,28	☑
Cowper vd. 2017	\$982.575,32	\$937.941,61	\$44.633,71	☑
Liu ve Chen, 2017	\$753.476,73	\$749.633,32	\$3.843,42	☑
Hospodar vd. 2018	\$703.760,77	\$717.846,64	-\$14.085,87	☒
de Jong vd. 2019	ICER -\$5843,26		\$15.796,52	☑
Mendoza vd. 2019	-\$13.825,08	-\$30.339,40	\$16.514,31	☑
Ng vd. 2019	\$209.677,26	\$215.461,46	-\$5.784,20	☒
Thom vd. 2019	\$158.402,98	\$144.622,91	\$13.780,07	☑
Bowrin vd. 2020a	\$190.175,28	\$189.906,00	\$269,28	☑
Liao vd. 2020	\$253.904,44	\$189.903,17	\$64.001,27	☑
Walter vd. 2021	\$198.141,93	\$194.151,32	\$3.990,62	☑
Wang vd. 2020	\$378.873,22	\$374.714,34	\$4.158,88	☑
Hallinen vd. 2021	\$248.509,66	\$237.103,94	\$11.405,72	☑
Lorenzoni vd. 2021	\$206.260,94	\$165.188,09	\$41.072,84	☑
Wu vd. 2021	\$282.101,27	\$283.107,49	-\$1.006,21	☒
Cervantes vd. 2022	\$225.664,10	\$226.289,63	-\$625,53	☒
Choi vd. 2022	\$450.611,73	\$442.420,76	\$8.190,98	☑
Zhou vd. 2022	\$179.543,03	\$167.416,94	\$12.126,09	☑
Li vd. 2016	\$403.819,84	\$391.480,86	\$12.338,98	☑
Krejczy vd. 2014	\$621.510,80	\$623.996,06	-\$2.485,26	☒
Hallinen vd. 2016	\$343.933,95	\$337.163,40	\$6.770,55	☑
Rattanachotphanit vd. 2019	\$80.348,39	\$95.547,24	-\$15.198,85	☒

ME: Maliyet etkililik; maliyet etkili ☑ maliyet etkili değil ☒

3.5.3.4. Varyans Hesaplama

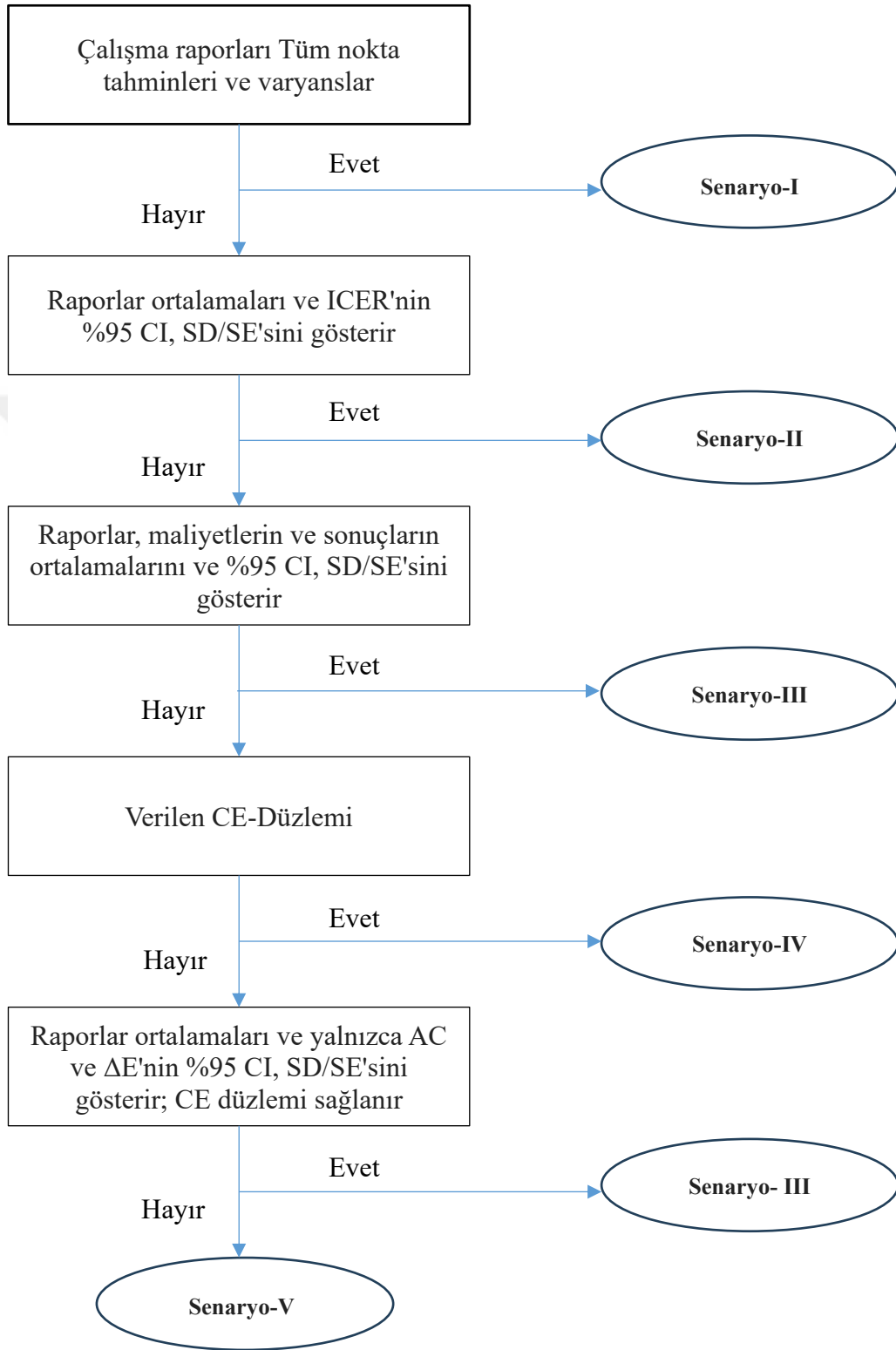
INB'yi belirledikten sonraki adım varyansını hesaplamak için gereken verileri tamamlamaktır. Crespo (2014) tarafından önerilen INB'yi hesaplama formülünde, maliyetlerin ve QALY'nin ortalaması ve dağılımı (CI'nın %95'ine kadar) gereklidir. Bagepally ve arkadaşları (2022b)'nin yaptığı çalışmada sağlık hizmetlerinde sürekli artan harcamalar ve kaynakların sınırlılığı bağlamında, karar vericilere kanıta dayalı politika geliştirme süreçlerinde rehberlik edebilecek maliyet-etkililik analizlerinin sistematik sentezine odaklanmaktadır. Bu kapsamda, çalışmanın temel amacı, çeşitli kaynaklardan elde edilen verilerinin meta-analize uygun hale getirilmesine yönelik sistematik ve adım adım bir metodolojik çerçeve sunmaktır. Çalışma, verilerinin heterojen yapısı nedeniyle karşılaşılan metodolojik zorluklara dikkat çekmektedir. Bu zorluklar arasında ülke gelir düzeyi, analizin zaman ufku, bakış açısı (perspektif), kullanılan modelleme yaklaşımı,

para birimi ve WTP gibi ekonomik parametrelerin değişkenliği yer almaktadır. Bu bağlamda, yazarlar metodolojisini dikkate alarak veri uyumlaştırma tekniklerini uygulamış ve tutarsız raporlamalar karşısında nasıl bir yaklaşım benimsenebileceğini açıklamışlardır. Çalışmada, meta analiz verilerinden INB ve varyansının hesaplanması için Cost-effectiveness Meta-Regression (COMER) yaklaşımı temel alınarak bir meta-analiz gerçekleştirilmiştir. Bu analizde, farklı biçimlerde raporlanan verilerin INB ve varyans tahminine nasıl dönüştürülebileceğini göstermek üzere beş senaryo tanımlanmıştır.



Şekil 6

Senaryoların Seçim Akış Şeması



Kaynak: Bagepally vd. (2022a)

Çalışmalar maliyetler, sonuçlar, ΔC , ΔE ve Artımlı Maliyet-Etkililik Oranı (ICER) için dağılım ölçütleriyle birlikte ortalamaları bildirmiştir. Bu ideal durumda, INB'yi ve varyansını hesaplamak için gereken tüm veriler mevcuttur. Bu nedenle, INB 3.6 Nolu denklemden yararlanarak tahmin edilebilmektedir:

$$INB = \Delta E \times (K - ICER) \text{ ya da } INB = (K \times \Delta E) - \Delta C \quad (3.6)$$

$$Var(INB) = K^2 \sigma_{\Delta E}^2 + \sigma_{ICER}^2 \quad (3.7)$$

K : Eşik değeri

$\sigma_{\Delta E}^2$: ΔE 'nin varyansı

σ_{ICER}^2 : ICER'in varyansı

Senaryo 2 Çalışma, artımlı maliyetler ve sonuçların ve ICER'nin dağılım ortalamalarını ve ölçümünü (95% CI) bildirmektedir. ICER'nin varyansı 3.8 ve 3.9 nolu formüller kullanılarak hesaplanabilmektedir.

$$UL_{ICER} = \mu + 1.96 \times SE_{ICER} \quad (3.8)$$

$$SE_{ICER} = \frac{UL_{ICER} - \mu}{1.96} \quad (3.9)$$

UL: Üst limit μ : Ortalama

Senaryo 3

Çalışmalar, maliyetlerin, sonuçların veya $\Delta C/\Delta E$ 'nin dağılım ölçütleriyle (95% CI, SD veya SE) birlikte ortalama belirlemektedir. Ancak ICER ve varyansını sağlamamaktadır. AC ve AE verilerini simüle etmek için 1000 simülasyonlu Monte Carlo kullanıldı. AC için gama dağılımı ve AE için normal dağılım kullanıldı. %95 Güven Aralığı AC ve AE'nin varyansı hesaplamak için AC ve AE arasındaki kovaryans (PACAE) gereklidir. INB'nin varyansını hesaplamak için formül 3.10 kullanılmıştır:

$$Var(INB) = K^2 \sigma_{\Delta E}^2 + \sigma_{\Delta C}^2 - 2K\rho\sigma_{\Delta E}\sigma_{\Delta C} \quad (3.10)$$

Senaryo 4

Çalışmalarda herhangi bir dağılım ölçüsü bildirilmemiştir. Ancak hem müdahale hem de ilgi duyulan karşılaştırmacı için olasılıksal duyarlılık analizi (PSA) sonucunda Maliyet Etkili (CE) düzlem grafikleri sağlanmıştır. CE düzlem grafiği, Y ekseninde AC ve X ekseninde ΔE 'nin dağılım yer almaktadır. AC ve AE verileri daha sonra Web-Plot Digitizer yazılımı kullanılarak CE düzlem grafiğinden çıkarılabilmektedir. Sonuç olarak

AC ve AE'nin ortalamaları, AC ve AE arasındaki varyanslar ve kovaryanslar tahmin edilerek denklem 11 kullanılmak suretiyle INB ve varyansı tahmin edilmektedir.

Senaryo 5

Çalışmalar, maliyet, sonuç, ortalama AC, AE veya ICER değerlerini bildirmiş; ancak dağılımların ortalamasını veya CE düzlem grafiğini sunmamıştır. Bu durumda, dağılım ölçüsü, aşağıdaki kriterleri karşılayan benzer çalışmalardan alınmıştır:

- Raporlanan ICER değerleri birbirine yakın olmalı (örneğin $\pm\%70$ ila $\pm\%85$ arasında değişmelidir),
- Müdahale, karşılaştırmacı, zaman dilimi, coğrafi kapsam (örneğin bölge veya ilçe düzeyi) ve analiz perspektifi bakımından benzer olmalıdır,
- Aynı ülkenin gelir düzeyinde ve benzer model girdileriyle (örneğin iskonto oranı, zaman ufku vb.) yapılmış olmalıdır.

Belirtilen kriterleri karşılayan birden fazla çalışma mevcutsa, bu çalışmalarda raporlanan varyansların ortalaması esas alınmıştır.

a. INB Değerlerinin Birleştirilmesi (Meta-Analiz)

Ekonomik değerlendirme çalışmalarında müdahalelerin maliyet-etkililiğini karşılaştırmak için giderek daha yaygın olarak kullanılan ölçütlerden biri INB değeridir. INB hem maliyet hem de etkideki farklılıkları tek bir parasal ölçüte dönüştürerek sonuçların karşılaştırılmasını kolaylaştırmaktadır (Muennig ve Bounthavong, 2016). INB değerlerinin meta-analiz yoluyla birleştirilmesi, yalnızca bireysel çalışmalardaki maliyet-etkililik sonuçlarını özetlemekle kalmaz, aynı zamanda karar vericilere genel bir müdahale stratejisinin ekonomik açıdan uygulanabilirliği konusunda daha güçlü ve genellenebilir kanıt sunar (Thokala ve Duenas, 2012). Birden fazla çalışmanın sonuçlarının sentezlenmesi amacıyla yapılan meta-analizlerde, her bir çalışmadan elde edilen INB değeri ve bu değerın varyansını dikkate alınarak ağırlıklı ortalamalar hesaplanır. Analizde hangi modelin (sabit etkili ya da rastgele etkili) kullanılacağına, çalışmalar arasında gözlemlenen istatistiksel heterojenlik düzeyi (I^2 istatistiği) temel alınarak karar verilir (Higgins vd., 2022). I^2 değeri $\%50$ 'nin üzerinde olduğunda, genellikle rastgele etkili model tercih edilir (Drummond vd., 2015).

Meta-Analitik Model Seçimi: Homojenlik Testi ve Model Belirleme Süreci:

Sonuçların güvenilirliğini sağlamak için heterojenlik (Cochran Q, I^2) ve olası yayın

yanlılığı (funnel plot, Egger testi) analizleri yapılabilir. Bu adım özellikle sistematik derlemelerde önerilmektedir (Bagepally vd., 2022a). Çalışmada farklı perspektiflere göre sınıflandırılan maliyet-etkililik çalışmaları meta-analize dahil edilmeden önce, verilerin istatistiksel homojenliği değerlendirilmiştir.

1. Homojenlik ve Heterojenlik Değerlendirmesi

Her bir çalışmadan elde edilen INB değerleri ve ilgili standart hatalar kullanılarak meta-analiz gerçekleştirilir. Model seçimi, çalışmalar arası heterojenlik düzeyine göre belirlenir. Heterojenlik istatistiği olarak genellikle I^2 kullanılır ve düşük heterojenlik durumlarında sabit etkili modeller, yüksek heterojenlik durumlarında ise rastgele etkili modeller tercih edilir (Higgins vd., 2022). Böylece, müdahalenin genel olarak maliyet-etkili olup olmadığına dair genel bir kanaate ulaşmak mümkün olur (Neupane vd., 2022). Literatürde, birden fazla çalışmanın ortak bir etki büyüklüğü etrafında gruplanıp gruplanmadığını belirlemek için aşağıdaki istatistiksel testler ve ölçütler kullanılmaktadır:

- Cochran'ın Q testi: Heterojenliğin varlığını değerlendirir. $p < 0,10$ değeri, anlamlı heterojenliğe işaret eder (Higgins vd., 2003).
- I^2 istatistiği: Toplam varyansın yüzde kaçının heterojenlikten kaynaklandığını gösterir. I^2 değeri:
 - %25 ve altı: düşük heterojenlik
 - %25–50: orta düzey heterojenlik
 - %50 üzeri: yüksek heterojenlik olarak yorumlanır.

Q testi ve %50'yi aşan bir I^2 istatistiği, çalışmalar arası önemli bir heterojenlik olduğunu gösterir ve bu durumda rastgele etki modelinin kullanılmasını gerektirir (Higgins ve Thompson, 2002)

2. Meta-Analiz Modeli Seçimi

Meta-analiz, bilimsel kanıt düzeyi açısından araştırma yöntemleri arasında en üst sıralarda yer alan ve sağlık alanındaki karar verme süreçlerini destekleyen güçlü bir yöntemdir. Bu yöntemin uygulanabilmesi için, öncelikle sistematik bir derleme süreciyle, literatürdeki benzer metodolojik yapıya sahip çalışmaların titizlikle seçilmesi gerekir. Meta-analiz, yalnızca sistematik derleme ile belirlenen çalışmalar üzerinden yapılabilir.

Bunun nedeni, dahil edilecek çalışmaların, klinik sorunun temel bileşenleri olan PICO açısından karşılaştırılabilir olması gerekliliğidir (Higgins vd., 2022; Lipsey ve Wilson, 2001). Her sistematik derleme meta-analizle sonuçlanmayabilir. Ancak meta-analiz yapılacaksa, bu analiz yalnızca sistematik bir şekilde tanımlanmış, yeterli sayıda ve uygun nitelikte nicel veri sunan çalışmalar üzerinden yürütülmelidir. Bu kapsamda meta-analiz, benzer özellikler taşıyan çalışmaların sonuçlarını kantitatif olarak birleştirerek, daha güçlü ve genellenebilir kanıtlar üretmeyi amaçlar (Borenstein vd., 2021).

Meta-analizler genellikle sabit etki modeli ve rastgele etki modeli olmak üzere iki temel modele dayanır (Borenstein vd., 2021):

Sabit etki modeli, tüm çalışmaların aynı gerçek etkiyi ölçtüğünü varsayar. Yani, çalışmalar arasında görülen farkların yalnızca tesadüfi örnekleme hatalarından kaynaklandığı kabul edilir. Bu model, her çalışmanın aynı koşullar altında yapıldığını ve katılımcıların, uygulamaların ya da ortamların benzer olduğunu ileri sürer. Sabit Etki Model, 3.11, 3.12, 3.13 ve 3.14 nolu formüllerden yararlanılarak hesaplanmaktadır (Borenstein vd., 2011; Schwarzer vd., 2015; Viechtbauer 2010).

$$INB_p = \frac{(\sum_{i=1}^s w_i \times INB_i)}{(\sum_{i=1}^s w_i)} \quad (3.11)$$

$$w_i = 1/Var(INB_i) \quad (3.12)$$

$$Var(INB_i) = K^2\sigma^2\Delta E + \sigma^2\Delta C - 2K\rho\sigma\Delta E\sigma\Delta C \quad (3.13)$$

$$w_i = 1/[K^2\sigma^2\Delta_e + \sigma^2\Delta_c + 2K\rho\Delta_e\Delta_c] \quad (3.14)$$

Rastgele etki modeli ise her çalışmanın kendi koşullarına göre farklı bir "gerçek etki" ölçtüğünü kabul eder. Örneğin, bazı çalışmalarda katılımcılar daha yaşlı, daha sağlıklı ya da müdahale farklı şekilde uygulanmış olabilir. Bu farklılıklar, sonuçların da değişmesine neden olabilir. Bu nedenle rastgele etki modeli, çalışmalar arası çeşitliliği dikkate alır. Rastgele Etkiler Modeli, 3.15, 3.16 ve 3.17 nolu formüller yardımıyla hesaplanmaktadır (Borenstein vd., 2011; Schwarzer vd., 2015; Viechtbauer 2010).

$$INB_p = \frac{\sum_{i=1}^S w_i^* INB_i}{\sum_{i=1}^S w_i^*} \quad (3.15)$$

$$w_i^* = \frac{1}{[K^2\sigma_{\Delta E}^2 + \sigma_{\Delta C}^2 - 2K\rho\sigma_{\Delta E}\sigma_{\Delta C} + \tau^2]} \quad (3.16)$$

$$\tau^2 = \frac{[Q - (S - 1)]}{\sum w_i - \sum_{i=1}^S w_i^2} \quad (3.17)$$

INB_p: Popülasyon düzeyinde kazanılan net yarar, **w_i***: Rastgele etkiler modeline göre düzeltilmiş ağırlıklar, **K**: Maliyet-etkililik eşik değeri, **σ²ΔE**: Etki farkının varyansı, **σ²ΔC**: Maliyet farkının varyansı, **ρ**: ΔE ve ΔC arasındaki korelasyon katsayısı, **τ²**: Çalışmalar arası varyans (heterojenlik), **Q**: Cochran'ın Q istatistiği (heterojenlik testi), **S**: Analize dahil edilen çalışma sayısı

Heterojenlik Cohrane Q testi ve I2 istatistiği ile değerlendirilmiştir. I2 istatistiği %25 veya üzerinde ise ya da Cohrane Q testinin p değeri 0,1 'den küçük ise heterojenlik olduğu kabul edilmiştir.

$$Cohrane\ Q = \sum_{i=1}^n w_i (INB_i - INB_p)^2 \quad (3.18)$$

Q: Cochran'ın heterojenlik istatistiği (χ^2 dağılımı gösterir), **w_i**: i. çalışmanın ağırlığı (INB varyansının tersi: 1/Var (INB_i)), **INB_i**: i. çalışmanın net yarar tahmini, **INB_p**: Tüm çalışmaların havuzlanmış INB değeri, **n**: Çalışma sayısı

$$I^2 = 100\% \times \frac{Q - df}{Q} \quad (3.19)$$

Ekonomik değerlendirmelerde, ülkeler arasındaki farklı bağlamlar, sağlık sistemleri ve ödeme istekliliği eşikleri nedeniyle heterojenlik sıkça görülür. Bu gibi durumlarda, genellikle rastgele etkiler modeli tercih edilir (Bagepally vd., 2022a). Sonuç olarak, meta-analiz yalnızca verileri bir araya getiren bir yöntem değildir; aynı zamanda farklı çalışmalar arasındaki metodolojik çeşitliliği değerlendirme, istatistiksel heterojenliği analiz etme ve daha güvenilir bir genel etki tahmini sunma işlevi de görür. Bu yönüyle, sağlık ekonomisi ve sağlık teknolojisi değerlendirmelerinde, politika yapıcılara daha kapsamlı ve sağlam kanıtlar sunma kapasitesine sahip olduğu söylenebilir.

BÖLÜM 4. BULGULAR

4.1. Temel Bulgular

Çalışmaların önemli bir kısmı toplumsal perspektif (n=23) veya üçüncü taraf ödeyici perspektifinden (n=84) yürütülmüş olup, maliyet ve QALY değerleri genellikle %3 oranında indirim tabi tutulmuştur. Tedavi alternatifleri arasında en sık karşılaştırılanlar dabigatran, rivaroksaban, Apixaban ve Edoxabandır. Bu ilaçlar çoğunlukla varfarin ile kıyaslanmıştır. Klinik etkinlik verileri çoğunlukla RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE ve ENGAGE AF-TIMI 48 gibi büyük randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayandırılmıştır. Ek olarak, dahil edilen çalışmaların tamamına yakını olasılık duyarlılık analizi (probabilistic sensitivity analysis, PSA) içermekte olup, bu analizlerle model sonuçlarının belirsizlik karşısındaki istikrarı test edilmiştir. Bu bulgular, meta-analiz için uygun karşılaştırmalı maliyet ve etkililik verilerinin elde edilmesine olanak sağlamıştır.

Dahil edilen 105 çalışmadan elde edilen temel bulgular Ek-3 ve Ek-4'te özetlenmiştir.

4.2. Meta-Analiz Bulguları

Bu bölümde, atriyal fibrilasyonlu hastalarda kullanılan dört yeni nesil oral antikoagülanın (dabigatran, rivaroxaban, apixaban ve edoxaban), varfarin ile karşılaştırıldığı ekonomik değerlendirme çalışmalarından elde edilen NPF değerleri üzerinden yürütülen meta-analiz bulguları sunulmaktadır. Her bir NOAK için ayrı ayrı yapılan analizler, söz konusu ilaçların maliyet-etkililik düzeylerini ortaya koymakta ve ülkelerin sağlık sistemi özelliklerine göre farklılaşan bulguları içermektedir. Analizler genel olarak yüksek düzeyde heterojenlik göstermiş olup ($I^2 > \%90$), bu durumun temel nedeni olarak modelleme varsayımları, perspektif farklılıkları, ilaç fiyat politikaları ve sağlık hizmeti maliyet yapıları gösterilmektedir. Her bir NOAK için aşağıda sunulan bulgular, klinik kullanımda ve sağlık politikası kararlarında dikkate alınması gereken önemli ekonomik ipuçları içermektedir. Çalışmanın bundan sonraki kısmında farklılıkların detayları ve klinik/politika düzeyindeki olası yansımaları sunulmaktadır.

4.2.1. Toplumsal Perspektif Kapsamında Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Varfarine Karşı Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Bu başlık altında, yeni nesil oral antikoagülanlar ile varfarinin, atriyal fibrilasyon hastalarında maliyet-etkililik açısından karşılaştırıldığı çalışmalar sistematik olarak

incelenmiş ve toplumsal perspektif temelinde yürütülmüş olanlar meta-analize dâhil edilmiştir. Çalışmalar arasındaki metodolojik ve bağlamsal farklılıkların etkisini dikkate alabilmek adına analizler rastgele etkiler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yapılan analizlerde kullanılan çalışmalarda yayın yanlılığı olup olmadığını tespit etmek amacıyla huni grafiği Egger regresyon testi ve Begg sıralama testi kullanılmıştır.

Yayın yanlılığının güvenilir şekilde değerlendirilebilmesi için genellikle en az 10 çalışmanın meta-analize dâhil edilmiş olması önerilmektedir. (Higgins vd., 2019; Higgins vd., 2003; Sterne vd., 2011b; Terrin vd., 2003). Analize dahil edilen çalışma sayısı onun altına düşünce hem huni grafiğindeki simetriyi yorumlamak güçleşeceği için hem de Egger regresyon ve Begg sıralama testlerinin gücü azalacağı için Dabigatran 110 mg (6 çalışma), Dabigatran 110 ve 150 mg (3 çalışma), Edoxaban 60 mg (4 çalışma) ve Edoxaban 30 mg (2 çalışma) ve ile Varfarin karşılaştırmasına ilişkin analizlerde yayın yanlılığı analizleri yapılmamıştır.

4.2.1.1. Dabigatran 150 mg'ın Varfarin'e Karşı Maliyet-Etkililiği: Meta-Analiz Bulguları

Tablo 23'te AF'li hastalarda dabigatran 150 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran çalışmalara ait meta-analiz sonuçları sunulmaktadır. Analize 11 çalışma dâhil edilmiş olup, analizler rastgele etkiler modeli ile yürütülmüştür. Analize dâhil edilen 11 çalışmanın birleşik etki büyüklüğü $\theta = 2,619$ olarak bulunmuştur. Bu değer, dabigatran 150 mg'ın varfarine göre ortalama olarak daha yüksek bir parasal fayda sağladığını göstermektedir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = 0,46$, $p = 0,649$). Bu durum, meta-analiz düzeyinde dabigatranın maliyet-etkililik açısından anlamlı bir üstünlük sunmadığını göstermektedir. Heterojenite analizinde elde edilen $I^2 = \%99,20$ değeri, çalışmalar arasında çok yüksek düzeyde heterojenite olduğunu ortaya koymaktadır. Bu oran, varyansın neredeyse tamamının örneklem hatasından değil, gerçek yapısal farklılıklardan kaynaklandığını göstermektedir. Ayrıca, heterojeniteye ilişkin Q testi sonucu da anlamlıdır ($Q = 302,02$, $df = 10$, $p < 0,0001$). Bu bulgular, çalışmalarda kullanılan yöntem, maliyet verilerinin hesaplanma biçimi, ülke ve sağlık sistemi farklılıkları, kullanılan NOAK türü ve analiz perspektifi gibi unsurların bulgular üzerinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir. Çalışmalar arasında hem pozitif hem de negatif yönde anlamlı sonuçlar bulunması, heterojeniteyi açıklayan bir faktördür. $\tau^2 = 3,5e+08$ değeri ise etki büyüklükleri arasında oldukça yüksek düzeyde bir varyans

olduğunu ortaya koymaktadır. Bu durum, bazı çalışmalarda dabigatran 150 mg'ın çok daha yüksek parasal fayda sağladığını, bazılarında ise bu farkın minimal veya ters yönde olduğunu göstermektedir. Çalışmaların ağırlıkları birbirine yakındır (%8,21 ile %9,44 arasında), bu da her bir çalışmanın genel sonuca benzer katkı yaptığını göstermektedir.

Bu bulgular, Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkililiği açısından genel bir üstünlük sunup sunmadığına ilişkin değerlendirmelerin tek bir sonuçla genellenemeyeceğini, aksine sağlık sistemi yapısı, ekonomik göstergeler ve uygulama biçimleri gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, ilerleyen aşamalarda alt grup analizleri ve meta-regresyon yöntemleri ile heterojenitenin kaynaklarının daha ayrıntılı olarak incelenmesi önerilmektedir.

Tablo 23

Dabigatran 150 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

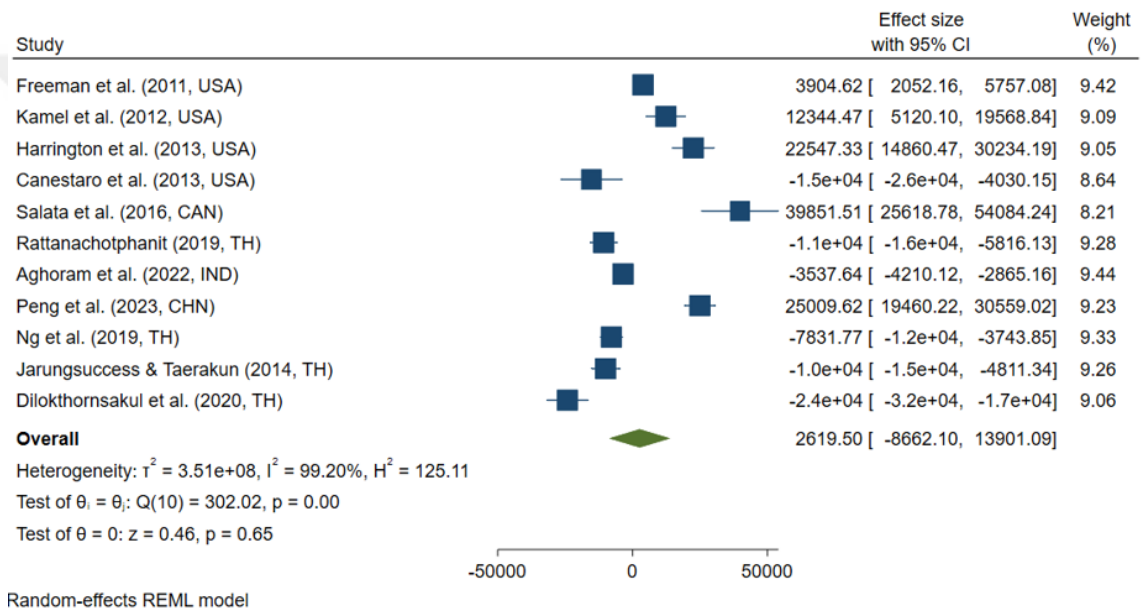
Meta-analysis summary	Number of studies =11		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	tau ² =3,5e+08		
	I ² (%) =99,20		
	H ² =125,11		
Study	Effect size	[95% conf. interval]	% Weight
Freeman vd. (2011, USA)	3904	[2.052,160 – 5.757,080]	9,42
Kamel vd. (2012, USA)	12344	[5.120,101 – 19.568,838]	9,09
Harrington vd. (2013, USA)	22547	[14.860,469 – 30.234,191]	9,05
Canestaro vd. (2013, USA)	-15300	[-26.500,000 – -4.030,150]	8,64
Salata vd. (2016, CAN)	39851	[25.618,782 – 54.084,241]	8,21
Rattanachotphanit (2019, TH)	-10700	[-15.600,000 – -5.816,131]	9,28
Aghoram vd. (2022, IND)	-3537	[-4.210,123 – -2.865,157]	9,44
Peng vd. (2023, CHN)	25009	[19.460,217 – 30.559,022]	9,23
Ng vd. (2019, TH)	-7831	[-11.900,000 – -3.743,854]	9,33
Jarungsucces ve Taerakun (2014, TH)	-10000	[-15.200,000 – -4.811,340]	9,26
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	-24200	[-31.700,000 – -16.600,000]	9,06
Theta	2619	[-8.662,098 – 13,901.092]	
Test of theta = 0: z = 0,46	Prob > z =0,6490		
Test of homogeneity: Q = chi ² (10) =302,02	Prob > Q =0,0000		

Şekil 7'deki Orman Grafiğinde her bir çalışmanın net parasal fayda değeri ve %95 güven aralığı görsel olarak sunulmaktadır. Orman grafiği, meta-analizin, performans parametreleri üzerindeki genel ağırlıklı etkisini gösterir. Orman grafiğinin altındaki elmas, genel ağırlıklı tahmini temsil ederken, elmasın içinden geçen yatay çizgi %95 tahmin aralığını temsil etmektedir (Hohenauer, vd. 2018). Kare boyutları ise çalışmaların meta-analize katkı ağırlığını göstermektedir. Meta-analiz sonuçları, Dabigatran 150 mg'ın ortalama olarak Varfarin'e göre daha yüksek bir net parasal fayda sağladığını

göstermektedir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve çalışmalar arası yüksek heterojenite nedeniyle sonuçlar dikkatli değerlendirilmelidir. Bulgular, Dabigatran 150 mg'ın bazı ülkelerde ve koşullarda ekonomik açıdan daha avantajlı olabileceğini düşündürmekle birlikte, karar vericilerin bu sonucu uygulamaya geçirirken sağlık sistemine özgü maliyet verilerini, hasta profillerini ve geri ödeme politikalarını dikkate alması önerilmektedir.

Şekil 7

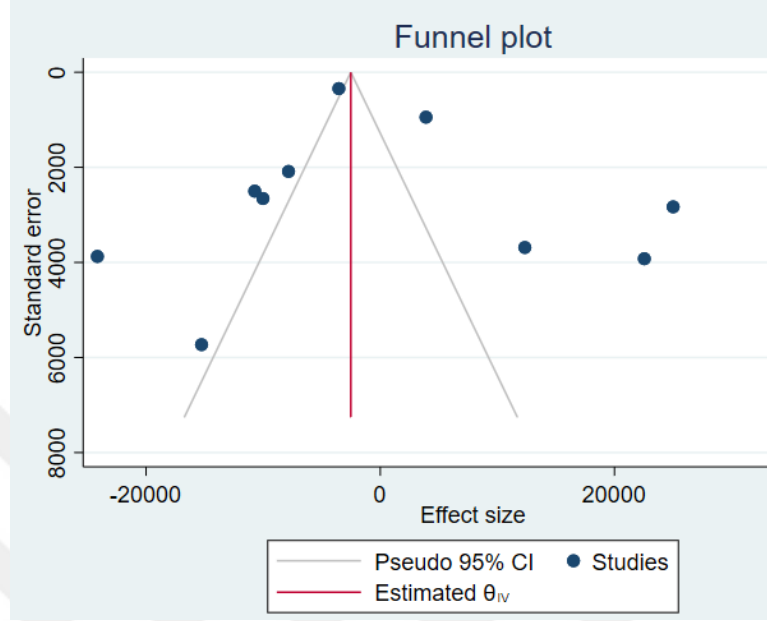
Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 8’de Dabigatran 150 mg’ın Varfarin’le karşılaştırılmasında kullanılan çalışmaların yayın yanlılığına ilişkin huni grafiği görülmektedir. Şekilden anlaşıldığı üzere çalışmaların önemli bir kısmı sol tarafta, yani negatif INB değerleri yönünde kümelenmiştir. Bu durum birçok çalışmada Varfarin’in maliyet-etkililik açısından daha avantajlı bulunduğunu düşündürebilir. Sağ tarafta, pozitif INB değerleri yani Dabigatran lehine sonuçlar daha az sayıda çalışma tarafından temsil edilmektedir. Bu dengesizlik görselde kısmi bir asimetri oluşturmaktadır. Çalışmaları temsil eden noktaların bir kısmı %95 güven aralıklarını gösteren sınır çizgilerinin dışında kalmaktadır. Bu durum yayın yanlılığı veya heterojenite ihtimalini işaret edebilir. Meta-analize dahil edilen çalışma sayısı görece azdır (n=11). Bu nedenle görsel asimetrinin tek başına yayın yanlılığına işaret ettiğini söylemek yanıltıcı olabilir.

Şekil 8

Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği



Tablo 24’te Dabigatran 150 mg ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon testi ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre $\beta_1 = 3,41$, standart hata = 3,074, z-istatistiği = 1,11 ve p-değeri ($\text{Prob} > z$) = 0,2676 olarak hesaplanmıştır. Begg’in sıralama testi sonuçlarına bakıldığında ise Kendall’s score = 11,00, standart hata = 12,845, $z = 0,78$ ve p-değeri ($\text{Prob} > |z|$) = 0,4363 bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara göre her iki test de istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$). Dolayısıyla Egger ve Begg testleri bu meta-analizde yayın yanlılığına dair kanıt göstermemektedir. Bununla birlikte çalışma sayısının azlığı ($n=11$) nedeniyle testlerin istatistiksel gücünün sınırlı olduğu, dolayısıyla yayın yanlılığını tespit edememiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Sterne vd., 2011b).

Tablo 24

Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std. err.: se
H0: $\beta_1 = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_1 = 3,41$	Kendall's score = 11,00
SE of $\beta_1 = 3,074$	SE of score = 12,845

Tablolar Devamı

 $z = 1,11$ $\text{Prob} > z = 0,2676$ $z = 0,78$ $\text{Prob} > |z| = 0,4363$

4.2.1.2. Dabigatran 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz

Bulguları

Tablo 25'te AF'li hastalarda toplumsal perspektif kapsamında Dabigatran 110 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran çalışmalara ait meta-analiz sonuçları sunulmaktadır. Analiz kapsamında toplam 6 çalışma dâhil edilmiş olup, analizler rastgele etkiler modeli ile yürütülmüştür.

Birleştirilmiş analiz sonucuna göre, Dabigatran 110 mg ile Varfarin karşılaştırmasında ortalama NPF (Theta θ) = -14.900 \$ (%95 Güven Aralığı: -29,300 ile -406,6) olarak bulunmuştur. Bu değer, istatistiksel olarak anlamlıdır ($z = -2,02$; $p = 0,0439$) ve Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkin olmadığını göstermektedir. Net parasal faydanın negatif olması, ilacın maliyetinin sağlık kazanımlarına göre yüksek kaldığını ifade etmektedir. Analizdeki heterojenlik düzeyi oldukça yüksektir ($I^2 = \%99,08$, $\tau^2 = 3,1e+08$). Bu durum, çalışmalar arasında önemli ölçüde yöntemsel veya bağlamsal farklar olduğunu göstermektedir. Çalışmaların yürütüldüğü ülkeler arasındaki ekonomik ve yapısal farklar bu heterojenliğin başlıca kaynağıdır.

Meta-analize dahil edilen altı çalışmadan yalnızca biri (Peng vd.,2023- Çin) Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e kıyasla pozitif ve anlamlı bir net parasal fayda sağladığını göstermiştir (NPF = +11,551 \$, % 95 Güven Aralığı: 8,990 – 14,112). Bu sonuç, Çin'de ilaç fiyatlandırması, sağlık sigortası kapsamı ve toplumun ödeme istekliliği gibi faktörlerin Dabigatran 110 mg lehine daha uygun bir ortam yarattığını düşündürmektedir. Çin dışındaki beş çalışmanın tamamında, net parasal fayda değeri negatif bulunmuştur: Bu çalışmalar hem doğrudan ilaç maliyetlerinin yüksekliği hem de sağlık sistemlerinin bütçesel sınırlılıkları nedeniyle Dabigatran 110 mg'ın ekonomik olarak tercih edilir olmadığını göstermektedir. Bu doğrultuda, meta-analizinizde en fazla veri sağlayan ülke Tayland'dır ve tüm Tayland kaynaklı çalışmalar Dabigatran 110 mg'ın negatif NPF sonuçlarıyla, maliyet-etkin olmadığını göstermektedir. Çin örneği bu genel eğilimden ayrılmakta olup, bu durum ilaç politikalarının, fiyatlandırma mekanizmalarının ve toplumsal değerlemelerin maliyet-etkililik üzerinde doğrudan etkili olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla maliyet-etkililik değerlendirmeleri ülke düzeyinde bağlamsal olarak ele alınmalıdır. Bu çalışmaların tamamı istatistiksel olarak anlamlı negatif sonuçlar

içermekte olup, özellikle düşük veya orta gelirli ülkelerde Dabigatran 110 mg'ın mevcut ekonomik koşullar altında tercih edilebilir olmadığını göstermektedir. Bu ülkelerde hem sağlık harcamalarındaki kısıtlılık hem de daha düşük WTP eşikleri bu sonuçları etkileyen önemli faktörlerdir.

Tablo 25

Dabigatran 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

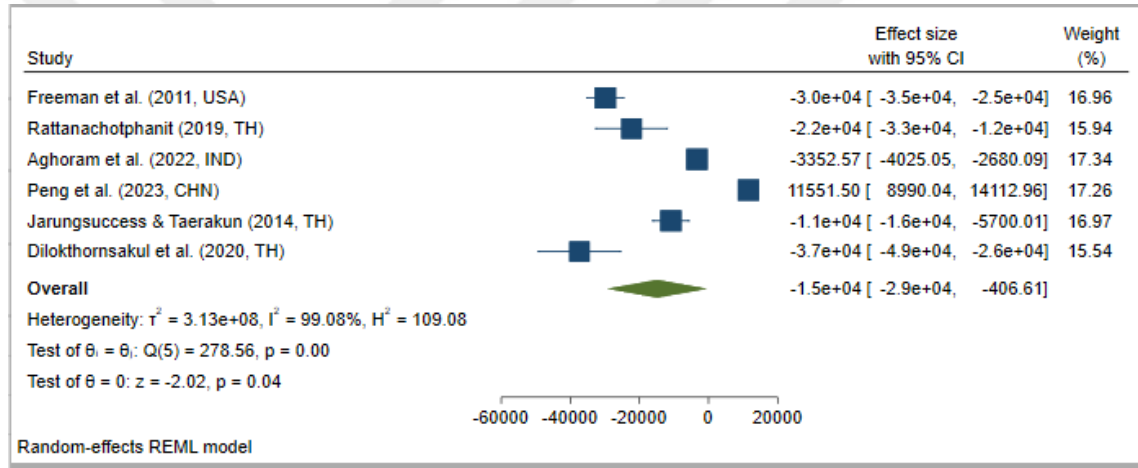
Meta-analysis summary		Number of studies =6	
Random-effects model		Heterogeneity:	
Method: REML		tau ² =3,1e+08	
		I ² (%) =99,08	
		H ² =109,08	
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Freeman vd. (2011, USA)	-29,900	[-3,52e+04 - 2,46e+04]	16,96
Rattanachotphanit (2019, TH)	-22,300	[-3,26e+04 - 1,20e+04]	15,94
Aghoram vd. (2022, IND)	-3,352	[-4025,053 - 2680,087]	17,34
Peng vd. (2023, CHN)	11,551	[8990,043 - 14112,957]	17,26
Jarungsuccess ve Taerakun (2014, TH)	-10,900	[-1,61e+04 - 5700,010]	16,97
Dilokthornsakul et. al (2020, TH)	-37,400	[-4,92e+04 - 2,55e+04]	15,54
Theta	-14,900	[-2,93e+04 - 406,606]	
Test of theta = 0: z = -2,02		Prob > z =0,0439	
Test of homogeneity: Q = chi ² (5)=278,56		Prob > Q =0,0000	

Şekil 9'da orman grafiği hem bireysel çalışmaların etki büyüklüklerini ve güven aralıklarını hem de meta-analiz sonucunda elde edilen toplam etki büyüklüğünü gösteren orman grafiği görülmektedir. Grafikte her bir çalışma, raporladığı etki büyüklüğüne karşılık gelen bir kare ile temsil edilmektedir. Karelerin boyutu, çalışmanın analizdeki ağırlığını (% weight) göstermektedir. Yatay çizgiler, %95 güven aralığını (CI) ifade ederken, alt bölümde yer alan elmas şekli, tüm çalışmaların birleştirilmiş etkisini (theta) göstermektedir. Özellikle Tayland'dan gelen üç ayrı çalışmada Dabigatran 110 mg'ın sistematik olarak maliyet-etkin olmadığı görülmektedir. En olumsuz etki, Dilokthornsakul vd. (2020) çalışmasında tespit edilmiş olup NPF -37.000\$ seviyesindedir. Genel meta-analiz sonucu, Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e kıyasla ortalama -14.900\$ düzeyinde bir İNPF olduğunu ortaya koymuştur (%95 Güven Aralığı: -2,9e+04 – -406,61). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (z = -2,02; p = 0,04) ve genel olarak Dabigatran 110 mg'ın maliyet-etkin olmadığını göstermektedir. Heterojenlik düzeyi son derece yüksektir (I² = %99,08; Q (5) = 278,56; p < 0,001). Bu durum çalışmalar arasında yöntemsel, bağlamsal veya ekonomik düzeyde belirgin farklılıklar bulunduğuna işaret etmektedir. Orman grafiği ve sayısal bulgular, ülke düzeyindeki farklılıklara dikkat

çekmekte; maliyet-etkililik değerlendirmelerinin bağlamsal olarak (bir ilacın fiyatı, o ülkenin kişi başına sağlık harcaması, sağlık sigorta sistemi, toplumun ödeme istekliliği, hekim ve hasta tercihleri, erişim durumu) ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Çin örneğinde gözlemlenen olumlu sonuç, ilaç fiyatlandırması, toplumun ödeme istekliliği ve sağlık sisteminin finansman yapısının farklılığını işaret etmektedir. Buna karşılık diğer ülkelerde gözlemlenen olumsuz sonuçlar, özellikle düşük-orta gelirli sağlık sistemlerinde Varfarin'in hâlen ekonomik olarak daha avantajlı bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Şekil 9

Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



4.2.1.3. Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg, ≥80 yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfarinin Karşılaştırması

Dabigatran'ın yaş gruplarına göre (<80 yaş için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş için günde iki kez 110 mg) Varfarin ile karşılaştırıldığı üç çalışmanın verileri meta-analize dahil edilmiştir. Ancak meta-analiz uygulamasında aşağıdaki sorunlarla karşılaşmıştır:

Uç Değer Sorunu (Outlier Etkisi): Dahil edilen üç çalışmadan ikisi, etki büyüklüğü (INB, ICER vb.) açısından diğer çalışmaya göre aşırı uç değerlere sahiptir. Bu durum, çalışmalardan elde edilen sonuçların ortalamasının gerçeği yansıtmamasına yol açmıştır.

Aşırı Heterojenlik: Çalışmalar arasında çok büyük yöntemsel ve sonuç farklılıkları bulunması, heterojenliği istatistiksel olarak kabul edilemez seviyeye çıkarmıştır. Bu nedenle, elde edilen özet etki tahmini güvenilir bulunmamıştır.

İstatistiksel Olarak Anlamlı Birleştirme İmkânsızlığı: Meta-analizde yalnızca üç çalışma bulunması ve bunlardan ikisinin uç değer olması, random-effects veya fixed-effect model kullanılarak istatistiksel olarak anlamlı bir sentez yapılmasını imkânsız hale getirmiştir. Analiz sonucunda güven aralıkları aşırı genişlemiş ve özet tahminin bilimsel geçerliliği zayıflamıştır.

Sonuç olarak, Dabigatran'ın farklı yaş gruplarında Varfarin ile karşılaştırıldığı bu üç çalışmanın toplu analizine metodolojik açıdan devam edilememiştir.

4.2.1.4. Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Tablo 26'da AF'li hastalarda Rivaroxaban ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran çalışmalara ait meta-analiz sonuçları sunulmaktadır. Analize 10 çalışma dâhil edilmiş olup, analizler rastgele etkiler modeli ile yürütülmüştür. Toplam etki büyüklüğü (theta) -1603 olarak hesaplanmış olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = -0,40$, $p = 0,6855$) genel olarak müdahalenin ekonomik açıdan anlamlı bir fayda sağlamadığını göstermektedir. Etki büyüklükleri çalışmalara göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Örneğin, Harrington ve diğerleri (2013) çalışmasında pozitif bir etki büyüklüğü (17905,699) raporlanmışken, Dilokthornsakul ve diğerleri (2020) çalışmasında negatif bir etki (-23000) bildirilmiştir. Güven aralıkları incelendiğinde, bazı çalışmalarda (ör. Canestaro vd., 2013; Rattanachotphanit, 2019) aralıklar sıfırı kesmekte, bu da etki büyüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir. Bu çeşitlilik, analizde önemli düzeyde heterojenlik bulunduğunu göstermektedir. Bir etki büyüklüğünün %95 güven aralığı sıfırın üstünde kalıyorsa, bu çalışma müdahalenin ekonomik olarak anlamlı ve faydalı olduğunu göstermektedir. Bu çalışmalarda Rivaroxaban, Varfarin'e göre daha faydalı ve maliyet etkili görünmektedir. Etki istatistiksel olarak anlamlıdır; müdahale ekonomik fayda sunmaktadır. Bu bulgular, bu ülkelerde yürütülen modellerde Rivaroksaban'ın ekonomik açıdan tercih edilebilir olduğunu göstermektedir. Bu meta-analiz kapsamında elde edilen bulgular, ülkeler arası farkların ve sağlık sistemi yapılarının maliyet-etkililik analizlerinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Örneğin yüksek gelirli ülkelerde Rivaroksaban daha maliyet-etkili görünürken, düşük-orta gelirli ülkelerde Varfarin avantajlı olabilmektedir. Toplam analizde anlamlı bir fark saptanmamış olsa da ülke bazlı sonuçlar politika yapımcılar için önemli bir rehber niteliğindedir.

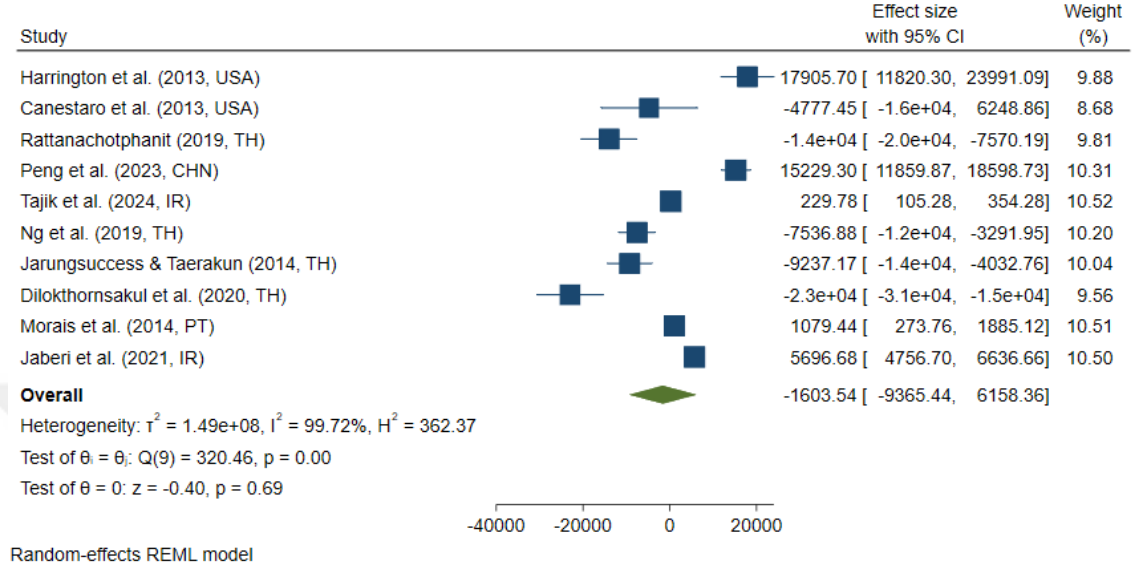
Tablo 26*Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları*

Meta-analysis summary		Number of studies =10	
Random-effects model		Heterogeneity:	
Method: REML		$\tau^2 = 1,5e+08$	
		$I^2 (\%) = 99,72$	
		$H^2 = 362,37$	
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Harrington vd. (2013, USA)	17905	[11820,305 – 23991,094]	9,88
Canestaro vd. (2013, USA)	-4777	[-1,58e+04 – 6248,856]	8,68
Rattanachotphanit (2019, TH)	-14000	[-2,04e+04 - -7570,187]	9,81
Peng vd. (2023, CHN)	15229	[11859,867 – 18598,733]	10,31
Tajik vd. (2024, IR)	229	[105,283 – 54,277]	10,52
Ng vd. (2019, TH)	-7536	[-1,18e+04 - -3291,951]	10,20
Jarungsuccess ve Taerakun (2014, TH)	-9237	[-1,44e+04 - -4032,760]	10,04
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	-23000	[-3,06e+04 - -1,54e+04]	9,56
Morais vd. (2014, PT)	1079	[273,758 – 1885,122]	10,51
Jaberi vd. (2021, IR)	5696	[4756,701 – 6636,659]	10,50
Theta	-1603	[-9365,437 - 6158,364]	
Test of theta = 0: z = -0,40		Prob > z = 0,6855	
Test of homogeneity: Q = $\chi^2(9) = 320,46$		Prob > Q = 0,0000	

Şekil 10’da Rivaroksaban ile varfarin arasındaki maliyet-etkililik farklarını gösteren orman grafiği görülmektedir. Grafikten anlaşılacağı gibi, Harrington ve diğerleri (2013), Peng ve diğerleri (2023), Tajik ve diğerleri (2024), Morais ve diğerleri (2014) ve Jaberi ve diğerleri (2021) çalışmaları, Rivaroksaban lehine anlamlı pozitif INB değerleri sunmakta ve güven aralıkları sıfırın üzerinde yer almaktadır. Dilokthornsakul ve diğerleri (2020) çalışması ise sıfırın altında kalan güven aralığı ile Varfarin’in maliyet açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir. Geri kalan çalışmaların büyük çoğunluğu sıfırı kesen güven aralıklarına sahiptir. Bu durum ilgili sonuçların istatistiksel olarak anlamsız olduğunu göstermektedir. Genel etki büyüklüğü, grafiğin en alt kısmında elmas simgesiyle gösterilmiştir. Elmasın orta noktası $INB = -1603,54$ olup, güven aralığı geniş (-9365,44 ile 6158,36) ve sıfırı kesmektedir. Bu, genel analizde Rivaroksaban’ın Varfarin’e kıyasla anlamlı bir maliyet avantajı sunmadığını göstermektedir. Ayrıca grafikte heterojenitenin oldukça yüksek olduğu da görülmektedir ($I^2 = \%99,72$), bu da çalışmalarda kullanılan yöntem, ülke bağlamı ve model varsayımlarında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir.

Şekil 10

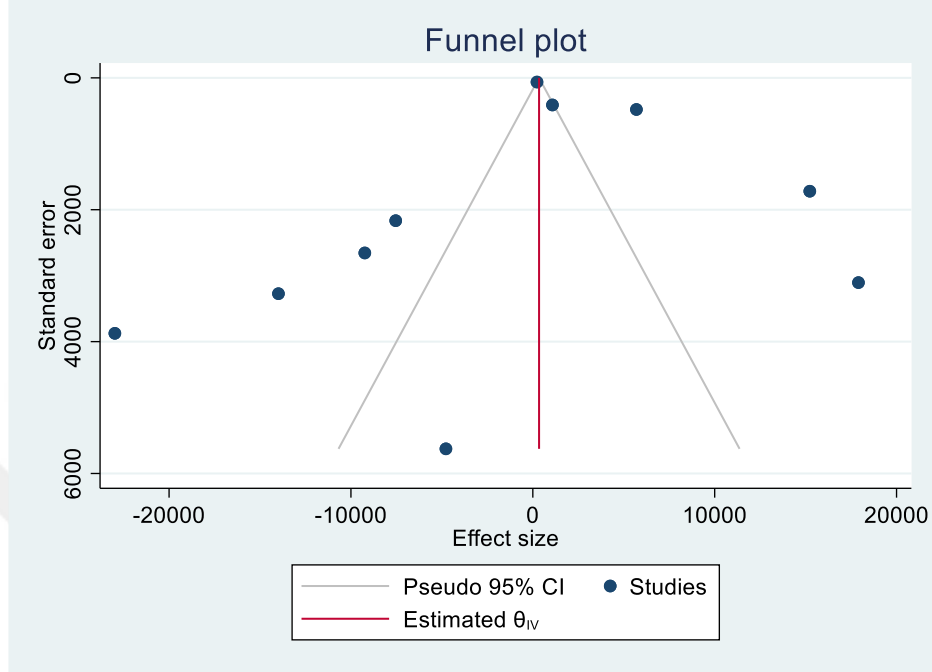
Rivaroksaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 11’de Rivaroxaban ile Varfarin karşılaştırmasına ilişkin çalışmalara ait sonuçların dağılımını gösteren huni grafiği incelendiğinde çalışmaların bir kısmının sol tarafta yani negatif INB değerleri yönünde yoğunlaştığı görülmektedir. Bu durum bazı çalışmalarda Varfarin’in maliyet-etkililik açısından daha avantajlı bulunduğunu düşündürmektedir. Sağ tarafta, pozitif INB değerleri yönünde de çalışmalar bulunmakla birlikte dağılım simetrik değildir. Çalışmaları temsil eden noktaların bir kısmı %95 güven aralıklarını gösteren sınır çizgilerinin dışında yer almaktadır. Bu bulgular asimetri olabileceğini düşündürmektedir. Ancak meta-analize dahil edilen çalışma sayısının azlığı ($n=11$) nedeniyle bu bulgular temkinli şekilde yorumlanmalıdır. Huni grafikleri az sayıda çalışma olduğunda rastlantısal dalgalanmalara duyarlı olduğundan, bu sonuçlar tek başına yayın yanlılığı kanıtı olarak değerlendirilmemelidir. Daha güçlü bir değerlendirme için Egger ve Begg gibi istatistiksel testlerin sonuçları da dikkate alınmalıdır.

Şekil 11

Rivaroksaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği



Tablo 27’de Rivaroxaban ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre $\beta_{11} = -2,77$, standart hata = 2,385, z-istatistiği = -1,16 ve p-değeri ($\text{Prob} > z$) = 0,2463 olarak bulunmuştur. Begg’in sıralama testi sonuçlarına bakıldığında ise Kendall’s score = -7,00, standart hata = 11,180, $z = -0,72$ ve p-değeri ($\text{Prob} > |z|$) = 0,5915 olarak hesaplanmıştır. Her iki testte de p-değerlerinin 0,05’in üzerinde olması, yayın yanlılığını destekleyen istatistiksel bir kanıt bulunmadığını göstermektedir. Ancak çalışma sayısının azlığı nedeniyle bu testlerin istatistiksel gücünün sınırlı olduğu ve olası yanlılık riskini tespit edememiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo 27

Rivaroksaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std. err.: se
H0: $\beta_{11} = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_{11} = -2,77$	Kendall's score = -7,00
SE of $\beta_{11} = 2,385$	SE of score = 11,180

Tablolar Devamı

 $z = -1,16$ $\text{Prob} > |z| = 0,2463$ $z = -0,72$ $\text{Prob} > |z| = 0,5915$

4.2.1.5. Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Edoxaban 30 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran iki ekonomik değerlendirme çalışması bulunmaktadır (Tablo 28). Bu iki çalışma, benzer hedef popülasyon ve metodolojik yaklaşımlar içermektedir. Tayland'da yürütülen ve Edoxaban 30 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran iki çalışmada yaşlı atriyal fibrilasyon hastalarını hedef almış, benzer metodolojik yaklaşım (Markov modeli) kullanmış ve maliyet-etkililik analizine dayalı ekonomik değerlendirmeler sunmuştur. Çalışmaların hem bağlamsal hem de metodolojik açıdan oldukça benzer özellikler taşıması nedeniyle analizde sabit etkiler modeli tercih edilmiştir. Sabit etkiler modeline göre hesaplanan INB 68,401 olarak bulunmuştur (%95 Güven Aralığı: 52,291 – 84,511). Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır ($z = 8,32$, $p < 0,0001$). Bu durum Edoxaban'ın Varfarin'e kıyasla anlamlı düzeyde daha maliyet-etkili olduğunu göstermektedir. Heterojenlik testleri de bu tercihi desteklemektedir: $I^2 = 0,00\%$, $\tau^2 = 0,0000$, $H^2 = 1,00$. Q testi sonuçlarına göre çalışmalar arasında anlamlı düzeyde heterojenlik bulunmamaktadır ($Q = 0,63$, $p = 0,4264$). Bu da sabit etkiler modelinin geçerliliğini artıran bir diğer bulgudur.

Sonuç olarak, Tayland bağlamında gerçekleştirilen bu iki yüksek kaliteli çalışmanın bulguları, sabit etkiler modeli altında birleştirildiğinde, Edoxaban'ın Varfarin'e göre daha maliyet-etkili olduğunu istatistiksel olarak anlamlı biçimde ortaya koymaktadır. Model varsayımlarının karşılandığı, çalışmalarda bağlamsal ve yöntemsel tutarlılığın sağlandığı göz önünde bulundurulduğunda, bu sonucun geçerli ve güvenilir olduğu değerlendirilmektedir.

Tablo 28

Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

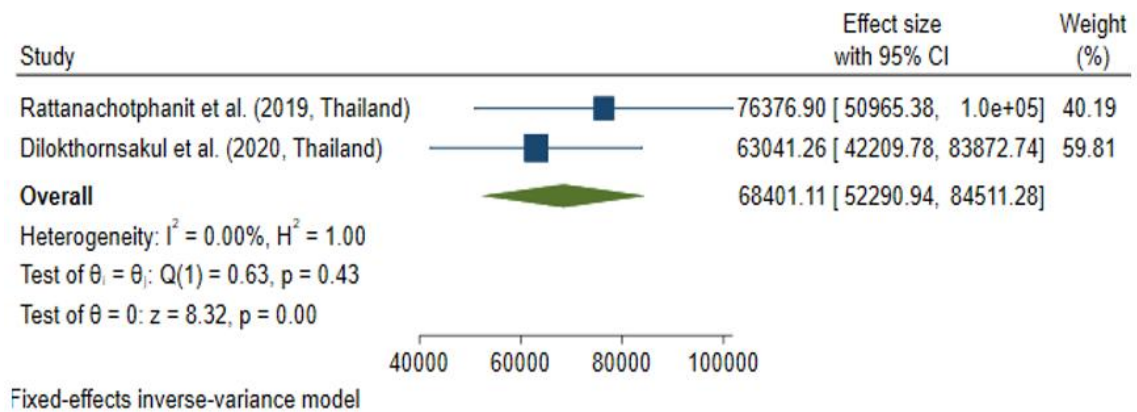
Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std. err.: se
H0: $\beta_1 = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_1 = -2,77$	Kendall's score = -7,00
SE of $\beta_1 = 2,385$	SE of score = 11,180
$z = -1,16$	$z = -0,72$
$\text{Prob} > z = 0,2463$	$\text{Prob} > z = 0,5915$

Şekil 12’de orman grafiği görülmektedir. Analizde kullanılan sabit etkiler modeli kapsamında oluşturulan grafik, çalışmalardan elde edilen INB değerlerinin pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermektedir. Rattanachotphanit (2019) çalışması için INB değeri 76,376 (%95 Güven Aralığı: 50,965 – 100,000), Dilokthornsakul (2020) çalışması için ise 63,041 (%95 Güven Aralığı: 42,210 – 83,872) olarak hesaplanmıştır. Her iki çalışma da sıfırın üzerinde, pozitif güven aralıkları sunmaktadır. Grafikteki karelerin büyüklüğü, her bir çalışmanın sabit etkiler modeli kapsamında sahip olduğu ağırlığı yansıtmaktadır. Bu bağlamda, Dilokthornsakul çalışması %59,81 ile daha yüksek bir katkı sağlarken, Rattanachotphanit çalışmasının ağırlığı %40,19’dur. Ortak etki büyüklüğü olan 68,401 (%95 Güven Aralığı: 52,291 – 84,511), yeşil elmas simgesiyle gösterilmekte ve her iki çalışmanın sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir ve istatistiksel anlamlılığın güçlü olduğunu işaret etmektedir ($z = 8,32$; $p < 0,0001$).

Sonuç olarak sabit etkiler modeli kapsamında gerçekleştirilen bu meta-analiz, Tayland’da yapılmış ve benzer metodolojiye sahip iki çalışmanın bulgularını birleştirilerek Edoxaban 30 mg’ın Varfarin’e kıyasla maliyet-etkili olduğunu istatistiksel olarak göstermektedir. Elde edilen birleşik INB değeri hem pozitif yönlü hem de güven aralığı içerisinde sıfırı kesmediği için anlamlı kabul edilmektedir. Heterojenlik analizinde $I^2 = 0,00\%$ ve $\tau^2 = 0,0000$ bulunması, çalışmalar arasında istatistiksel farklılık olmadığını ve sabit etkiler modelinin bu bağlamda uygun bir yaklaşım sunduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç, Edoxaban 30 mg’ın gelişmekte olan ülkelerde varfarine göre maliyet-etkililiğini destekleyen ekonomik kanıtlar arasında değerlendirilebilir.

Şekil 12

Edoxaban 30 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



4.2.1.6. Edoxaban 60 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Tablo 29’da biri ABD’de ve üçü Tayland’da yürütülmüş toplam dört çalışmada Edoxaban 60 mg ile Varfarin’in maliyet-etkililiğini karşılaştırmak amacıyla meta-analiz sonuçları görülmektedir. Meta-analiz, çalışmalarda bağlamsal farklılıkların bulunması nedeniyle rastgele etkiler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiş; etki büyüklüğü olarak her bir çalışmada bildirilen NPF farkları esas alınmıştır.

Rastgele etkiler modeline göre, INB değeri 3,573 olarak hesaplanmıştır (%95 Güven Aralığı: –28,600 ila 35,761). Bu güven aralığı sıfırı kapsadığı için sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = 0,22$, $p = 0,8277$). Diğer bir ifadeyle, Edoxaban 60 mg’ın Varfarine göre maliyet-etkili olup olmadığı konusunda net bir sonuca ulaşamamıştır. Çalışmalara ait bireysel INB değerleri incelendiğinde; Nguyen ve diğerleri (2016) pozitif ve anlamlı (54,887) sonuç üretmesine karşılık, Rattanachotphanit (2019) (–8.670), Ng ve diğerleri (2019) (–6.242) ve Dilokthornsakul ve diğerleri (2020) (–21,700) çalışmalarının negatif, anlamlı sonuçlar ürettiği görülmektedir. Bu sonuçlar, yalnızca ABD’de yürütülen çalışmada Edoxaban lehine anlamlı pozitif bir fayda gözlenirken, Tayland’daki üç çalışmanın Edoxaban 60 mg’ın maliyet-etkililiğini desteklemediğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak dört çalışmanın birleştirildiği bu meta-analiz sonucunda, Edoxaban 60 mg’ın Varfarin’e kıyasla maliyet-etkili olduğuna dair istatistiksel olarak anlamlı bir kanıt elde edilememiştir. Yüksek düzeyde heterojenlik nedeniyle, ülkeye veya sağlık sistemine özgü faktörlerin ekonomik sonuçları belirlemede etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda, özellikle gelişmekte olan ülke statüsündeki Tayland’da yapılan çalışmaların Edoxaban 60 mg’ın maliyet-etkililiğini desteklemediği görülmektedir.

Tablo 29

Edoxaban 60 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Meta-analysis summary	Number of studies =4		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	tau ² =1.1e+09		
	I ² (%) =99.32		
	H ² =146.28		
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Nguyen vd. (2016, USA)	54887	35480,547 – 74294,851	23,47
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-8670	-1,26e+04 - -4706,255	25,56
Ng vd. (2019, Thailand)	-6242	-9500,275 - -2983,905	25,60
Dilokthornsakul vd. (2020, Thailand)	-21700	-2.85e+04 - -1,48e+04	25,37
Theta	3573	-2.86e+04 - 35761.410	
Test of theta = 0: $z = 0,22$		Prob > $z = 0,8277$	

Tablolar Devamı

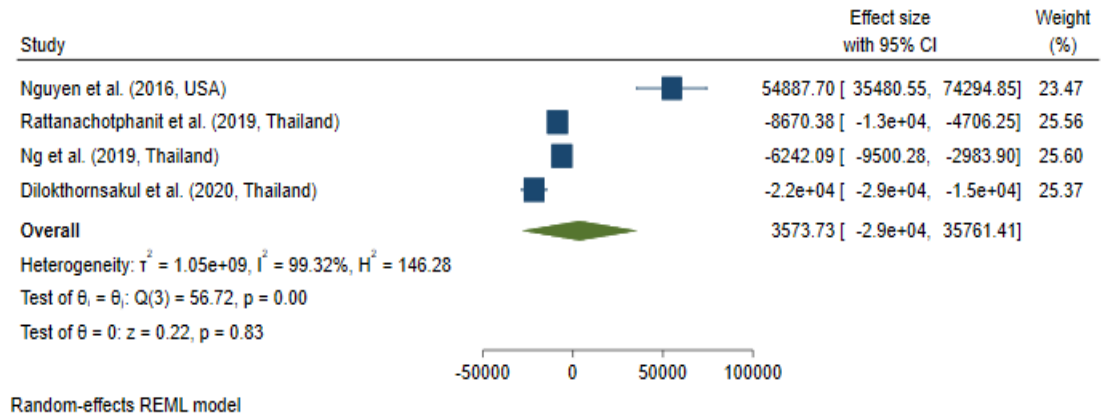
Test of homogeneity: $Q = \chi^2(3) = 56,72$

Prob > Q = 0,0000

Şekil 13'te Edoxaban 60 mg ile Varfarin'in karşılaştırıldığı dört çalışmanın bireysel ve birleşik artı net parasal fayda değerlerini göstermektedir. Nguyen vd. (2016) çalışması pozitif ve anlamlı bir etki göstermişken, Tayland kaynaklı üç çalışma (Rattanachotphanit, Ng ve Dilokthornsakul) negatif INB değerleri raporlamıştır. Rastgele etkiler modeliyle elde edilen birleşik etki büyüklüğü 3,573 olup, güven aralığı (-28,604 ila 35,761) sıfırı kesmektedir. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bir maliyet-etkililik farkı olmadığını göstermektedir ($z = 0,22$; $p = 0,8277$). Heterojenlik düzeyi oldukça yüksektir ($I^2 = 99,32\%$; $\tau^2 = 1,05e+09$). Bu nedenle elde edilen sonuçların bağlamdan bağımsız genellenebilirliği sınırlıdır.

Şekil 13

Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



4.2.1.7. Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Tablo 30'da farklı ülkelerde yürütülen ve Apixaban ile Varfarin'in maliyet-etkililiğinin meta-analiz sonuçları görülmektedir. Meta-analiz, rastgele etkiler modeli kullanılarak gerçekleştirilmiş ve etki büyüklüğü olarak her bir çalışmada bildirilen NPF farkları esas alınmıştır. Analiz sonucunda Birleştirilmiş etki büyüklüğü (theta) 3513 olarak hesaplanmıştır (%95 Güven Aralığı: -5239,64 – 12265,77). Bu sonuç, Apixaban'ın Varfarin'e kıyasla ortalama olarak daha yüksek parasal fayda sağladığını göstermektedir. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($z = 0,79$; $p = 0,4315$). Genel anlamda NOAK olarak Apixaban'ın üstünlüğü istatistiksel güvenceyle gösterilememiştir. Heterojenlik analiz sonuçları, çalışmalar arasında ciddi düzeyde değişkenlik olduğunu

göstermektedir. $I^2 = \%99,09$ olarak hesaplanmış olup, varyansın neredeyse tamamının gerçek yapısal farklılıklardan kaynaklandığını ortaya koymaktadır. Ayrıca, $\text{Tau}^2 = 2,3e+08$ değeri yüksek düzeyde bir varyansı işaret etmektedir. Bu durum, çalışmalarda kullanılan maliyet hesaplama yöntemlerinin, ülke ekonomilerinin, sağlık sistemlerinin ve modelleme perspektiflerinin büyük ölçüde farklılık gösterdiğine işaret etmektedir. Heterojenliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu, Q testi sonuçlarıyla da desteklenmiştir ($Q = 335,06$; $df = 11$; $p < 0,0000$). Bu bulgu, analiz edilen çalışmaların birbirine homojen olmadığını ve birleşik etki büyüklüğünün dikkatli yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Özellikle bazı çalışmalarda (örneğin Tayland kökenli çalışmalarda) NPF değerlerinin negatif yönde ve yüksek düzeyde olduğu, buna karşılık diğer bazı çalışmalarda (örneğin Çin, ABD ve İran kaynaklı çalışmalar) oldukça yüksek pozitif değerler bildirildiği görülmektedir. Bu durum, ülkelere ve modelleme yaklaşımlarına göre Apixaban'ın maliyet-etkililik performansının anlamlı şekilde değişebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, analiz bulguları neticesinde Apixaban'ın Varfarin'e göre genel olarak daha yüksek bir parasal fayda sunduğu görülmekle birlikte, bu üstünlük istatistiksel olarak anlamlı değildir ve güçlü heterojenlik nedeniyle dikkatle yorumlanmalıdır. Bulgular, alt grup analizleri ve meta-regresyon yöntemleriyle heterojenlik kaynaklarının daha ayrıntılı olarak araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Tablo 30

Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

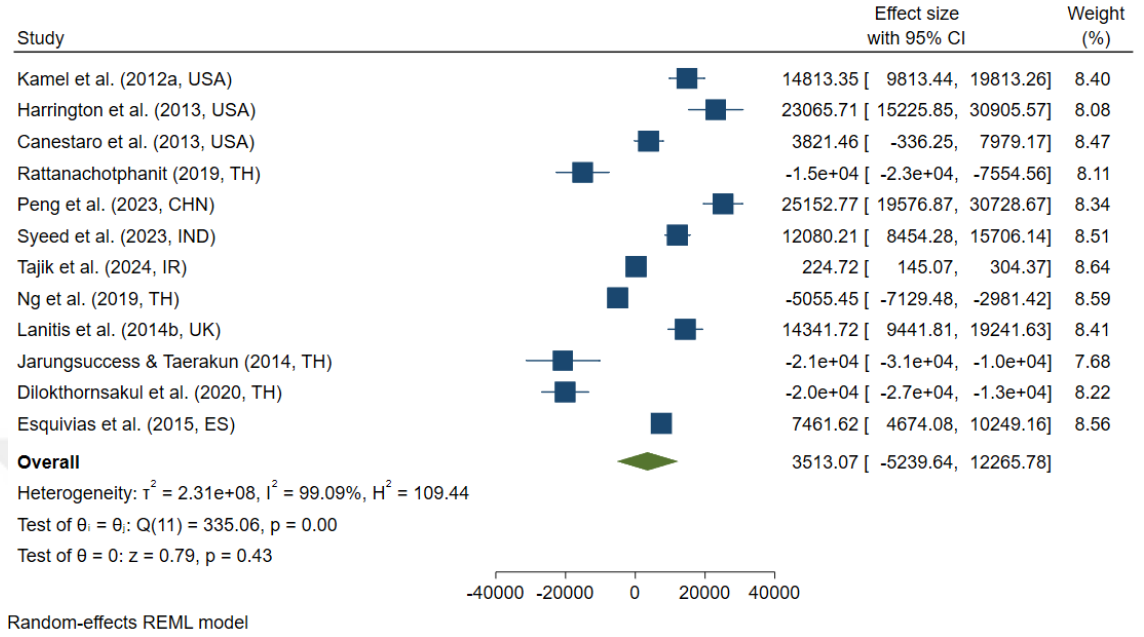
Meta-analysis summary		Number of studies =12	
Random-effects model		Heterogeneity:	
Method: REML		$\text{tau}^2 = 2,3e+08$	
		$I^2 (\%) = 99.09$	
		$H^2 = 109.44$	
Study	Effect size	[95% conf. interval]	Weight
Kamel vd. (2012a, USA)	14813	[9813,442- 19813.257]	8,40
Harrington vd. (2013, USA)	23065	[15225,855- 30905.567]	8,08
Canestaro vd. (2013, USA)	3821	[-336,251- 7979.171]	8,47
Rattanachotphanit (2019, TH)	-15000	[-2,26e+04- -7554.559]	8,11
Peng vd. (2023, CHN)	25152	[19576,868- 30728.671]	8,34
Syeed vd. (2023, IND)	12080	[8454,277- 15706.143]	8,51
Tajik vd. (2024, IR)	224	[145,067- 304.373]	8,64
Ng vd. (2019, TH)	-5055	[-7129,484- -2981.416]	8,59
Lanitis vd. (2014b, UK)	14341	[9441,810- 19241.630]	8,41
Jarungsucces ve Taerakun (2014, TH)	-20800	[-3,13e+04- -1.02e+04]	7,68
Dilokthornsakul vd. (2020, TH)	-20100	[-2,68e+04- -1.34e+04]	8,22

<i>Tablolar Devamı</i>			
Esquivias vd. (2015, ES)	7461	[4674,081- 10249.159]	8,56
Theta	3513	[-5239,643- 12265.778]	
Test of theta = 0: z = 0,79		Prob> z =0,4315	
Test of homogeneity: Q = chi ² (11) =335,06		Prob> Q =0,0000	

Şekil 14'te Apixaban ile Varfarin'in maliyet-etkililiğini karşılaştıran 12 çalışmanın dahil edildiği meta analiz sonucunda elde edilen orman grafiği görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi Apixaban lehine ortalama 3513,07 daha yüksek bir maliyet farkı bulunmaktadır (%95 Güven Aralığı: -5239,64 ila 12265,78). Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Z = 0,79; p = 0,43). Bu durum, iki ilaç arasında toplam maliyet açısından anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. Çalışmalar arasında ciddi düzeyde heterojenlik gözlemlenmiştir (I² = %99,09; Q (11) = 335,06; p < 0,001). Bu yüksek heterojenlik, çalışmaların yürütüldüğü ülkeler, maliyetin hesaplandığı perspektifler (sağlık sistemi, hasta, toplum vb.), izlem süreleri ve modelleme yöntemleri gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle analizde random-effects modeli tercih edilmiştir. Dikkat çekici biçimde bazı çalışmalar (örneğin Canestaro vd., Ng vd., Jarungsucces ve Taerakun) Apixaban'ın Varfarin'e kıyasla daha düşük maliyetli olduğunu ortaya koyarken; diğer çalışmalarda (Harrington vd., Peng et vd.) Apixaban daha maliyetli bir seçenek olarak rapor edilmiştir. Bu çelişkili bulgular, karar vericilerin yerel bağlamları (ilaç fiyatlandırma politikaları, sağlık hizmetlerinin finansman yapısı vb.) dikkate alarak değerlendirme yapmalarını zorunlu kılmaktadır. Genel olarak, bu bulgular, Apixaban'ın Varfarin'e kıyasla daha maliyetli olabileceğine işaret etse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ve yüksek düzeyde heterojenlik nedeniyle yorumların dikkatle yapılması gerekmektedir. Bu bağlamda, ileri analizlerde alt grup değerlendirmeleri ve meta-regresyon analizlerinin yapılması önerilmektedir.

Şekil 14

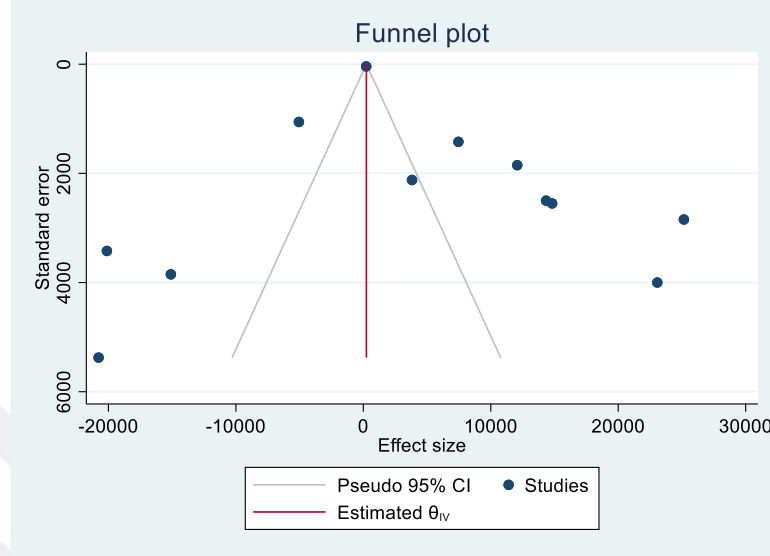
Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 15'te Apixaban ile Varfarin'in INB açısından karşılaştırılması için yapılan yayın yanlılığı değerlendirmesi huni grafiği ile gösterilmiştir. Grafikte yer alan 12 çalışmanın dağılımına bakıldığında, çalışmaların çoğunun sağ tarafta (pozitif INB değerleri) yoğunlaştığı, sol tarafta (negatif INB değerleri) ise daha az sayıda çalışmanın bulunduğu görülmektedir. Noktaların bir kısmının %95 güven aralığını temsil eden huni sınırlarının dışında yer alması, çalışmalarda asimetri olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, yayın yanlılığını yalnızca görsel inceleme ile değerlendirmek özellikle çalışma sayısı az olan meta-analizlerde ($n=12$) yanıltıcı olabileceğinden, bu bulgu temkinli biçimde yorumlanmalıdır.

Şekil 15

Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması İçin Yayın Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği



Tablo 31’de Apixaban ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre standart hata 3,309, $\beta_1 = -2,78$, z-istatistiği = -0,84 ve p-değeri ($\text{Prob} > z$) = 0,4014 bulunmuştur. Begg’in sıralama testinde ise Kendall's score = 10,00, standart hata = 14,583, $z = 0,62$ ve p-değeri ($\text{Prob} > |z|$) = 0,5371 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre, Egger ve Begg testleri yayın yanlılığını desteklememektedir ($p > 0,05$). Bununla birlikte, çalışma sayısının azlığı ($n=12$) nedeniyle bu testlerin gücü sınırlıdır ve yanlılık riskini tespit edememiş olabilirler (Sterne vd., 2011b).

Tablo 31

Apixaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std, err.: se
H0: $\beta_1 = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_1 = -2,78$	Kendall's score = 10,00
SE of $\beta_1 = 3,309$	SE of score = 14,583
$z = -0,84$	$z = 0,62$
$\text{Prob} > z = 0,4014$	$\text{Prob} > z = 0,5371$

4.2.2. Geri Ödeme Perspektifi Kapsamında Yeni Nesil Oral Antikoagülanların Varfarine Karşı Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Bu başlık altında, yeni nesil oral antikoagülanlar ile Varfarin'in, AF'li hastalarında maliyet-etkililik açısından karşılaştırıldığı çalışmalar sistematik olarak incelenmiş ve geri ödeme perspektifi temelinde yürütülenler meta-analize dahil edilmiştir. Üçüncü taraf geri ödeme perspektifi, yalnızca doğrudan tıbbi maliyetleri değil, aynı zamanda sağlık sisteminin geri ödeme mekanizmaları açısından maliyet ve fayda dengesini değerlendirmeye olanak tanıması bakımından önem taşımaktadır. Elde edilen net parasal fayda ve varyans değerleri üzerinden, farklı ülkelerde yapılan çalışmaların bulguları birleştirilerek meta-analiz yöntemiyle ortak bir etki büyüklüğü hesaplanmıştır. Çalışmalar arasındaki metodolojik ve bağlamsal heterojenliği dikkate almak için analizlerde rastgele etkiler modeli tercih edilmiştir.

Çalışmada geri ödeme perspektifinden sadece Edoxaban 30 mg (3 çalışma) için ulaşılabilen yayın sayısı kısıtlı kalmıştır. Bu sebeple diğer çalışmalar için yayın yanlılığı değerlendirmesi yapılmıştır.

4.2.2.1. Dabigatran 150 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

AF'li olan hastalarda Dabigatran 150 mg'ın varfarin gibi K vitamini antagonistlerine kıyasla maliyet-etkililiğini geri ödeme kurumları perspektifinden değerlendiren toplam 32 çalışma analiz edilmiştir. Çalışmalarda bildirilen maliyet ve QALY verileri kullanılarak, her bir çalışma için 2023 yılı PPP'ye göre güncellenmiş net parasal fayda değerleri hesaplanmış ve bu değerler üzerinden rastgele etkiler modeli ile meta-analiz gerçekleştirilmiştir (Tablo 32).

Meta-analiz sonucunda, çalışmalardan elde edilen NPF değerlerinin genel ortalaması 16,398 PPP\$ (%95 Güven Aralığı: -2447,40 – 35243,48) olarak bulunmuştur. Bu sonuç, genel olarak Dabigatran 150 mg'ın Varfarin'e göre geri ödeme kurumları açısından pozitif bir maliyet-etkililik avantajı sunduğunu; ancak bu avantajın istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadığını göstermektedir ($p = 0,0881$). Dolayısıyla her ne kadar ortalama NPF pozitif yönde olsa da güven aralığı sıfırı içermekte ve bu da bulgunun istatistiksel gücünün sınırlı olduğuna işaret etmektedir.

Heterojenlik analizi bulguları çalışmalar arasında yüksek düzeyde istatistiksel farklılık olduğunu ortaya koymuştur ($I^2 = \%99,98$; $Q = 3409,64$; $p < 0,0001$). Bu durum, dahil edilen çalışmaların sonuçlarında önemli ölçüde varyasyon olduğunu ve analiz edilen etkilerin bağlamdan bağlama ciddi biçimde değiştiğini göstermektedir. Bu varyasyonun kaynakları arasında ülkeler arası sağlık hizmeti maliyet farklılıkları, geri ödeme sistemlerinin çeşitliliği, analiz horizonları, kullanılan modelleme yöntemleri ve varsayılan eşik değerlerdeki farklılıklar sayılabilir.

Özellikle bazı ülkelerde (örneğin ABD, Kanada, Kore ve Çin gibi) yapılan çalışmalar yüksek pozitif net parasal fayda ile dikkat çekerken; bazı Avrupa ülkeleri (örneğin Hollanda, Almanya, Slovenya) veya düşük ülkelerde yapılan analizlerde negatif veya sifıra yakın değerler rapor edilmiştir. Bu sonuç, ülke düzeyinde sağlık sistemi yapılarının ve ilaç fiyatlandırma/görelî etkinlik değerlendirme kriterlerinin NPF üzerinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak meta-analiz bulguları, AF hastalarında Dabigatran 150 mg'ın genel olarak Varfarin'e göre geri ödeme perspektifinden olumlu bir maliyet-etkililik profiline sahip olduğunu, ancak bu etkinin tüm çalışmalarda tutarlı olmadığını ve bağlamdan bağlama değişebileceğini göstermektedir. Bulgular, ülke bazlı sağlık ekonomik değerlendirmelerin önemini ortaya koymakta ve genel karar verme süreçlerinde bağlamsal analizlerin dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir. Meta-analize dâhil edilen 32 çalışmanın ülkelere göre dağılımı incelendiğinde, bazı ülkelere birden fazla çalışmanın yer aldığı ve ülkeler arası belirgin farklılıklar bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu durum, Dabigatran 150 mg'ın Varfarin'e karşı maliyet-etkililiğinin ülkelere göre değişiklik gösterdiğini ve sağlık sistemi, maliyet düzeyi, eşik değer gibi etkenlerle şekillendiğini göstermektedir. ABD'de yapılan altı çalışmanın (Shah ve Gage, 2011; Clements vd., 2014; Shah vd., 2016; Eckman vd., 2016; Reed vd., 2020; Kim vd., 2021) NPF değerleri oldukça değişken olmakla birlikte genel yön pozitifdir. En yüksek NPF (\$181.893,69) Clements arkadaşları tarafından raporlanmıştır. Ortalama NPF bu ülke için pozitif olup, Dabigatran 150 mg'ın ABD sağlık sistemi içinde Varfarin'e kıyasla maliyet-etkili olduğuna işaret etmektedir. İngiltere'de yapılan iki çalışmada da (Kansal vd., 2012b; Ward vd., 2019) d pozitif NPF değerleri bildirilmiştir (örneğin Ward vd., (2019) için \$43.820,44). İngiltere özelinde yapılan ekonomik değerlendirmelerde, ulusal geri ödeme sisteminin Dabigatran 150 mg'ı desteklediği ve klinik sonuçlarla birlikte ekonomik sonuçların da olumlu olduğu görülmektedir. Fransa'da yapılan üç çalışmada (Lanitis vd., 2014; de Pouvourville vd.,

2019; Weernink vd., 2014) NPF yönü karışıktır. Çalışmaların biri negatif ve ikisi pozitif sonuç üretmiştir. Dolayısıyla genel olarak ortalama NPF pozitif olsa da belirsizlik mevcuttur. Fransa’da Dabigatran 150 mg’ın maliyet-etkililiği, seçilen ilaç ve hasta grubu gibi parametrelere duyarlıdır. Almanya’da yapılan iki çalışmada (Ringborg vd., 2008; Wilke vd., 2015) negatif NPF bildirilmiştir. Bu durum, Almanya’daki geri ödeme eşiklerinin düşük olması veya ilaç maliyetlerinin yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Hollanda’da bir çalışma bulunmaktadır (Weegink vd. 2014). Çalışmada NPF değeri negatiftir. Hollanda özelinde Dabigatran 150 mg’ın maliyet-etkililiği sınırlı görünmektedir. İtalya’da yapılan iki çalışmada (Rognoni vd., 2014; Orsini vd., 2021) pozitif NPF değerleri bildirmiştir. Ortalama olarak olumlu seyreden sonuçlar, İtalya sağlık sisteminde Dabigatran 150 mg’ın kullanımının ekonomik açıdan desteklendiğini göstermektedir. İsviçre, Güney Kore ve Finlandiya yapılan çalışmalarda da pozitif NPF raporlanmıştır. Çin’de yapılan çalışmada (Wang vd., 2020) NPF açısından olumlu sonuç göstermektedir (\$8.020,35). Çin gibi orta gelirli ülkelerde Dabigatran 150 mg’ın artan erişilebilirliğiyle maliyet-etkililik sonuçları daha dengeli hale gelmektedir. Tayland, Singapur, Kenya, Kolombiya’da çalışmalarda negatif NPF değerleri bildirilmiştir. Bu durum, düşük ve orta gelirli ülkelerde Dabigatran 150 mg’ın henüz maliyet-etkili olarak değerlendirilmediğine işaret edebilir. Kuzey Avrupa ülkelerinde sağlık sistemlerinin dabigatran 150 mg’ı destekleyici yaklaşımı ile uyumludur.

Ülke bazlı analizler, Dabigatran 150 mg’ın maliyet-etkililiğinin bağlamsal olarak değerlendirilmesi gerektiğini açıkça göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde (ABD, İngiltere, Finlandiya, İsviçre, vb.) pozitif net parasal fayda değerleri daha yaygınken, düşük ve orta gelirli ülkelerde (Tayland, Kenya, Kolombiya) negatif NPF değerleri öne çıkmaktadır. Bu farklılıklar; ülkelerin geri ödeme eşik değerleri, ilaçların maliyet düzeyi, sağlık sistemi yapısı ve klinik uygulama rehberlerinin etkisiyle şekillenmektedir.

Tablo 32

Dabigatran 150 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Meta-analysis summary	Number of studies = 32		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	tau ² =2,9e+09		
	I ² (%) = 99,98		
	H ² =5780,58		
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Shah and Gage vd. (2011, USA)	-11247	[-1,51e+04—7358,454]	3.13
Pink vd. (2011, UK)	1958	[1280,328-2635,212]	3.14

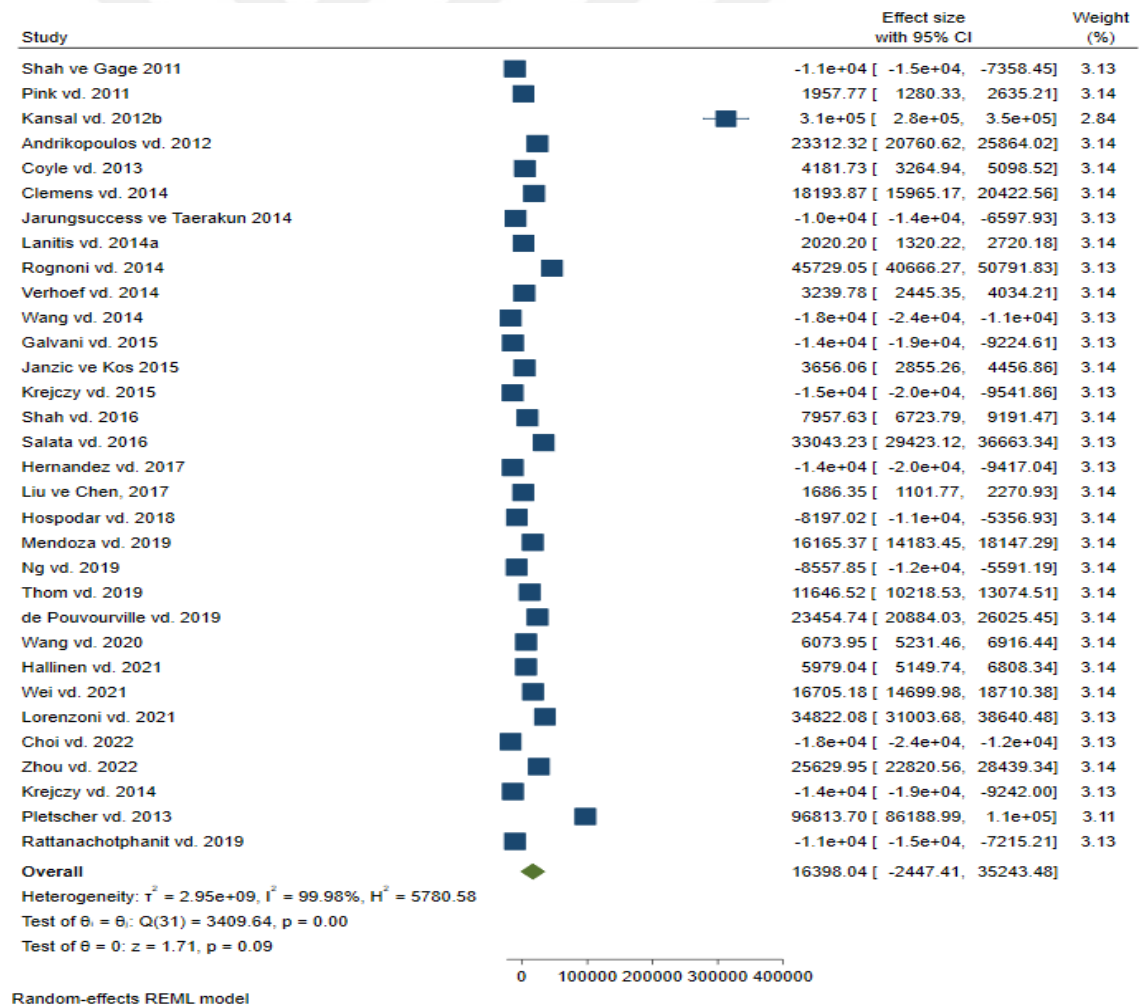
Tablolar Devamı			
Kansal vd. (2012, UK)	312472	[2,78e+05-3,47e+05]	2,84
Andrikopoulos vd. (2012, Greece)	23312	[20760,624-25864,017]	3,14
Coyle vd. (2013, Canada)	4182	[3264,937-5098,523]	3,14
Clemens vd. (2014, USA)	18194	[15965,175-20422,564]	3,14
Jarungsucces and Taerakun vd. (2014, Thailand)	-10091	[-1,36e+04—6597,928]	3,10
Lanitis vd. (2014, France)	2020	[1320,218-2720,182]	3,13
Rogoni vd. (2014, Italy)	45729	[40666,268-50791,834]	3,13
Verhoef vd. (2014, Netherlands)	3240	[2445,348-4034,212]	3,14
Wang vd. (2014, Singapore)	-17540	[-2,37e+04—1,14e+04]	3,13
Galvani vd. (2015, Italy)	-14196	[-1,92e+04—9224,613]	3,13
Janzic and Kos vd. (2015, Slovenia)	3656	[2855,258- 4456,862]	3,14
Krejczy vd. (2015, Germany)	-14693	[-1,98e+04—9541,863]	3,13
Shah vd. (2016, USA)	7958	[6723,793-9191,466]	3,14
Salata vd. (2016, USA)	33043	[29423,118-36663,343]	3,13
Hernandez vd. (2017, USA)	-14493	[-1,96e+04—9417,041]	3,13
Liu and Chen vd. (2017, Taiwan)	1686	[1101,771-2270,929]	3,14
Hospodar vd. (2018, USA)	-8197	[-1,10e+04—5356,934]	3,14
Mendoza vd. (2019, Colombia)	16165	[14183,455-18147,286]	3,14
Ng vd. (2019, Thailand)	-8558	[-1,15e+04- -5591,189]	3,14
Thom vd. (2019, UK)	11647	[10218,529-13074,510]	3,14
de Pouvourville vd. (2019, France)	23455	[20884,032-26025,449]	3,14
Wang vd. (2020, USA)	6074	[5231,460- 6916,441]	3,14
Hallinen vd. (2021, Finland)	5979	[5149,740-6808,340]	3,14
Wei vd. (2021, China)	16705	[14699,980-18710,380]	3,14
Lorenzoni vd. (2021, Italy)	34822	[31003,676-38640,480]	3,13
Choi vd. (2022, South Korea)	-17722	[-2,39e+04—1,16e+04]	3,13
Zhou vd. (2022, China)	25630	[22820,556-28439,340]	3,14
Krejczy vd. (2014, Germany)	-14227	[-1,92e+04—9241,996]	3,13
Pletscher vd. (2013, Switzerland)	96814	[86188,993-1,07e+05]	3,11
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-11046	[-1,49e+04—7215,206]	3,13
Theta	16398	[-2447,408 35243,484]	
Test of theta = 0: z = 1,1		Prob > z = 0,0881	
Test of homogeneity: Q = chi²(31) =3409,64		Prob > Q = 0,0000	

Şekil 16’da Dabigatran 150 mg’ın Varfarin ile karşılaştırılmasında kullanılan 31 çalışmanın orman grafiği görülmektedir. Grafiğin altında yer alan yeşil elmas şekli, genel (birleşik) etki büyüklüğünü temsil etmektedir. Bu değer, 16.398,04 olup %95 güven aralığı -2.447,41 ile 35.243,48 arasında değişmektedir. Güven aralığı sıfırı kapsadığı için sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir (p = 0,09). Bu analiz, Dabigatran 150 mg’ın Varfarin’e kıyasla anlamlı bir maliyet avantajı sağlamadığını göstermektedir. Grafik altında yer alan heterojenlik istatistikleri, analizdeki çalışmalar arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir ($\text{Tau}^2 = 2,95\text{e}+09$; $I^2 = \%99,98$; $H^2 = 5780,58$; Q testi: $\chi^2(31) = 3409,64$; $p < 0,0001$). Bu değerler, çalışmalar arasında ciddi metodolojik

veya bağlamsal farklar olduğunu ve sonuçların birleşik yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Çalışmalar ülkelere göre değerlendirildiğinde, bazı ülkelerde Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkililik açısından belirgin avantaj sağladığı, bazı ülkelerde ise bu avantajın bulunmadığı veya Varfarin'e göre daha maliyetli olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar, ülkeye özgü ilaç fiyatlandırmaları, geri ödeme politikaları, sağlık sisteminin yapısı ve klinik uygulama alışkanlıklarından kaynaklanabilir. Yüksek heterojenlik düzeyi, tek bir genelleme yapmanın uygun olmadığını göstermektedir. Bu nedenle, politika yapıcılar açısından karar verirken ülkeye özgü farmakoekonomik analizlerin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır.

Şekil 16

Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği

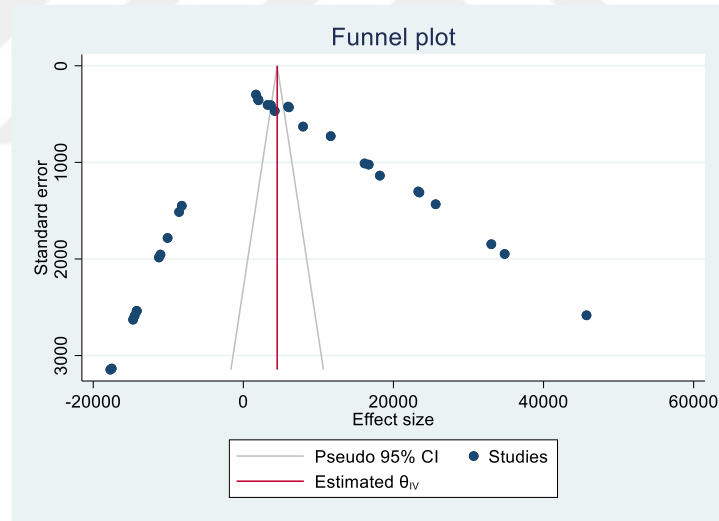


Şekil 17'de Dabigatran 150 mg'ın Varfarin ile karşılaştırılmasında kullanılan çalışmaların yayın yanlılığına ilişkin huni grafiği görülmektedir. Grafikte çalışmaların dağılımına

bakıldığında, noktaların huni içinde simetrik dağılmadığı, sağ tarafta (pozitif INB değerleri) daha fazla çalışmanın yer aldığı, sol tarafta (negatif INB değerleri) ise daha az sayıda çalışmanın bulunduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca bazı noktalar %95 güven aralığını temsil eden sınırların dışında kalmıştır. Bu durum, çalışmalarda asimetrisinin mevcut olabileceğini ve potansiyel yayın yanlılığı olasılığını düşündürmektedir. Bununla birlikte, çalışmalardaki yüksek heterojenlik ve bazı uç değerlerin varlığı, grafikte görülen asimetrisinin yalnızca yayın yanlılığına değil, metodolojik ve bağlamsal farklılıklara da bağlı olabileceğini göstermektedir. Ayrıca, funnel plot yorumlarının çalışma sayısı sınırlı olduğunda dikkatle yapılması gerekir. Dolayısıyla elde edilen bulgular, yayın yanlılığına ilişkin kesin bir kanıt olarak değerlendirilmemeli, Egger ve Begg testleri gibi istatistiksel testlerle desteklenerek yorumlanmalıdır.

Şekil 17

Dabigatran 150 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği



Tablo 33'te Dabigatran 150 mg ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre $\beta_1 = -5,34$, standart hata = 3,433, z-istatistiği = -1,56 ve p-değeri ($\text{Prob} > z$) = 0,1196 bulunmuştur. Begg'in sıralama testinde ise Kendall's score = 83,00, standart hata = 56,051, $z = 1,46$ ve p-değeri ($\text{Prob} > |z|$) = 0,1435 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgulara göre hem Egger hem de Begg testleri, yayın yanlılığını desteklememektedir ($p > 0,05$). Ancak, çalışma sayısının azlığı nedeniyle bu testlerin istatistiksel gücü sınırlıdır ve olası yanlılığı tespit edememiş olabilir (Sterne vd., 2011b).

Tablo 33

Dabigatran 150 ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std, err,; se
H0: beta1 = 0; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
beta1 =-5,34	Kendall's score = 83,00
SE of beta1 =3,433	SE of score = 56,051
z =-1,56	z = 1,46
Prob > z = 0,1196	Prob > z = 0,1435

4.2.2.2. Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Tablo 34'te Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkililiğini değerlendiren çalışmaların NPF değerleri üzerinden rastgele etkiler modeli ile meta-analizi sonuçları görülmektedir. Meta-analiz, rastgele etkiler modeli altında REML (Restricted Maximum Likelihood) yöntemiyle yürütülmüştür. Analizde 17 çalışma incelenmiş ve genel etki büyüklüğü (theta) -3613 olarak bulunmuştur. Etki büyüklüğünün %95 güven aralığı -1,26e+04 ile 5347,400 arasında değişmektedir. Bu güven aralığı sıfırı kapsadığından, genel sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,4293$). Bu durum, genel olarak Dabigatran 110 mg'ın maliyet-etkililik açısından Varfarin'e göre anlamlı bir üstünlük göstermediğine işaret etmektedir. Çalışmalar arasındaki heterojenlik son derece yüksektir. ($\text{Tau}^2 = 3,4\text{e}+08$, $I^2 = \%99.92$, $H^2 = 1266,97$; Q testi: $\chi^2(16) = 547,11$; $p < 0.0001$) I^2 değerinin %75'in üzerinde olması, çok yüksek düzeyde heterojenlik olduğunu göstermektedir. Q testi sonucunun anlamlı olması da çalışmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir çeşitlilik olduğunu doğrulamaktadır. Bu durum, çalışmalar arasında yöntemsel farklılıklar, popülasyon özellikleri, perspektif farklılıkları (örneğin toplum, hasta veya sağlık sistemi perspektifi), ülke bazlı ekonomik koşullar gibi faktörlerden kaynaklanabilir.

Çalışmalara ait etki büyüklükleri incelendiğinde, bazı ülkelerde Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e kıyasla önemli ölçüde daha maliyet-etkili olduğu, bazılarında ise bu etkinin negatif ya da minimal olduğu görülmektedir. İsviçre'de bulunan +58,363 birimlik etki büyüklüğü Dabigatran 110 mg'ın maliyet-etkililiğini güçlü biçimde desteklemektedir. (Pletscher vd., 2013), Singapur'da bulunan -33,500 birimlik etki büyüklüğü Dabigatran

110 mg'ın maliyet açısından daha dezavantajlı olduğunu göstermektedir. (Wang vd., 2014), ABD'deki üç farklı çalışma (Shah ve Gage, 2011; Hernandez vd., 2017; Hospodar vd., 2018) negatif yönlü etki bildirmiştir (yaklaşık -14,000 ile -19,600 arasında). Çin'deki sonuçlar ise karışıktır. Çalışmalar hem negatif – (Wei vd., 2021) hem de pozitif (Zhou vd., 2022) etki göstermektedir. Fransa'daki sonuçlar da yıllar itibarı ile farklılık göstermiştir. 2014'te yapılan çalışmada etki negatif ve küçüktür (-110) olmasına karşılık (Lanitis vd. 2014a), 2019'da yapılan çalışmada anlamlı pozitif etki (+13,173) bildirilmiştir (de Pouvourville vd. 2019). Bu durum, ülke bazlı sağlık sistemi farklarının ve maliyet yapılarının meta-analiz sonuçları üzerindeki etkisini açıkça ortaya koymaktadır.

Bu meta-analiz sonucunda Dabigatran 110 mg genel olarak Varfarin'e göre belirgin bir maliyet-etkililik avantajı göstermediği görülmektedir. Bununla birlikte, ülkelere göre sonuçlar büyük farklılık göstermektedir. Bu durum, sağlık politikalarının, ilaç fiyatlandırmalarının, geri ödeme sistemlerinin ve ülkeye özgü klinik uygulama alışkanlıklarının etkilerini yansıtmaktadır. Yüksek heterojenlik, sonuçların genellenebilirliğini sınırlasa da belirli ülkelerde Dabigatran 110 mg'ın anlamlı maliyet avantajı sağladığı açıkça gözlemlenmiştir. Politika yapıcılar ve geri ödeme kurumları, ülkeye özgü analizlerle bu tür sonuçları dikkatle değerlendirmelidir.

Tablo 34

Dabigatran 110 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

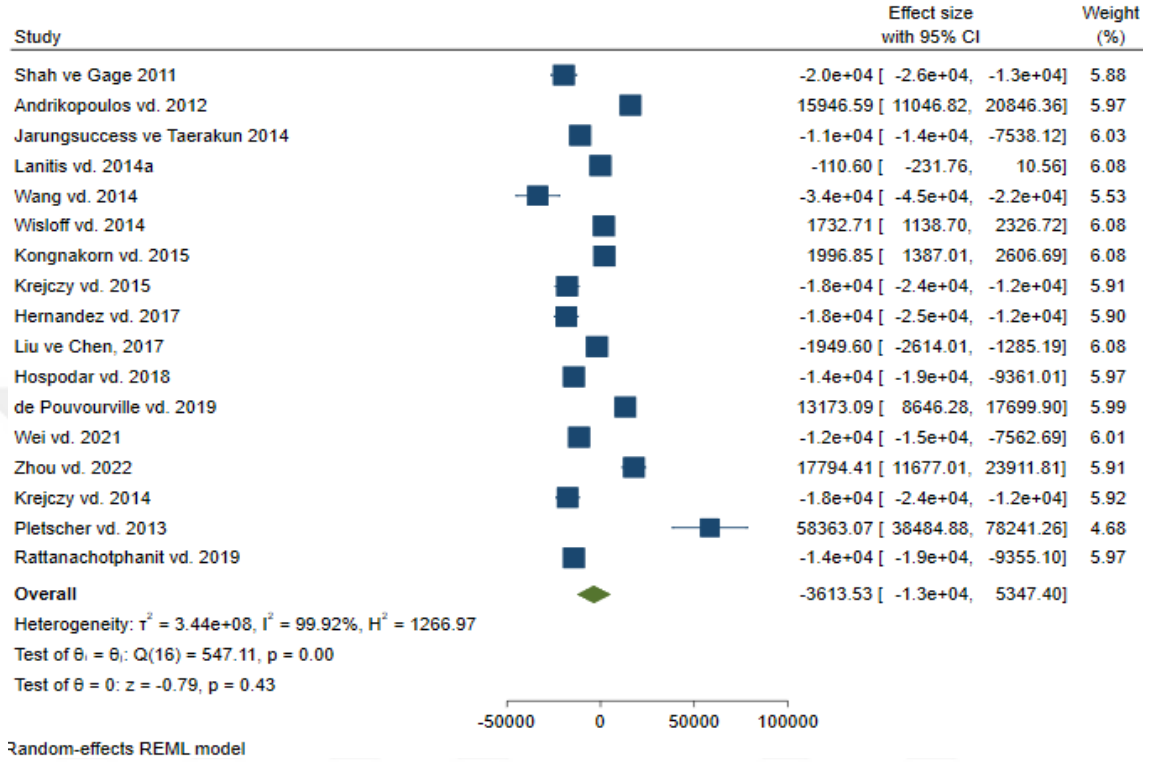
Meta-analysis summary		Number of studies = 17	
Random-effects model		Heterogeneity:	
Method: REML		$\tau^2 = 3,4e+08$	
		$I^2 (\%) = 99,92$	
		$H^2 = 1266,97$	
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Shah and Gage vd. (2011, USA)	-19600	[-2,64e+04—1,28e+04]	5,88
Andrikopoulos vd. (2012, Greece)	15946	[11046,817-20846,362]	5,97
Jarungsuccess and Taerakun vd. (2014, Thailand)	-10900	[-1,43e+04—7538,121]	6,03
Lanitis vd. (2014, France)	-110	[-231,765-10,565]	6,08
Wang vd. (2014, Singapore)	-33500	[-4,50e+04—2,21e+04]	5,53
Wisloff vd. (2014, Norway)	1732	[1138,704-2326,716]	6,08
Kongnakorn vd. (2015, Belgium)	1996	[1387,007-2606,693]	6,08
Krejczy vd. (2015, Germany)	-17900	[-2,41e+04—1,17e+04]	5,91
Hernandez vd. (2017, USA)	-18300	[-2,46e+04—1,20e+04]	5,90
Liu and Chen vd. (2017, Taiwan)	-1949	[-2614,008—1285,192]	6,08
Hospodar vd. (2018, USA)	-14300	[-1,92e+04—9361,006]	5,97
de Pouvourville vd. (2019, France)	13173	[8646,279-17699,901]	5,99

<i>Tablolar Devamı</i>			
Wei vd. (2021, China)	-11500	[-1,55e+04—7562,692]	6,01
Zhou vd. (2022, China)	17794	[11677,010-23911,810]	5,91
Krejczy vd. (2014, Germany)	-17600	[-2,37e+04- -1,15e+04]	5,92
Pletscher vd. (2013, Switzerland)	58363	[38484,880-78241,260]	4,68
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-14300	[-1,92e+04- -9355,101]	5,97
Theta	-3613	[-1,26e+04- 5347,400]	
Test of theta = 0: z = -0,79		Prob > z = 0,4293	
Test of homogeneity: Q = $\chi^2(16)$ = 547,11		Prob > Q = 0,0000	

Şekil 18’de analizi yapılan 17 çalışmanın Orman grafiği görülmektedir. Grafiğin altında yer alan yeşil elmas şekli, genel (birleşik) etki büyüklüğünü temsil etmektedir. Bu değer, (-3613,53) negatif olup, %95 güven aralığı: -1,3e+04 ile +5347,40 arasında değişmektedir vesifırı kapsadığı için sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,43$). Bu analiz, Dabigatran 110 mg’ın Varfarin’e göre anlamlı bir maliyet avantajı sağlamadığını göstermektedir. Grafik altında yer alan heterojenlik istatistikleri, analizdeki çalışmalar arasında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir ($\text{Tau}^2 = 3,44$ $I^2 = \%99,92$ $H^2 = 1266,97$ Q testi: $\chi^2(16) = 547,11$, $p < 0,0001$). Bu değerler, çalışmalar arasında ciddi metodolojik veya bağlamsal farklar olduğunu ve sonuçların birleşik yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Garfiğin ülkelere göre değerlendirilmesinde bazı ülkelerde Dabigatran 110 mg’ın maliyet-etkililik açısından önemli avantajlar sağlarken, bazı ülkelerde bu avantajın bulunmadığı veya Varfarin’e göre daha maliyetli olduğu görülmektedir. Bu farklar, ülkeye özgü ilaç fiyatlandırmaları, geri ödeme politikaları, sağlık sisteminin yapısı ve uygulama alışkanlıklarından kaynaklanabilir. Yüksek heterojelik, tek bir genelleme yapmanın uygun olmayacağını göstermektedir. Bu nedenle, politika yapıcılar açısından karar verirken ülkeye özgü farmako-ekonomik analizlerin dikkate alınması büyük önem taşımaktadır.

Şekil 18

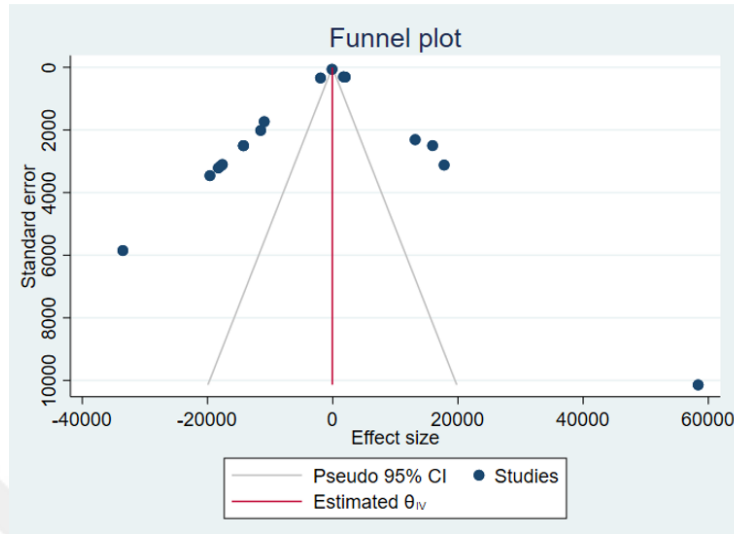
Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 19 Dabigatran 110 mg ve Varfarin karşılaştırması için kullanılan çalışmaların huni grafiği görülmektedir. Şekilden anlaşıldığı üzere çalışmaların çoğu sol tarafta (negatif INB değerleri) yoğunlaşmış gibi görünmektedir. Sağ tarafta (pozitif INB) daha az çalışma bulunmaktadır. Huni grafiği sonuçları, çalışmaları temsil eden tüm noktaların %95 güven aralıklarını temsil eden çizgilerin sınırlarına girmemesi nedeniyle asimetri olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte yayın yanlılığını tespit etmek için huni grafiğinin görsel incelenmesi, az sayıda çalışmayı içeren meta-analizlerde problem oluşturabilir. Bu sebeple çalışma sayısının azlığı (n=17) nedeniyle bu bulgu temkinli yorumlanmalıdır.

Şekil 19

Dabigatran 110 mg İçin Yayın Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği



Tablo 35'te Dabigatran 110 mg ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre standart hata 2,099, z-istatistiği=1,30, p-değeri (Prob > z)=0,1933 bulunmuştur. Begg'in sıralama testinde ise Kendall's score =-16,00 Standart hata=24,276, z=-0,70 ve p değeri (Prob > |z|) = 0,5366 bulunmuştur. Bu bulgulara göre, Egger ve Begg testleri yayın yanlılığını desteklememektedir ($p>0,05$). Ancak, çalışma sayısının azlığı ($n=17$) nedeniyle bu testlerin gücü sınırlıdır ve yanlılık riskini tespit edememiş olabilirler (Sterne vd., 2011b).

Tablo 35

Dabigatran 110 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std. err.: se
H0: beta1 = 0; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
beta1 =2,73	Kendall's score = -16,00
SE of beta1 =2,099	SE of score =24,276
z =1,30	z = -0,70
Prob > z = 0,1933	Prob > z = 0,5366

4.2.2.3. Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Tablo 36'da AF tanısı almış hastalarda dabigatran'ın (<80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg'ın) varfarin ile kıyaslandığında geri ödeme perspektifinden maliyet-etkililik düzeyini incelemek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Toplam 17 çalışmanın dahil edildiği analizde, Net Parasal Fayda yöntemi temel alınmış; tüm maliyet ve etkililik verileri, 2023 yılı ABD doları cinsinden PPP'ye göre düzeltilerek karşılaştırılabilir hâle getirilmiştir. Analiz, rastgele etkiler modeli kullanılarak yürütülmüş ve REML yöntemi ile tahmin edilmiştir. Elde edilen bulgulara göre çalışmalar arasında yüksek düzeyde heterojenlik gözlenmiştir ($I^2 = \%99,19$; $\tau^2 = 2,5 \times 10^7$; $H^2 = 122,74$). Bu durum, dahil edilen çalışmaların bulgularında ve uygulama koşullarında önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Genel etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Meta-analiz sonucunda tahmin edilen ortalama NPF (θ) 6,526 Amerikan dolarıdır ve bu değer %95 güven aralığında 3859,392 ile 9194,443 arasındadır ($z = 4,80$; $p < 0,001$). Bu sonuç, genel olarak Dabigatran'ın Varfarin'e kıyasla daha maliyet-etkin bir alternatif olduğunu göstermektedir. Çalışmaların yapıldığı ülkeler incelendiğinde, Dabigatran'ın pozitif NPF ile daha maliyet-etkin olduğu ülkeler arasında Kanada, İspanya, Danimarka, Güney Afrika, Belçika, Tayvan, Fransa, Norveç, Birleşik Krallık, Brezilya ve Avusturya yer almaktadır. Öte yandan, İsviçre'de yapılan bir çalışmada (Pletscher vd., 2013) tahmin edilen NPF değeri negatif olmakla birlikte, çalışmanın ağırlığı oldukça düşüktür (%0,05) ve sonuç genel analiz üzerinde etkisiz kalmıştır. Ayrıca Tayvan'da yapılan iki çalışmanın (Chang vd., 2014; Liao vd., 2020) sonuçları da dikkat çekicidir. Bu çalışmalarda Dabigatran'ın çok yüksek pozitif NPF değerlerine ulaştığı görülmektedir. Liao ve diğerleri (2020) çalışmasında 58974 \$'lık bir parasal fayda tahmini yapılmış olmakla birlikte, çalışmanın örneklem büyüklüğü sınırlı olduğundan analizdeki ağırlığı düşük kalmıştır (%0,64). Genel olarak, meta-analiz bulguları; farklı coğrafyalarda ve sağlık sistemlerinde yapılan çok merkezli ekonomik değerlendirme çalışmalarının büyük çoğunluğunda Dabigatran'ın Varfarin'e kıyasla geri ödeme perspektifinde daha maliyet-etkin bir antikoagülan seçenek olduğunu göstermektedir.

Tablo 36

Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 Mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

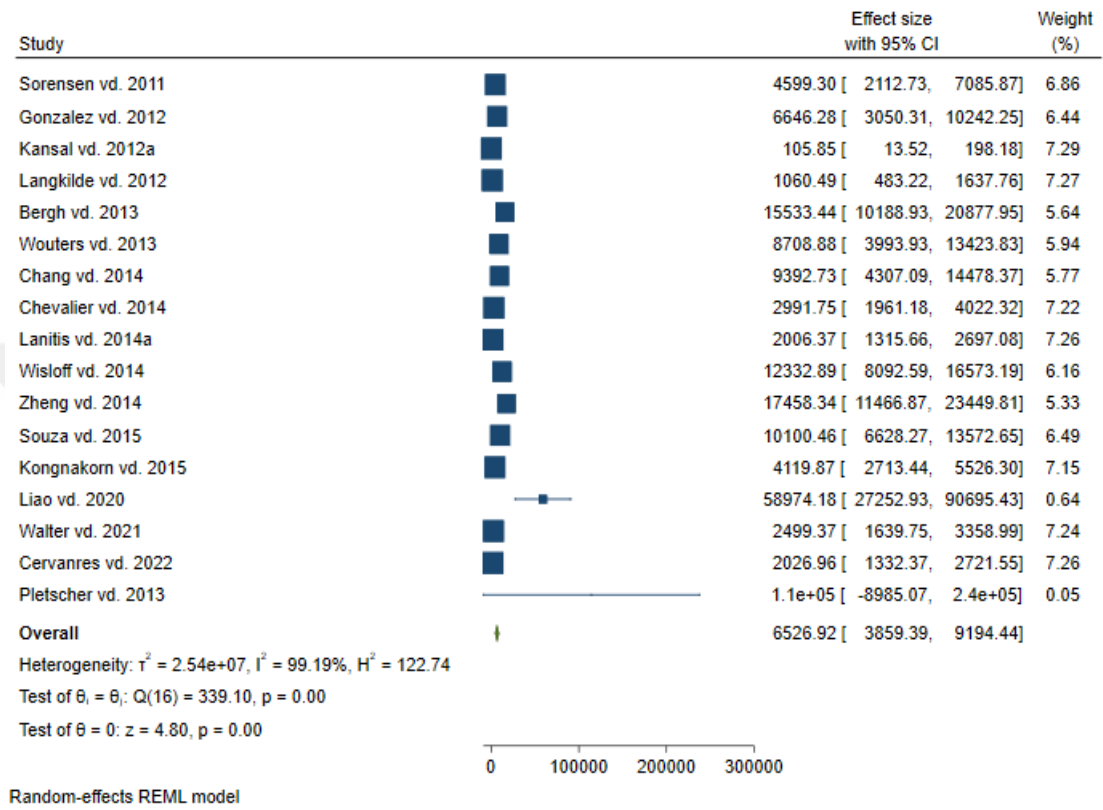
Meta-analysis summary	Number of studies =17		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	tau ² =2,50E+07		
	I ² (%) =99,19		
	H ² =122,74		
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Sorensen vd. (2011, Canada)	4599	[2112,733-7085,867]	6,86
Gonzalez vd. (2012, Spain)	6646	[3050,314-10242,245]	6,44
Kansal vd. (2012a, Canada)	105	[13,516-198,184]	7,29
Langkilde vd. (2012, Denmark)	1060	[483,222-1637,758]	7,27
Bergh vd. (2013, South Africa)	15533	[10188,932-20877,949]	5,64
Wouters vd. (2013, Belgium)	8708	[3993,932-13423,828]	5,94
Chang vd. (2014, Taiwan)	9392	[4307,094-14478,367]	5,77
Chevalier vd. (2014, France)	2991	[1961,181-4022,319]	7,22
Lanitis vd. (2014a, France)	2006	[1315,659-2697,081]	7,26
Wisloff vd. (2014, Norway)	12332	[8092,586-16573,193]	6,16
Zheng vd. (2014, UK)	17458	[11466,867-23449,812]	5,33
Souza vd. (2015, Brazil)	10100	[6628,266-13572,654]	6,49
Kongnakorn vd. (2015, Belgium)	4119	[2713,439-5526,301]	7,15
Liao vd. (2020, Taiwan)	58974	[27252,926-90695,433]	0,64
Walter vd. (2021, Austria)	2499	[1639,750-3358,991]	7,24
Cervanres vd. (2022, Spain)	2026	[1332,368-2721,552]	7,26
Pletscher vd. (2013, Switzerland)		[-8985,072-2,38e+05]	0,05
Theta	6526	[3859,392- 9194,443]	
Test of theta = 0: z =4,8	Prob > z =0,0000		
Test of homogeneity: Q= chi ² (16) = 339,10	Prob > Q =0,0000		

Şekil 20'de sunulan orman grafiği, AF olan hastalarda Dabigatran (150 mg ve 110 mg) ile Varfarin karşılaştırılarak yapılan maliyet-etkililik analizlerine ait NPF değerlerini özetlemektedir. Analiz, rastgele etkiler modeli kullanılarak yürütülmüş ve parametre tahminleri REML (Restricted Maximum Likelihood) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaların çoğunda Dabigatran lehine pozitif parasal fayda bildirilmiş olup, genel etki büyüklüğü ortalama 6,526\$ olarak hesaplanmıştır (%95 Güven Aralığı: 3,859,39 – 9194,44). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (z = 4,80; p<0,001) ve Dabigatran'ın geri ödeme perspektifinden Varfarin'e göre daha maliyet-etkin bir tedavi seçeneği olduğunu ortaya koymaktadır. Grafikte dikkat çeken bulgulardan biri, çalışmalar arası heterojenliğin oldukça yüksek olmasıdır. I² değeri %99,19, τ² değeri 2,54e+07 ve H² değeri 122,74 olarak hesaplanmıştır. Bu, dahil edilen çalışmalar arasında önemli düzeyde metodolojik veya bağlamsal farklılıklar olduğunu göstermektedir. Heterojenliğin

yüksekliği, farklı ÷lkelerdeki sağlık sistemi yapıları, maliyet düzeyleri, hasta pop÷lasyonu özellikleri ve analiz yöntemleri gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Çalışma sonuçlarına ÷lke bazında bakıldığında Dabigatran'ın pozitif NPF ile daha maliyet-etkin olduğu ÷lkeler arasında Kanada, İspanya, Danimarka, Güney Afrika, Belçika, Tayvan, Fransa, Norveç, Birleşik Krallık, Brezilya ve Avusturya yer almaktadır. Özellikle Zheng vd. (2014) tarafından Birleşik Krallık'ta yürüt÷len çalışmada 17458 \$ gibi yüksek bir NPF değeri raporlanmıştır. Benzer şekilde Wisloff vd. (2014) tarafından Norveç'te yapılan çalışmada 12.332 \$'lık önemli bir parasal fayda elde edilmiştir. Aynı şekilde, İsviçre'de yapılan Pletscher vd. (2013) çalışmasında negatif bir NPF değeri raporlanmış olmasına rağmen, güven aralığı oldukça geniştir ve çalışmanın ağırlığı %0,05 gibi çok düşük bir seviyededir. Bu nedenle bu çalışmanın genel analiz üzerindeki etkisi sınırlıdır. Genel olarak, orman grafiği bulguları, Dabigatran'ın çoğu ÷lkede Varfarin'e göre ekonomik açıdan daha avantajlı olduğunu ve sağlık sistemleri açısından daha yüksek parasal fayda sağladığını göstermektedir. Bu sonuç, farklı coğrafyalarda yürüt÷len çok merkezli ekonomik değerlendirme çalışmalarının ortak çıktısı olarak değerlendirilebilir.

Şekil 20

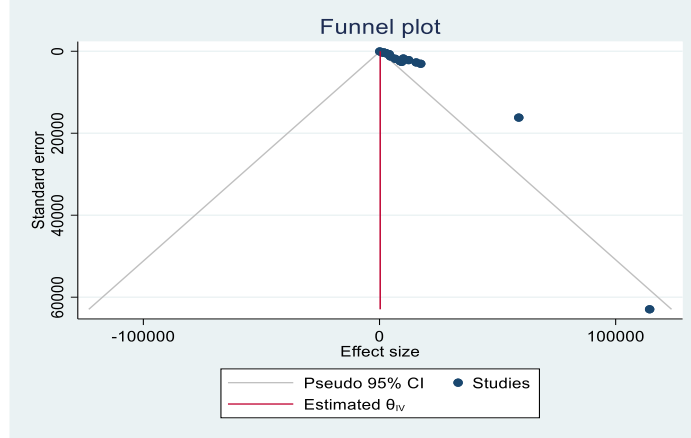
Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg İle Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 21’de görülen huni grafiğinde çalışmaların büyük kısmı merkez etrafında yoğunlaşmış olmakla birlikte, sağ tarafta yer alan birkaç uç değer dağılımda asimetri oluşturmaktadır. Bu durum, yayın yanlılığı olasılığını akla getirir de farklı ülkelerde yapılan ekonomik değerlendirmeler arasındaki yüksek heterojenlik ve bazı çalışmaların aşırı uç değerler içermesi bu asimetrinin temel nedeni olabilir. Dolayısıyla, yalnızca huni grafiğine bakarak kesin bir yayın yanlılığı sonucuna ulaşmak doğru değildir; Egger ve Begg testleri ile istatistiksel olarak desteklenmesi gerekmektedir.

Şekil 21

Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg'ın Varfari'ne Kıyaslanması İçin Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği



Tablo 37’de Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan yayınların Egger regresyon ve Begg sıralama testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre $\beta_1 = 4,39$, standart hata = 0,340, z-istatistiği = 12,89 ve p-değeri ($\text{Prob} > z$) < 0,001 bulunmuştur. Bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlıdır ve küçük çalışma etkisi / yayın yanlılığı olabileceğine işaret etmektedir. Begg’in sıralama testinde ise Kendall's score = 38,00, standart hata = 24,276, z = 1,52 ve p-değeri ($\text{Prob} > |z|$) = 0,1275 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0,05$) ve yayın yanlılığını desteklememektedir. Dolayısıyla Egger testi yayın yanlılığına işaret ederken, Begg testi bunu doğrulamamaktadır. Literatürde Begg testinin gücünün düşük olduğu, özellikle çalışma sayısı sınırlı olduğunda (örneğin $n \approx 30$ civarı) yanlılığı tespit etmede yetersiz kalabileceği belirtilmektedir (Sterne vd., 2011b).

Tablo 37

Dabigatran <80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 150 mg ve ≥80 Yaş Hastalar İçin Günde İki Kez 110 mg ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std, err: se
H0: $\beta_1 = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_1 = 4,39$	Kendall's score = 38,00
SE of $\beta_1 = 0,340$	SE of score = 24,276
z = 12,89	
z = -1,56	z = 1,52

4.2.2.4. Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Tablo 38’de Rivaroxaban’ın Varfarin’e kıyasla maliyet-etkililiğini değerlendiren 42 çalışmaya ilişkin bulgular görülmektedir. Çalışmada Rivaroksaban ile varfarin’in maliyet-etkililiği geri ödeme kurumu perspektifinden, NPF yaklaşımıyla değerlendirilmiştir. Bulgulara göre, genel Etki Büyüklüğü 2,930 \$; %95 güven aralığı - 1180,986 ile 7042,772 arasındadır. Analiz anlamlı bir sonuç üretmemiştir ($z = 1,40$; $p > 0,05$). Genel etki büyüklüğü pozitif yöndedir ki bu bulgu Rivaroksaban kullanımının genel olarak Varfarin’e göre parasal anlamda avantajlı olabileceğini göstermektedir. Ancak, %95 güven aralığı sıfırı kapsadığı için bu etki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Heterojenite Analizi bulgularına göre $\tau^2 = 1,7e+08$, $I^2 = \%99,81$ ve $H^2 = 539,36$ ’dır. Q testi: $\chi^2(41) = 1202,28$, $p < 0,0001$. Bu sonuçlar, çalışmalar arasında çok yüksek düzeyde heterojenlik olduğunu ortaya koymaktadır. Farklı ülkelerde yapılan çalışmaların sonuçları arasında ciddi farklılıklar vardır. Bu durum, çalışmalarda kullanılan yöntemlerin, popülasyonun, zaman diliminin ve maliyet-etkililik eşik değerlerinin çeşitliliğinden kaynaklanabilir. Ülke bazında etki büyüklükleri incelendiğinde en yüksek pozitif etki: Çin (Wei vd., 2021), Tayvan (Liao vd., 2020), Singapur (Wang vd., 2014), Japonya (Hori vd., 2020), Çin (Zhou vd., 2022)’dedir. Bu ülkelerde Rivaroksaban Varfarin’e kıyasla yüksek net parasal fayda sağlamıştır. Bu durum, Rivaroksaban’ın bu ülkelerde daha uygun fiyatlarla temin edilmesi ve etkinlik açısından daha avantajlı bulunması ile ilişkilidir. En düşük (negatif) etki Çin (Wu vd., 2014), ABD (Hospodar vd., 2018), Almanya (Krejczyk vd., 2015), Tayland (Rattanachotphanit vd., 2019) ve Kanada (Kansal vd., 2012)’da görülmektedir. Bu ülkelerde Rivaroksaban NPF açısından Varfarin’e göre daha maliyetli görünmektedir. Bu farklar ilaç fiyatlandırma politikaları, sağlık sistemi geri ödeme oranları ve ülkelere özel eşik değerlerin farklılığıyla açıklanabilir. Düşük Ağırlıklı ve uç değerli çalışmaların heterojenliğe önemli katkı sağladığı gözlemlenmektedir.

Bulgular, genel olarak Rivaroksaban’ın Varfarin’e göre net parasal fayda açısından avantaj sağlama ihtimali bulunduğunu; ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığını göstermektedir. Çalışmalar arasında çok yüksek heterojenlik olması, ülkeler arası karşılaştırmaların dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir. Ayrıca, bazı

çalışmalardaki uç değerler ve çok düşük ağırlıklar genel sonuç üzerinde sınırlayıcı etkiye sahiptir. Bu bağlamda her ülkenin kendi ekonomik verileri ve sağlık sistemi yapısı dikkate alınarak ülkeye özgü maliyet-etkililik analizleri yapılabilir.

Tablo 38

Rivaroxaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

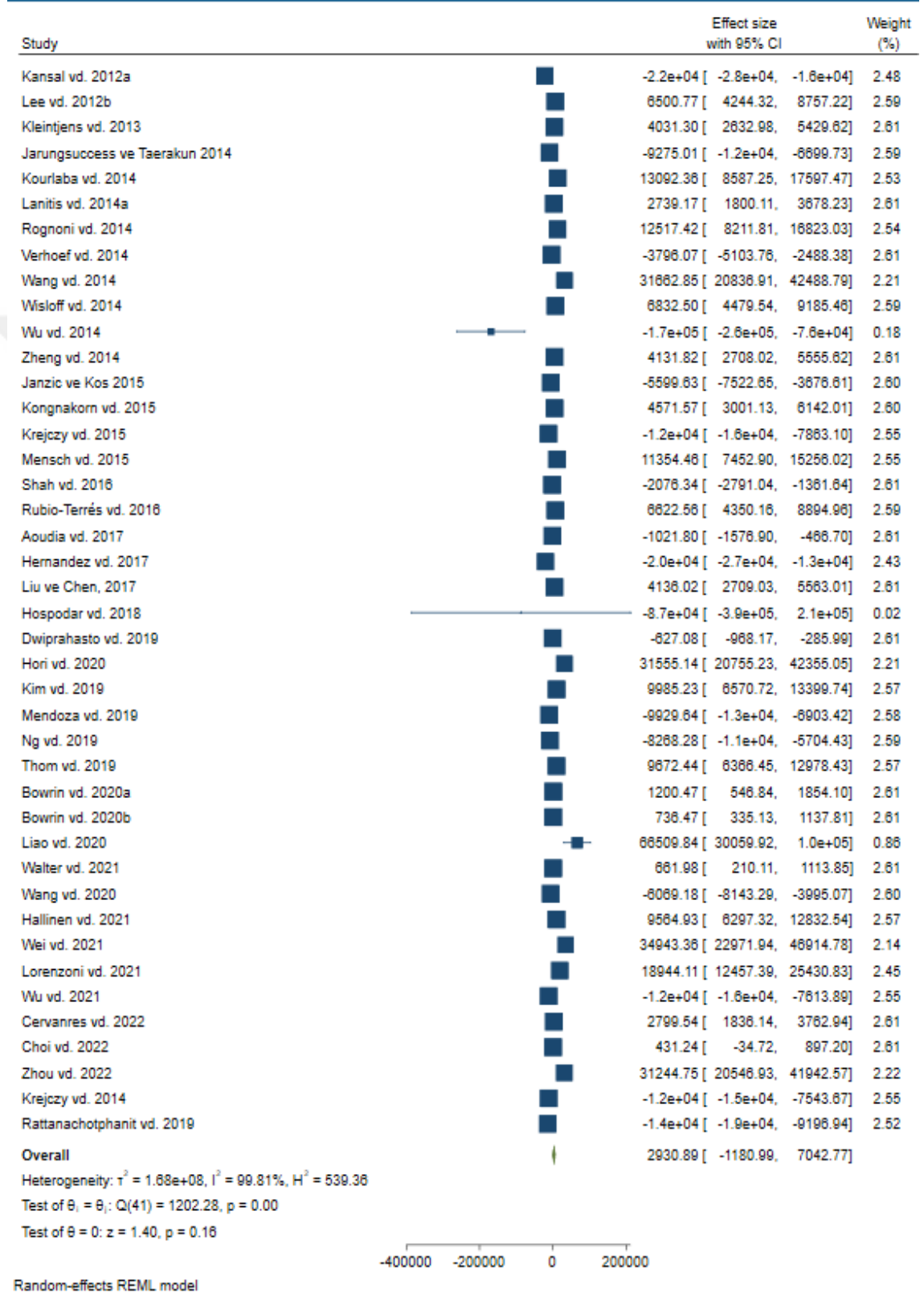
Meta-analysis summary	Number of studies =42		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	tau ² =1,7e+08		
	I ² (%) =99,81		
	H ² =539,36		
Study	Effect size	[95% conf. interval]	% Weight
Kansal vd. (2012a, Canada)	-21886	[-2,79e+04--1,59e+04]	2,48
Lee vd. (2012b, USA)	6501	[4244,322- 8757,218]	2,59
Kleintjens vd. (2013, Belgium)	4031	[2632,983-5429,617]	2,61
Jarungsuccess and Taerakun vd. (2014, Thailand)	-9275	[-1,19e+04--6699,735]	2,59
Kourlaba vd. (2014, Greece)	13092	[8587,246-17597,475]	2,53
Lanitis vd. (2014a, France)	2739	[1800,112-3678,228]	2,61
Rognoni vd. (2014, Italy)	12517	[8211,810-16823,030]	2,54
Verhoef vd. (2014, Netherlands)	-3796	[-5103,758--2488,382]	2,61
Wang vd. (2014, Singapore)	31663	[20836,910-42488,789]	2,21
Wisloff vd. (2014, Norway)	6833	[4479,544-9185,456]	2,59
Wu vd. (2014, China)	-169263	[-2,62e+05--7,64e+04]	0,18
Zheng vd. (2014, UK)	4132	[2708,024-5555,616]	2,61
Janzic and Kos vd. (2015, Slovenia)	-5600	[-7522,649--3676,611]	2,60
Kongnakorn vd. (2015, Belgium)	4572	[3001,129- 6142,011]	2,60
Krejczyk vd. (2015, Germany)	-12037	[-1,62e+04--7863,103]	2,55
Mensch vd. (2015, Germany)	11354	[7452,897-15256,023]	2,55
Shah vd. (2016, United States)	-2076	[-2791,041--1361,639]	2,61
Rubio-Terrés vd. (2016, Spain)	6623	[4350,158- 8894,962]	2,59
Aoudia vd. (2017, Algeria)	-1022	[-1576,901- -466,699]	2,61
Hernandez vd. (2017, United States)	-20210	[-2,72e+04--1,32e+04]	2,43
Liu and Chen vd. (2017, Taiwan)	4136	[2709,029-5563,011]	2,61
Hospodar vd. (2018, United States)	-87161	[-3,86e+05-2,12e+05]	0,02
Dwiprahasto vd. (2019, Indonesia)	-627	[-968,173--285,987]	2,61
Hori vd. (2020, Japan)	31555	[20755,230-42355,051]	2,21
Kim vd. (2019, South Korea)	9985	[6570,718-13399,743]	2,57
Mendoza vd. (2019, Colombia)	-9930	[-1,30e+04--6903,416]	2,58
Ng vd. (2019, Thailand)	-8268	[-1,08e+04--5704,432]	2,59
Thom vd. (2019, UK)	9672	[6366,452-12978,429]	2,57
Bowrin vd. (2020a, UK)	1200	[546,842-1854,098]	2,61
Bowrin vd. (2020b, France)	736	[335,128-1137,812]	2,61
Liao vd. (2020, Taiwan)	66510	[30059,923-1,03e+05]	0,86
Walter vd. (2021, Austria)	662	[210,110-1113,850]	2,61
Wang vd. (2020, USA)	-6069	[-8143,292--3995,068]	2,60
Hallinen vd. (2021, Finland)	9565	[6297,317-12832,543]	2,57
Wei vd. (2021, China)	34943	[22971,939-46914,780]	2,14
Lorenzoni vd. (2021, Italy)	18944	[12457,393-25430,826]	2,45
Wu vd. (2021, USA)	-11581	[-1,55e+0--7613,890]	2,55

<i>Tablolar Devamı</i>			
Cervanres vd. (2022, Spain)	2800	[1836,139-3762,941]	2,61
Choi vd. (2022, South Korea)	431	[-34,722- 897,202]	2,61
Zhou vd. (2022, China)	31245	[20546,934-41942,566]	2,22
Krejczy vd. (2014, Germany)	-11505	[-1,55e+04--7543,666]	2,55
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-13997	[-1,88e+04--9196,941]	2,52
Theta	2930	[-1180,986-7042,772]	
Test of theta = 0: z = 1,40		Prob > z =0,1624	
Test of homogeneity: Q = chi2(41)=1202,28		Prob > Q =0,0000	

Şekil 22’de görülen orman grafiği, atriyal fibrilasyonlu hastalarda Rivaroksaban ile Varfarin tedavisinin ekonomik etkinliğini geri ödeme perspektifinden karşılaştıran 42 çalışmanın NPF değerlerini özetlemektedir. Genel ortalama NPF değeri 2930 \$ olarak tahmin edilmiştir. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir (%95 Güven Aralığı: -1180,99 – 7042,77; z = 1,40; p = 0,16). Bu sonuç, Rivaroksaban’ın Varfarin’e kıyasla genel anlamda anlamlı bir parasal üstünlük sağlamadığını; ancak potansiyel pozitif etkiler barındırdığını göstermektedir. Çalışmalar arasında oldukça yüksek düzeyde heterojenlik saptanmıştır ($I^2 = \%99,81$; $\tau^2 = 1,7e+08$; $H^2 = 539,36$). Bu sonuç, dahil edilen çalışmaların bağlamları, yöntemleri ve hasta grupları arasında önemli farklılıklar olduğunu ve bulguların genellenebilirliğinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Birçok çalışmada Rivaroksaban lehine pozitif NPF bildirilmiştir (Wei vd., 2021; Liao vd., 2020; Hori vd., 2020; Zhou vd., 2022; Wang vd., 2014). Bu bulgular, özellikle Asya ve Avrupa’da yürütülen bazı çalışmalarda Rivaroksaban’ın Varfarin’e kıyasla anlamlı düzeyde daha maliyet-etkin bir seçenek olduğunu göstermektedir. Öte yandan bazı çalışmalarda Rivaroksaban, Varfarin’e kıyasla negatif NPF değerleriyle daha maliyetli bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (Wu vd., 2014; Hospodar vd., 2018; Hernandez vd., 2017; Mendoza vd., 2019). Grafikte sembollerin boyutları çalışmaların meta-analizdeki ağırlığını temsil etmektedir. Yüksek örneklemli ve daha dar güven aralığına sahip çalışmaların ağırlığı daha yüksekken, geniş güven aralığına sahip bazı çalışmaların etkisi sınırlı kalmıştır (Wu vd. 2014 ve Hospodar vd. 2018 çalışmaları). Buna göre Rivaroksaban’ın bazı çalışmalarda pozitif NPF ile daha maliyet-etkin bir seçenek olarak değerlendirilse de genel analizde istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymaktadır. Ancak, belirli ülkelerde ve koşullarda Rivaroksaban’ın maliyet-etkililik avantajı taşıyabileceği anlaşılmaktadır. Yüksek heterojenlik düzeyi, sonuçların yorumlanmasında dikkatli olunması gerektiğini ve ülke bazlı değerlendirmelerin yapılmasının daha doğru olacağını göstermektedir.

Şekil 22

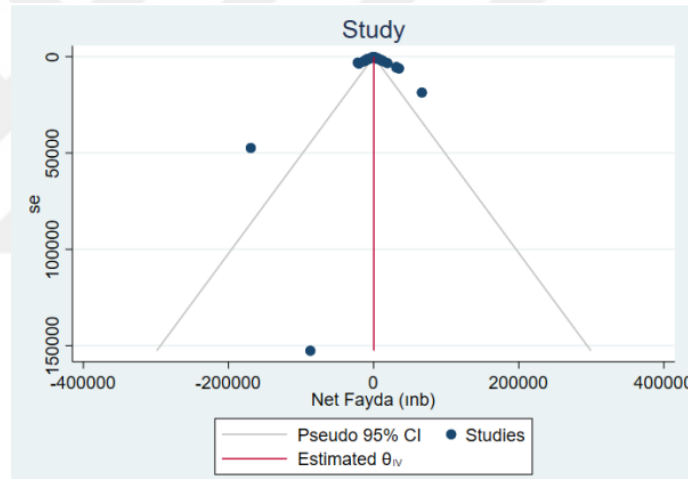
Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 23'te Rivoksaban ile Varfarin karşılaştırması için kullanılan çalışmaların huni grafiği görülmektedir. Şekilde görüldüğü gibi, çalışmalar daha çok grafiğin üst kısmında toplanmıştır. Buna göre analizde kullanılan çalışmaların örneklerinin büyük olduğu söylenebilir. Alt kısımda sadece bir çalışma bulunmaktadır. Huni grafiği sonuçları, genel olarak analizde kullanılan çalışmaların %95 güven aralıklarını temsil eden çizgilerin sınırlarına girmediğini göstermektedir ki bu durum asimetri olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte yayın yanlılığını tespit etmek için huni grafiğinin görsel olarak incelenmesi öznel yargılar içereceğinden Egger regresyon testi ve Begg sıralama testi ile dağılımın yanlılığı analiz edilmiştir.

Şekil 23

Rivaroxaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması İçin Yayın Yanlılığı Değerlendirmesi: Huni Grafiği



Tablo 39'da görüldüğü gibi, Egger regresyon testi sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir yayın yanlılığı kanıtı bulunamamıştır ($p=0,7456$). Ancak, çalışmalar arasındaki aşırı heterojenlik ($I^2=99,81$) testin gücünü sınırlayabileceği dikkate alınmalıdır. Begg testi sonuçları p -değeri = 0,0093 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) ve yayın yanlılığı olabileceğini göstermektedir. Egger testi yayın yanlılığına işaret etmezken, Begg testi yayın yanlılığı ihtimalini desteklemektedir. Literatürde, bu tür farklılıkların özellikle çalışma sayısının sınırlı olduğu meta-analizlerde görülebildiği ve testlerin duyarlılıklarının farklı olabileceği belirtilmektedir (Sterne vd., 2011b). Bu nedenle bulgular temkinli değerlendirilmelidir.

Tablo 39

Rivaroxaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std. err.: se
H_0 : $\beta_1 = 0$; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
$\beta_1 = 0,19$	Kendall's score = 241.00
SE of $\beta_1 = 0,587$	SE of score = 92,273
$z = 0,320$	$z = 2,60$
Prob > $z = 0,7456$	Prob > $ z = 0,0093$

4.2.2.5. Edoxaban 30 mg ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla geri ödeme perspektifi kapsamında maliyet-etkililiğini değerlendiren iki çalışmanın meta-analizi gerçekleştirilmiştir (Tablo 40). Analiz sonucunda genel etki büyüklüğü (theta) -10100 olarak bulunmuştur ve %95 güven aralığı -1,91e+04 ile -1163,826 arasında değişmektedir. Bu sonuç, Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla ortalama yaklaşık 10100 \$ tutarında daha maliyetli olduğunu göstermektedir. Etki büyüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,0268$) ve bu sonuç maliyet farkının tesadüfi olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte heterojenlik istatistiklerinin ($I^2 = \%90,3$; $\tau^2 = 3.8e+07$; $H^2 = 10,33$) yüksek bulunması, çalışmalar arasında belirgin farklılıkların varlığına işaret etmektedir. Q testi ($Q=10,33$, $p=0,0013$) sonuçları da heterojenliğin anlamlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, analiz kapsamındaki çalışmaların birbirinden farklı bağlam ve özelliklere sahip olduğunu yansıtmaktadır. Genel olarak, meta-analiz sonuçları, Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla hem Almanya hem de Tayland'da maliyet-etkin olmadığını göstermektedir. Ancak çalışmalar arasında yüksek heterojenite bulunması nedeniyle, sonuçların her iki ülke bağlamında ayrı ayrı ve dikkatle yorumlanması önemlidir.

Tablo 40

Edoxaban 30 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

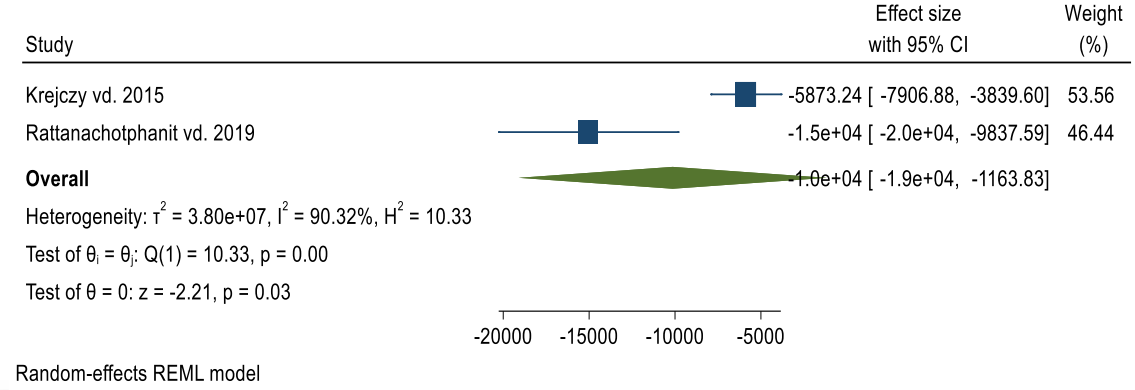
Meta-analysis summary	Number of studies =2
Random-effects model	Heterogeneity:
Method: REML	$\tau^2 = 3,8e+07$
	$I^2 (\%) = 90,32$
	$H^2 = 10,33$

<i>Tablolar Devamı</i>			
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Krejczyk vd. (2015, Germany)	-5873	[-7906,879- -3839,601]	53.56
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-15100	[-2,03e+04--9837,594]	46.44
Theta	-10100	[-1,91e+04--1163,826]	
Test of theta = 0: z = -2,21		Prob > z =0,0268	
Test of homogeneity: Q = chi ² (1) = 10,33		Prob > Q =0,0013	

Şekil 24'te görülen orman grafiği, atriyal fibrilasyonlu hastalarda Edoxaban 30 mg ile Varfarin tedavisinin ekonomik etkinliğini geri ödeme perspektifinden karşılaştıran iki çalışmanın NPF değerlerini özetlemektedir. Genel ortalama NPF değeri -10.079,4 \$ olarak tahmin edilmiştir. Bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (%95 Güven Aralığı: -19.004 – -1163,8; z = -2,21; p = 0,03). Bu sonuç, Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla genel anlamda negatif net parasal fayda sağladığını, yani Varfarin'in daha maliyet avantajlı olduğunu göstermektedir. Çalışmalar arasında oldukça yüksek düzeyde heterojenlik saptanmıştır ($I^2 = \%90,32$; $\tau^2 = 3,80e+07$; $H^2 = 10,33$; Q testi: $\chi^2(1) = 10,33$; $p < 0,001$). Bu bulgu, dahil edilen çalışmaların bağlamları, yöntemleri ve hasta grupları arasında önemli farklılıklar olduğunu ve sonuçların genellenebilirliğinin sınırlı olabileceğini göstermektedir. Krejczyk vd. (2015) çalışmasında Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla -5873,24 \$ (Güven Aralığı: -7906,88; -3839,60) ile daha dezavantajlı olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde, Rattanachotphanit vd. (2019) çalışmasında da Edoxaban 30 mg'ın -14.995,4 \$ (Güven Aralığı: -20.152,0; -9837,6) ile Varfarin'e göre belirgin bir parasal dezavantaj içerdiği görülmektedir. Grafikte sembollerin boyutları çalışmaların meta-analizdeki ağırlığını göstermektedir; Krejczyk vd. (2015) çalışmasının %53,56 ile daha yüksek ağırlığa sahip olduğu, Rattanachotphanit vd. (2019) çalışmasının ise %46,44 ağırlıkla analize katkı sağladığı anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, her iki çalışmanın da negatif NPF bildirmesi, Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla maliyet-etkililik açısından daha dezavantajlı bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, yalnızca iki çalışmanın dahil edilmiş olması ve yüksek heterojenlik düzeyi, sonuçların dikkatli yorumlanmasını gerekli kılmaktadır.

Şekil 24

Edoxaban 30 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



4.2.2.6. Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

Rastlantısal etki modeliyle yapılan analize 16 çalışmanın dahil edilmiştir. Tablo 41’de görüldüğü gibi, analizde önemli düzeyde heterojenlik gözlenmiştir ($I^2 = 99,44\%$, $\tau^2 = 9,2e+07$; $H^2 = 178,47$). Bu durum, çalışmalar arasında ciddi farklılıklar olduğunu göstermektedir. Buna karşın, genel etki büyüklüğü anlamlı bulunmuştur (Theta = 6,826 \$, %95 Güven Aralığı: 1906,178-11747,716; $z = 2,72$; $p = 0,0065$). Bu sonuç, Edoxaban 60 mg’ın genel olarak Varfarin’e göre maliyet-etkin olduğunu göstermektedir. Analiz sonucunda bazı çalışmalarda (örneğin Hernandez vd. 2017) negatif NPF gözlenmiştir. Bu durum, Edoxaban 60 mg’ın ilaç fiyatlandırması ve geri ödeme politikalarındaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Çalışmaların büyük çoğunluğu, Edoxaban 60 mg’ın, özellikle gelişmiş sağlık sistemlerinde ve yüksek gelirli ülkelerde, Varfarin’e göre daha maliyet-etkin bir alternatif olduğunu göstermektedir. Sonuç olarak geniş heterojenliğe rağmen elde edilen anlamlı pozitif genel etki büyüklüğü, Edoxaban 60 mg’ın geri ödeme perspektifiyle değerlendirildiğinde Varfarin’e kıyasla önemli bir ekonomik değer sunduğunu göstermektedir.

Tablo 41

Edoxaban 60 ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Meta-analysis summary	Number of studies =16
Random-effects model	Heterogeneity:
Method: REML	$\tau^2 = 9,2e+07$
	$I^2 (\%) = 99,44$
	$H^2 = 178,47$

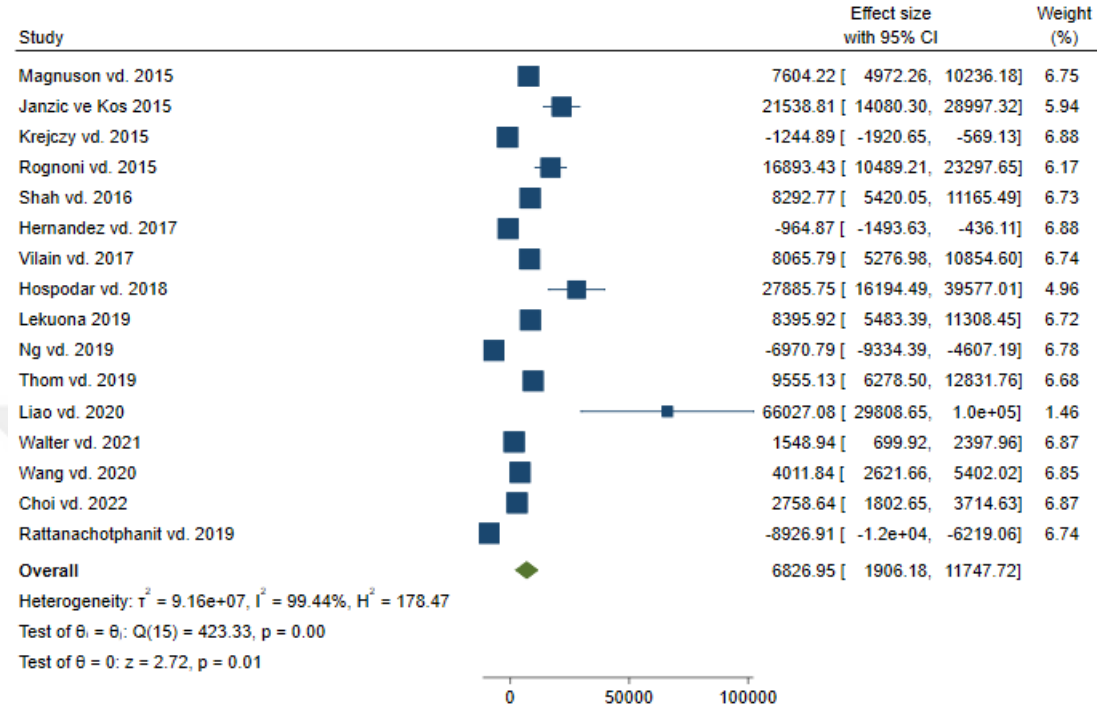
Tablolar Devamı

Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Magnuson vd. (2015, USA)	7604	[4972,263-10236,177]	6,75
Janzic ve Kos (2015, Slovenia)	21538	[14080,305-28997,316]	5,94
Krejczy vd. (2015, Germany)	-1244	[-1920,646--569,134]	6,88
Rognoni vd. (2015, Italy)	16893	[10489,208-23297,651]	6,17
Shah vd. (2016, USA)	8292	[5420,050-11165,489]	6,73
Hernandez vd. (2017, USA)	-964	[-1493,629- -436,111]	6,88
Vilain vd. (2017, Taiwan)	8065	[5276,977-10854,603]	6,74
Hospodar vd. (2018, USA)	27885	[16194,486-39577,014]	4,96
Lekuona vd. (2018, Spain)	8395	[5483,394-11308,446]	6,72
Ng vd. (2019, Thailand)	-6970	[-9334,389--4607,191]	6,78
Thom vd. (2019, UK)	9555	[6278,501-12831,759]	6,68
Liao vd. (2020, Taiwan)	66027	[29808,647-1,02e+05]	1,46
Walter vd. (2021, Austria)	1548	[699,923-2397,957]	6,87
Wang vd. (2020, USA)	4011	[2621,657-5402,023]	6,85
Choi vd. (2022, South Korea)	2758	[1802,648-3714,632]	6,87
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-8926	[-1,16e+04--6219,063]	6,74
Theta	6826	1906,178-11747,716	
Test of theta = 0: z = 2,72		Prob > z = 0,0065	
Test of homogeneity: Q = $\chi^2(15) = 423,33$		Prob > Q = 0,0000	

Şekil 25'te sunulan orman grafiğinde Edoxaban 60 mg ile Varfarin tedavisinin NPF açısından geri ödeme perspektifi ile karşılaştırılmasını göstermektedir. Analiz sonucunda bulunan ortalama NPF (θ), 6826,95 \$ olarak hesaplanmıştır (%95 Güven Aralığı: 1906,18 – 11747,72). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($z = 2,72$; $p = 0,0065$). Bu bulgu, Edoxabanın 60 mg'ın Varfarin'e kıyasla geri ödeme perspektifinden daha maliyet-etkin bir seçenek olduğunu göstermektedir. Çalışmalar arasında yüksek düzeyde heterojenlik saptanmıştır ($I^2 = \%99,44$; $\tau^2 = 9,16e+07$; $H^2 = 178,47$). Bu durum, dahil edilen çalışmalar arasında yöntem, maliyet yapısı, ülke farklılıkları ve hasta profili gibi faktörlere bağlı önemli farklılıklar olduğunu göstermektedir. Grafikte, pozitif ve anlamlı NPF değerleri gösteren çok sayıda çalışma dikkat çekmektedir (Hospodar vd., 2018; Liao vd., 2020; Janzic ve Kos, 201; Rognoni vd., 2015; Vilain vd., 2017). Bu çalışmalar, Edoxaban 60 mg'ın farklı ülkelerde ve sağlık sistemlerinde önemli düzeyde ekonomik fayda sağladığını ortaya koymaktadır. Öte yandan, negatif NPF bildiren bazı çalışmalar da mevcuttur (Krejczy vd., 2015; Ng vd., 2019; Rattanachotphanit vd., 2019). Bu çalışmalarda Edoxaban 60 mg, Varfarin'e göre daha maliyetli bir seçenek olarak değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, diğer çalışmalardan gelen pozitif NPF toplam etkiyi daha anlamlı hale getirdiği için bu çalışmaların genel analiz üzerindeki etkileri sınırlı kalmıştır.

Şekil 25

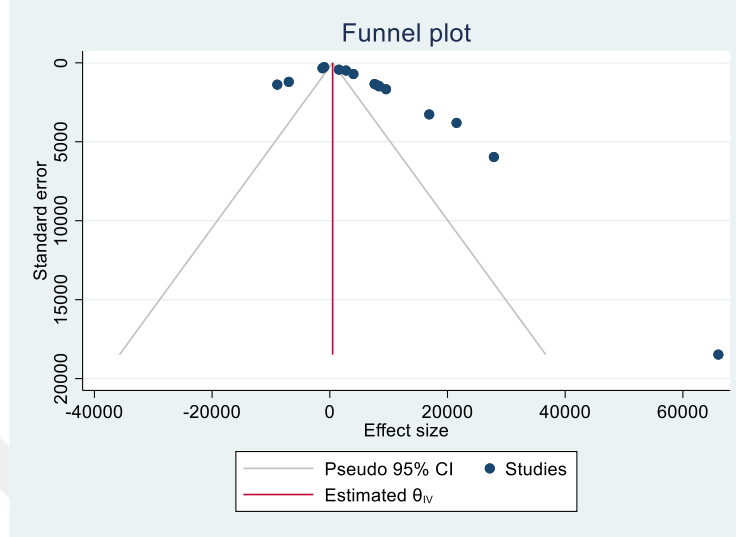
Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 26'da yayın yanlılığının değerlendirilmesi amacıyla oluşturulan huni grafiği görülmektedir. Görüldüğü üzere yayınların önemli bir kısmı grafiğin sağ tarafında (pozitif INB değerleri) yoğunlaşmaktadır. Ayrıca yararlanılan çalışmaların heterojen bir dağılım gösterdiği ve bazı uç değerler içerdiği söylenebilir. Etki büyüklükleri kabaca -40.000 ile +60.000 aralığında değişmektedir. Standart hatalar ise 0 ile 20.000 birim arasında değişim göstermektedir. Grafikte sağlanan pseudo %95 güven aralıkları referans alınarak yapılan görsel incelemede, çalışmaların tam olarak simetrik bir dağılım göstermediği, sağ tarafta yoğunlaşma ve asimetri eğiliminin bulunduğu gözlemlenmiştir. Görsel Analiz (Funnel Plot): Grafikte etki büyüklüğü (incremental net benefit) yatay eksen, standart hatalar ise dikey eksen temsil edilmiştir. Etki büyüklüklerinin -40.000 ile +60.000 arasında dağıldığı, standart hataların ise 0 ile 20.000 birim arasında değişmektedir.

Şekil 26

Edoxaban 60 ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Tablo 42’de Edoxaban 60 ile Varfarinin net parasal fayda açısından karşılaştırılması için Egger regresyon ve Begg testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon analizi bulgularına göre küçük çalışmaların etkisi bulunmamaktadır. Beta katsayısı (β_1)= 4,49 (standart hata (SE) = 0,822) Test istatistiği (z)= 5,46 ve p-değeri < 0,001 bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ve küçük çalışma etkisi ya da yayın yanlılığı olabileceğini düşündürmektedir. Begg’in sıralama testi sonuçlarına göre ise Kendall’s score = 42,00, standart hata = 22,211, z = 1,85 ve p-değeri (Prob > |z|) = 0,0649 olarak hesaplanmıştır. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05) ve yayın yanlılığına dair güçlü bir kanıt sunmamaktadır. Dolayısıyla Egger testi yayın yanlılığı olasılığına işaret ederken, Begg testi bu bulguyu desteklememektedir.

Tablo 42

Edoxaban 60 ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std, err,: se
H0: beta1 = 0; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
beta1 =4,49	Kendall's score = 42,00
SE of beta1 =0,822	SE of score = 22,211
z =5,46	z = 1,85
Prob > z = 0,0000	Prob > z = 0,0649

4.2.2.7. Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Temelli Maliyet-Etkililik Meta-Analizi

AF hastalarında Apixaban ile Varfarin'in maliyet-etkililik açısından karşılaştırıldığı analiz 46 bağımsız çalışmayı kapsamaktadır (Tablo 43). Analizde genel etki büyüklüğü (Theta) 7860 \$'dır ve %95 Güven Aralığı 4186,401 ile 11533,843 arasında yer almaktadır. Anlamlılık Testi sonuçları uygun bulunmuştur ($z = 4,19$; $p < 0,0001$). Bu bulgulara göre Apixaban'ın Varfarin'e kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek net parasal fayda sağladığı söylenebilir. Güven aralığının sıfırın üzerinde olması, bu farkın tesadüfî olmadığını ve Apixaban'ın geri ödeme kurumu açısından daha maliyet-etkili bir seçenek olduğunu göstermektedir. Heterojenlik analizi sonuçlarına göre ($\tau^2 = 1,5e+08$; $I^2 = \%99,94$; $H^2 = 1595,05$; Q testi: $\chi^2 (45) = 1410$; $p < 0,0001$) heterojenlik son derece yüksektir. Bu, analizde yer alan çalışmalar arasında önemli yöntemsel, ekonomik veya bağlamsal farklar olduğunu göstermektedir. Bu farklar ülkeler arasındaki geri ödeme sistemleri, ilaç maliyetleri, kullanım sıklığı, sağlık hizmeti sunumu veya eşik değer farklılıklarından kaynaklanabilir. Nihai olarak Apixaban'ın Varfarin'e kıyasla genel olarak daha maliyet-etkili bir seçenek olduğu görülmektedir. İstatistiksel anlamlılık güçlüdür ve parasal fayda ciddi düzeydedir. Bununla birlikte, heterojenliğin son derece yüksek olması, sonuçların doğrudan genellenmesini güçleştirmektedir. Ayrıca, Apixaban'ın dozaj kolaylığı, INR takibi gerektirmemesi, daha düşük inme riski gibi klinik avantajlarıyla birlikte değerlendirildiğinde sadece parasal değil, klinik fayda açısından da sistem düzeyinde etkili katkılar sağlayabilir.

Tablo 43

Apixaban ve Varfarinin Karşılaştırmalı Meta-Analiz Sonuçları

Meta-analysis summary	Number of studies = 46		
Random-effects model	Heterogeneity:		
Method: REML	$\tau^2 = 1,5e+08$		
	$I^2 (\%) = 99,94$		
	$H^2 = 1595,05$		
Study	Effect size	[95% conf. interval] %	Weight
Lee vd. (2012a, USA)	25896	[16937,991-34854,650]	2,03
Lee vd. (2012c, USA)	-2216	[-3076,370--1355,130]	2,30
Jarungsucces ve Taerakun (2014, Thailand)	-20843	[-2,73e+04--1,44e+04]	2,16
Kongnakorn vd. (2014, Belgium)	11498	[7528,921-15466,540]	2,25
Lanitis vd. (2014a, France)	5200	[3397,583-7002,976]	2,29
Lanitis vd. (2014b, Sweden)	21274	[13907,478-28639,901]	2,11
Rognoni vd. (2014, Italy)	33299	[21891,012-44706,246]	1,89
Stevanović vd. (2014, Netherlands)	5633	[3681,674-7583,727]	2,29

Tablolar Devamı

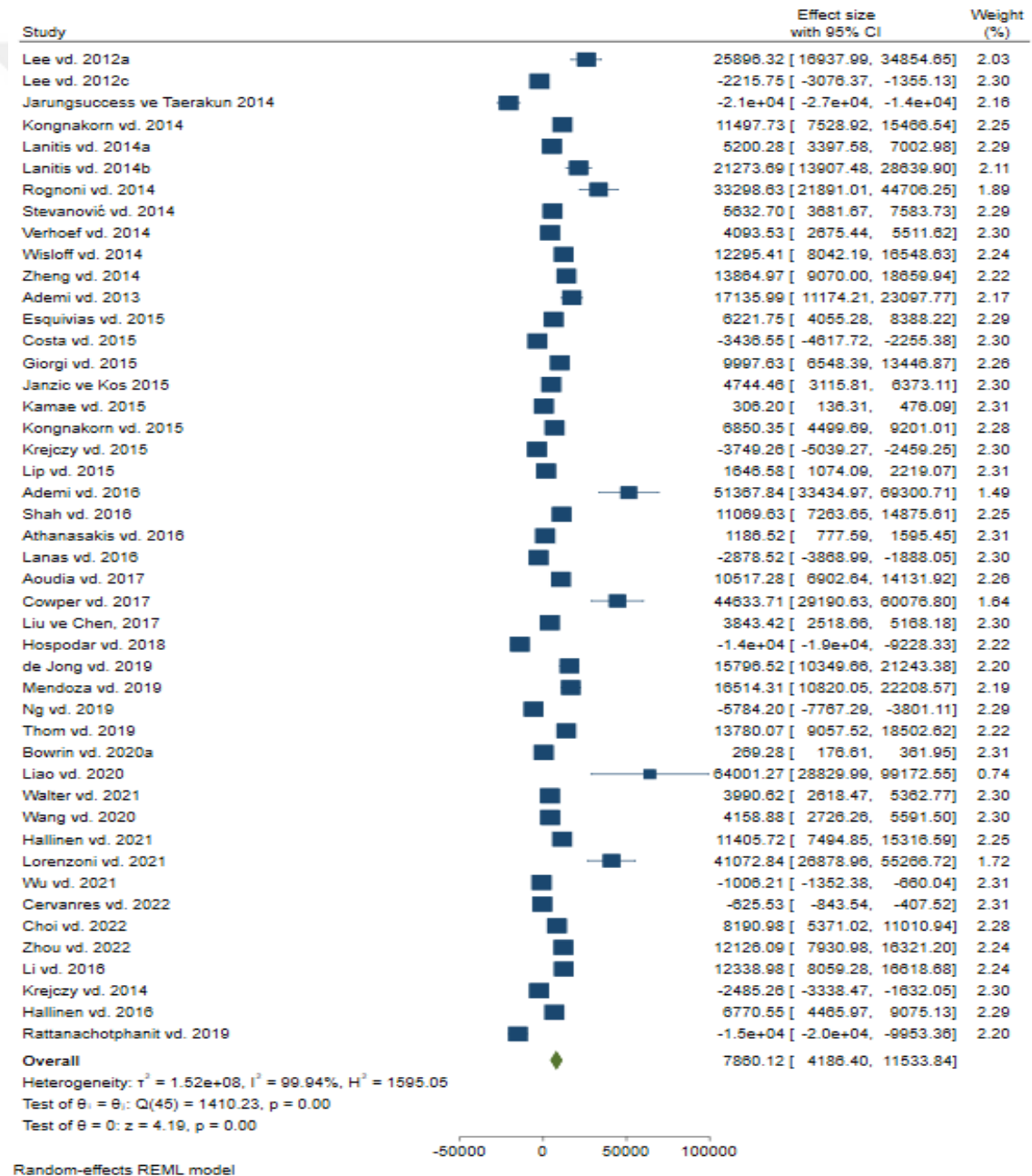
Verhoef vd. (2014, Netherlands)	4094	[2675,437-5511,623]	2,30
Wisloff vd. (2014, Norway)	12295	[8042,190-16548,630]	2,24
Zheng vd. (2014, UK)	13865	[9069,996-18659,943]	2,22
Ademi vd. (2013, Austria)	17136	[11174,211-23097,770]	2,17
Esquivias vd. (2015, Spain)	6222	[4055,284-8388,216]	2,29
Costa vd. (2015, Portugal)	-3437	[-4617,722--2255,378]	2,30
Giorgi vd. (2015, Argentina)	9998	[6548,387-13446,872]	2,26
Janzic ve Kos (2015, Slovenia)	4744	[3115,808- 6373,112]	2,30
Kamae vd. (2015, Japan)	306	[136,310- 476,090]	2,31
Kongnakorn vd. (2015, Belgium)	6850	[4499,687-9201,013]	2,28
Krejczy vd. (2015, Germany)	-3749	[-5039,269--2459,251]	2,30
Lip vd. (2015, UK)	1647	[1074,094-2219,066]	2,31
Ademi vd. (2016, Austria)	51368	[33434,973-69300,706]	1,49
Shah vd. (2016, USA)	11070	[7263,654-14875,606]	2,25
Athanasakis vd. (2016, Greece)	1187	[777,593-1595,447]	2,31
Lanas vd. (2016, Chile)	-2879	[-3868,988--1888,052]	2,30
Aoudia vd. (2017, Algeria)	10517	[6902,636-14131,924]	2,26
Cowper vd. (2017, USA)	44634	[29190,625-60076,796]	1,64
Liu ve Chen (2017, Taiwan)	3843	[2518,661-5168,179]	2,30
Hospodar vd. (2018, USA)	-14086	[-1,89e+04--9228,335]	2,22
de Jong vd. (2019, Netherlands)	15797	[10349,662-21243,377]	2,20
Mendoza vd. (2019, Colombia)	16514	[10820,047-22208,574]	2,19
Ng vd. (2019, Thailand)	-5784	[-7767,292--3801,109]	2,29
Thom vd. (2019, UK)	13780	[9057,517-18502,623]	2,22
Bowrin vd. (2020a, UK)	269	[176,613-361,947]	2,31
Liao vd. (2020, Taiwan)	64001	[28829,991-99172,548]	0,74
Walter vd. (2021, Austria)	3991	[2618,469-5362,771]	2,30
Wang vd. (2020, USA)	4159	[2726,264-5591,496]	2,30
Hallinen vd. (2021, Finland)	11406	[7494,847-15316,593]	2,25
Lorenzoni vd. (2021, Italy)	41073	[26878,957-55266,723]	1,72
Wu vd. (2021, USA)	-1006	[-1352,379--660,041]	2,31
Cervanres vd. (2022, Spain)	-626	[-843,537--407,523]	2,31
Choi vd. (2022, South Korea)	8191	[5371,023-11010,937]	2,28
Zhou vd. (2022, China)	12126	[7930,983-16321,197]	2,24
Li vd. (2016, China)	12339	[8059,281-16618,680]	2,24
Krejczy vd. (2014, Germany)	-2485	[-3338,472--1632,048]	2,30
Hallinen vd. (2016, Finland)	6771	[4465,965- 9075,134]	2,20
Rattanachotphanit vd. (2019, Thailand)	-15199	[-2,04e+04--9953,359]	2,20
Theta	7860	[4186,401-11533,843]	
Test of theta = 0: z = 4,19		Prob > z = 0,0000	
Test of homogeneity: Q = chi ² (45) = 1410		Prob > Q = 0,0000	

Şekil 27’de Apixaban ile Varfarin’in NPF açısından karşılaştırılmasının yapıldığı orman grafiği görülmektedir. Garfikten de anlaşılacağı üzere NPF 7880,12 \$’dır ve güven aralığı (%95 Güven Aralığı: 4188,40 – 11533,84) sıfırı kapsamamaktadır. Buna göre Apixaban, Varfarin’e kıyasla her hasta başına ortalama 7880\$ daha fazla parasal fayda sağlamaktadır. Heterojenlik analizi sonuçları ($I^2 = \%99,94$; $\tau^2 = 1,52e+08$; $H^2 = 1595,05$) çalışmalar

arasında çok yüksek düzeyde heterojenlik olduğunu göstermektedir. Bu durum, farklı ülke perspektifleri, model varsayımları veya hasta gruplarından kaynaklanabilir. Grafikte yer alan çalışmaların büyük çoğunluğu sıfırın üzerinde etki göstermekte olup, güven aralıkları da sıfırın üzerinde sonlanmaktadır. Bu bulgular Apixaban'ın genel olarak daha avantajlı olduğunu görsel olarak da desteklemektedir. Ayrıca, elmas simgesiyle gösterilen birleşik etki büyüklüğü, sıfırın üzerindedir ve güven aralığı sıfırı kesmemektedir, bu durum istatistiksel anlamlılığı pekiştirmektedir.

Şekil 27

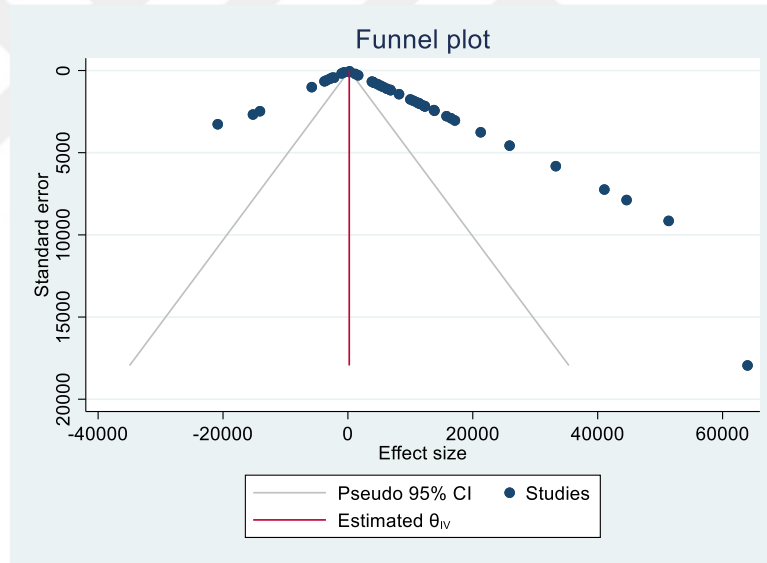
Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılması: Orman Grafiği



Şekil 28’de Apixaban ile Varfarin karşılaştırmasına ilişkin çalışmaların yayın yanlılığını değerlendirmek amacıyla oluşturulan huni grafiği görülmektedir. Çalışmaların büyük çoğunluğu merkeze yakın kümelenmiş olmakla birlikte, dağılımın özellikle sağ tarafta (pozitif INB değerleri) yoğunlaştığı dikkat çekmektedir. Bazı çalışmaların pseudo %95 güven aralıklarının dışına çıktığı gözlemlenmiştir. Bu durum görsel olarak asimetrik bir dağılım olduğunu düşündürmekte ve olası yayın yanlılığına işaret etmektedir. Bununla birlikte, uç değerlerin ve çalışmalar arasındaki yüksek heterojenliğin bu görünümü etkileyebileceği unutulmamalıdır. Dolayısıyla yalnızca huni grafiği değerlendirmesine dayanarak kesin bir sonuca ulaşmak doğru değildir; Egger ve Begg testleri gibi istatistiksel yöntemlerle desteklenmesi gerekmektedir.

Şekil 28

Apixaban ile Varfarinin Net Parasal Fayda Açısından Karşılaştırılmasının Yayın Yanlılığı: Huni Grafiği



Tablo 44’te Apixaban ile Varfarinin net parasal fayda açısından karşılaştırılması için Egger regresyon ve Begg testi sonuçları görülmektedir. Egger regresyon testi bulgularına göre $\beta_1 = 4,81$, standart hata = 0,620, $z = 7,75$ ve $p < 0,001$ bulunmuştur. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ve küçük çalışma etkisi veya yayın yanlılığı olabileceğini göstermektedir. Begg sıralama testi sonuçlarına göre Kendall’s score = 583,00, standart hata = 105,617, $z = 5,51$ ve $p < 0,001$ bulunmuştur. Bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlıdır ve yayın yanlılığı ihtimalini desteklemektedir. Her iki testin de anlamlı çıkması, analizde kullanılan çalışmalar arasında yayın yanlılığı veya küçük çalışma etkisi olabileceğine dair güçlü bir kanıt sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmanın bir

maliyet-etkililik analizi olduğu ve farklı ülkelerden elde edilen verileri içerdiği dikkate alınmalıdır. Ülkeler arasındaki ekonomik farklılıklar, ilaç fiyatlandırma politikaları, geri ödeme sistemleri ve sağlık hizmeti sunum modelleri sonuçlar üzerinde önemli farklılıklar yaratabilmektedir. Dolayısıyla Egger ve Begg testlerinin anlamlı çıkması yalnızca yayın yanlılığına değil, aynı zamanda yüksek heterojenlikten ve ülkeler arası ekonomik/methodolojik farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 44

Apixaban ile Varfarinin Yanlılık Değerlendirmesi: Egger Regresyon ve Begg Sıralama Testi

Egger's Testi	Begg's Testi
Regression-based Egger test for small-study	Effect-size label: Effect size
Random-effects model	Effect size: inb
Method: REML	Std, err,; se
H0: beta1 = 0; no small-study effects	Begg's test for small-study effects
beta1 =4,81	Kendall's score = 583,00
SE of beta1 =0,620	SE of score = 105,617
z =7,75	z = 5,51
Prob > z = 0,0000	Prob > z = 0,0000

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasında, atriyal fibrilasyon tanısı almış hastalarda kullanılan yeni nesil oral antikoagülanların geleneksel oral antikoagülanlara, özellikle varfarine kıyasla maliyet-etkililiği incelenmiştir. Toplamda 105 çalışma analiz edilmiş; bu çalışmalar hem gelişmiş ülkeler (örneğin ABD, Kanada, Almanya, Japonya) hem de gelişmekte olan ülkeler (örneğin Türkiye, Çin, Brezilya, Hindistan, Tayland) bazında sınıflandırılmıştır. Çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda ICER (artı maliyet-etkililik oranı) ve net parasal fayda (NPF) gibi temel ekonomik ölçütler üzerinden karşılaştırmalar yapılmıştır. Karşılaştırmalar başlıklar halinde aşağıda tartışılmaktadır.

Çalışmada, AF'li hastalarda kullanılan yeni nesil oral antikoagülanların varfarin ile karşılaştırmalı maliyet etkililik analizleri gerçekleştirilmiştir. Değerlendirmeler, PPP'ye göre düzeltilmiş ve 2023 yılı ABD doları cinsinden standardize edilmiştir. Çalışmalarda bildirilen maliyet ve QALY ve WTP verileri kullanılarak net parasal fayda değerleri hesaplanmış; böylece her bir müdahalenin maliyet etkililik düzeyi ülke farklılıkları gözetilerek karşılaştırmalı biçimde analiz edilmiştir.

Dabigatran 150 mg ile Varfarin karşılaştırması hem toplumsal hem de geri ödeme perspektifinden değerlendirilmiştir. Toplumsal perspektiften yapılan maliyet-etkililik analizleri, Dabigatran 150 mg'ın AF'li hastalarda Varfarin'e kıyasla genellikle daha yüksek NPF sunduğunu göstermektedir. Analize dahil edilen çalışmaların büyük kısmı ABD, Birleşik Krallık ve Hong Kong gibi yüksek gelirli ülkelerde yürütülmüş olup, bu ülkelerde sağlık sistemlerinin daha geniş kapsamlı olduğu; dolayısıyla Dabigatran 150 mg'ın dolaylı maliyetlerde sağladığı avantajların geri ödeme sistemlerine yansıdığı görülmektedir. Ancak Tayland, Hindistan ve Tayvan gibi düşük-orta gelirli ülkelerde yapılan bazı çalışmalarda, ilaç fiyatlarının sağlık bütçeleri üzerindeki etkisi nedeniyle Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkililiği daha sınırlı kalmıştır. Bu durum çalışma sonuçlarında ekonomik yapının ve sağlık hizmetlerine erişimin belirleyici olduğunu göstermektedir. Geri ödeme perspektifi kapsamında değerlendirilen 32 çalışmanın bulguları, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre anlamlı bir dağılım göstermektedir. ABD, Kanada, İngiltere, Almanya, Fransa ve İtalya gibi gelişmiş ülkelerde gerçekleştirilen çalışmaların büyük çoğunluğunda Dabigatran 150 mg, Varfarin'e kıyasla daha yüksek NPF sağlamış ve maliyet-etkili bulunmuştur. ABD, Kanada, İngiltere ve Almanya gibi ülkelerde kapsamlı geri ödeme sistemleri ve sağlık teknolojisi

değerlendirme süreçleri, yeni nesil antikoagülanların tercih edilmesini desteklemektedir. Buna karşılık gelişmekte olan ülkelerde geri ödeme mekanizmalarının kısıtlılığı, ilaç maliyetlerinin hasta ve sağlık sistemi üzerindeki yüksek yükü, Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkili olarak değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu bulgular, maliyet-etkililik analizlerinin sadece ilacın klinik etkinliğine değil; aynı zamanda perspektif, ülkenin ekonomik durumu, sağlık sisteminin yapısı ve geri ödeme politikalarına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Özellikle yerel sağlık finansmanı modelleri ve politika yapıcılarının karar süreçleri, ilaç değerinin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır. Sonuç olarak, Dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkililiği ülkeden ülkeye farklılık gösterdiğinden, farmako-ekonomik değerlendirmelerde yerel koşulların dikkate alınması, sağlık politikalarının etkinliği ve sürdürülebilirliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Bu bulgular, literatürdeki geniş kapsamlı çalışmaları destekler niteliktedir. Örneğin Freeman ve ark. (2011) tarafından ABD'de yapılan ekonomik değerlendirmede, dabigatran 150 mg'ın varfarine kıyasla yaşam boyu daha maliyet-etkin olduğu bildirilmiştir. Benzer şekilde Kanada ve İngiltere'de yürütülen analizlerde de yüksek gelirli ülkelerde geniş geri ödeme sistemleri sayesinde dabigatran'ın pozitif net parasal fayda sunduğu vurgulanmıştır (Pink, Lane, Pirmohamed, ve Hughes, 2011; Shah ve Gage, 2011). Ancak, Asya-Pasifik bölgesinde yapılan bazı çalışmalar bu sonucu teyit etmemektedir. Örneğin Tayland'da Rattanachotphanit ve ark. (2019), düşük ödeme istekliliği eşiği ve kısıtlı sağlık bütçesi nedeniyle dabigatran 150 mg'ın maliyet-etkili bulunmadığını rapor etmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada ulaşılan sonuçlar, ülkeler arası ekonomik farklılıkların, ilaçların net parasal değerlendirmesinde belirleyici olduğunu göstermektedir.

Toplumsal perspektifte yapılan altı çalışmanın beşinde Dabigatran 110 mg, Varfarin'e göre daha düşük NPF göstererek maliyet-etkili bulunmamıştır. Sadece Peng ve diğerleri (2023) Hong Kong çalışmasında pozitif NPF bildirmiştir. Bu doz, özellikle ileri yaş ve yüksek kanama riski olan hastalarda klinik fayda sağlasa da maliyet açısından toplumsal bakışla yeterli ekonomik katkı sağlamamaktadır. Geri ödeme perspektifinde 17 çalışmanın çoğunda Dabigatran 110 mg, Varfarin'e kıyasla daha düşük NPF ile değerlendirilmiştir. Almanya, ABD, Çin ve Tayland'da negatif farklar göze çarpar. Pozitif sonuçlar ise sınırlıdır. Bu durum, düşük doz Dabigatran'ın ekonomik katkısının geri ödeme sistemlerine ve ülke koşullarına bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Sonuç olarak her iki perspektiften elde edilen sonuçlar, Dabigatran 110 mg'ın Varfarin'e göre

daha sınırlı maliyet-etkililik sunduğunu ortaya koymaktadır. Dabigatran 110 mg, maliyet-etkililik açısından Dabigatran 150 mg kadar güçlü sonuçlar vermemektedir. Bu nedenle hasta seçimi, klinik durum ve sağlık sistemi özellikleri dikkate alınarak tedavi kararı verilmelidir. Sonuçlar, politika yapıcılar açısından geri ödeme kapsamına alınacak tedavilerin hasta riski, maliyet yapısı ve sağlık hizmet altyapısı ile uyumlu biçimde değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

Yaşa göre doz uyarlamasıyla kullanılan Dabigatran (150 mg <80 yaş; 110 mg ≥80 yaş) için yapılan ekonomik değerlendirmeler hem toplumsal hem de geri ödeme perspektifinden maliyet-etkililiği destekleyen sonuçlar sunmaktadır. Toplumsal bakış açısıyla yapılan üç Avrupa merkezli çalışmanın tamamında Dabigatran, Varfarin'e göre daha yüksek NPF sağlamış; İsveç ve Portekiz'de pozitif ekonomik katkı açıkça raporlanmıştır. Geri ödeme perspektifinden değerlendirilen 17 çalışmanın tamamında Dabigatran lehine pozitif fark bildirilmiş, özellikle İsviçre, Tayvan ve Tayland gibi ülkelerde bu fark belirgin düzeyde görülmüştür. Sonuçlar, dozun yaşa göre uyarlanmasının sadece klinik etkinliği değil, ekonomik verimliliği de artırdığını göstermektedir. Bulgular, yaşa göre doz uyarlamasının hem klinik etkinlik hem de maliyet-etkililik açısından kritik olduğunu göstermektedir. Bu durum literatürle de uyumludur. Örneğin Sorensen ve ark. (2011) Avrupa bağlamında yaptığı çalışmada, yaş temelli dozlamamanın komplikasyonları azalttığını ve maliyet-etkili sonuçlar verdiğini rapor etmiştir. Ayrıca Güney Avrupa ve İskandinav ülkelerinde yapılan ekonomik değerlendirmeler de yaşa göre doz ayarlamasının geri ödeme sistemleri açısından daha avantajlı olduğunu göstermektedir (Lanitis vd., 2014). Bu nedenle, elde edilen sonuçlar kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının farmakoekonomik açıdan da değer taşıdığını ortaya koymaktadır. Connolly ve ark. (2009) tarafından RE-LY çalışmasının ekonomik modelleme analizinde, 110 mg dozunun özellikle yaşlı ve kanama riski yüksek hastalarda klinik fayda sağladığı, ancak maliyet-etkinlik açısından 150 mg dozuna göre daha zayıf olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca Avrupa merkezli bazı sağlık teknolojisi değerlendirme raporları da düşük dozun geri ödeme açısından genellikle tercih edilmediğini ortaya koymuştur (Kleintjens vd., 2013). Bu bulgular 110 mg kullanımının yalnızca belirli hasta gruplarında rasyonel bir seçenek olabileceğini, ancak geniş toplum düzeyinde maliyet-etkililik sağlamadığını ifade edebilmektedir.

Ülkeler arasında farklı düzeylerde gözlenen parasal kazanım, yerel geri ödeme politikaları ve sağlık sistemlerinin maliyet yapılarıyla ilişkili olmakla birlikte, genel

eğilim Dabigatran'ın bu kullanım biçimiyle geniş coğrafyalarda maliyet-etkili bir alternatif oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Yaşa göre doz ayarlaması yapılan Dabigatran uygulaması hem toplumsal hem de geri ödeme perspektifinden yapılan analizlerde tutarlı şekilde maliyet-etkili sonuçlar vermiştir. Bu bulgular, hasta yaşı gibi klinik değişkenlerin tedavi planlamasında dikkate alınmasının sadece klinik fayda değil, aynı zamanda ekonomik sürdürülebilirlik açısından da kritik olduğunu göstermektedir. Geri ödeme politikaları açısından bu yaklaşım, risk temelli kişiselleştirilmiş sağlık hizmeti sunumunun maliyet-etkililiğini artırabileceğini ortaya koymakta ve özellikle ileri yaş hasta gruplarında Dabigatran'ın rasyonel kullanımını desteklemektedir.

Rivaroksaban 20 mg ile Varfarin'in NPF'si, toplumsal perspektiften ülkelere ve sağlık sistemlerinin yapısına göre önemli farklılıklar göstermektedir. Rivaroksaban'a ilişkin bulgular literatürde de heterojen sonuçlar vermektedir. Patel ve ark. (2011) tarafından ROCKET-AF verilerinden yapılan ekonomik analizde, ABD'de rivaroksaban varfarine kıyasla maliyet-etkin bulunmuştur. Benzer şekilde Kanada ve Japonya'da yapılan çalışmalar da rivaroksaban lehine sonuçlar raporlamıştır (Kansal vd., 2012; Sakaeda vd., 2015). Ancak Tayland ve bazı Latin Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalar rivaroksabanın maliyet-etkili olmadığını göstermiştir (Krittayaphong vd., 2014). Dolayısıyla, bu çalışmadan elde edilen bulguların da ifade ettiği üzere rivaroksabanın maliyet-etkililiği ülkelerin ekonomik yapısı, WTP eşikleri ve ilaç fiyat politikaları ile yakından ilişkilidir.

Yüksek gelirli ülkeler (ABD, Hong Kong, İran gibi) Rivaroksaban lehine pozitif NPF rapor etmektedir. Özellikle ABD ve Hong Kong gibi ülkelere pozitif NPF farkları oldukça anlamlıdır ve ilacın maliyet-etkili bir alternatif olarak kabulünü desteklemektedir. Buna karşılık, Tayland gibi gelişmekte olan ülkelere yapılan çalışmalarda Rivaroksaban'ın negatif NPF sağladığı gözlemlenmiştir. Bu ülkelere ilaç maliyetlerinin sağlık bütçesine oranla daha yüksek olması ve geri ödeme sistemlerinin sınırlılığı, Rivaroksaban'ın maliyet-etkililiğini azaltmaktadır. Bu da Rivaroksaban'ın gelişmekte olan ülkelere sağlık ekonomisi açısından Varfarin karşısında dezavantajlı konumda olduğunu göstermektedir. Geri ödeme perspektifiyle yürütülen 42 çalışmada, Rivaroksaban ile Varfarin'in karşılaştırmalı sonuçlarına göre 27 çalışmada Rivaroksaban maliyet-etkili bulunmuştur. 15 çalışmada ise Varfarin daha maliyet-etkili olarak değerlendirilmiştir. Özellikle Avrupa'nın bazı ülkeleri (İtalya, Finlandiya, Yunanistan, Almanya'nın bazı çalışmaları), Asya-Pasifik bölgesi (Çin, Japonya, Kore,

Tayvan) ve Amerika'nın belirli bölgelerinde Rivaroksaban ekonomik açıdan tercih edilebilir bir tedavi seçeneği olarak öne çıkmıştır. Ancak ABD'deki bazı analizlerde yüksek ilaç maliyetleri ve sağlık hizmeti giderleri nedeniyle Rivaroksaban'ın maliyet-etkin olmadığı ya da sınırlı ekonomik avantaj sağladığı tespit edilmiştir. Ayrıca Tayland, Kolombiya, Endonezya, Slovenya ve Kanada gibi ülkelerde de negatif NPF raporları Rivaroksaban'ın geri ödeme kurumları açısından maliyet-etkililiğinin sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, bu ülkelerdeki daha düşük ödeme istekliliği eşikleri, geri ödeme politikaları ve Varfarin'in düşük maliyetli alternatif olarak tercih edilmesiyle ilişkilidir. Rivaroksaban 20 mg'ın maliyet-etkililiği, sadece ilacın klinik etkinliği ve güvenliği ile değil, aynı zamanda ülke bazında sağlık finansman sistemlerinin yapısı, geri ödeme politikaları, ilaç fiyatlandırma mekanizmaları ve ekonomik koşullara bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde kapsamlı sağlık teknolojisi değerlendirme süreçleri ve yüksek sağlık bütçeleri, Rivaroksaban'ın ekonomik avantajını güçlendirirken, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı kaynaklar ve yüksek maliyetler bu avantajı sınırlandırmaktadır. Bu bağlamda, Rivaroksaban'ın kullanımına ilişkin sağlık politikası ve geri ödeme kararları, her ülkenin özgün ekonomik ve sağlık sistemi koşullarına göre şekillendirilmelidir. Evrensel bir maliyet-etkililik sonucu çıkarılamayacağından, yerel veri ve koşullar dikkate alınarak farmako-ekonomik değerlendirmeler yapılması sağlık kaynaklarının verimli kullanımı açısından kritik öneme sahiptir.

Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e göre net parasal fayda farkları, geri ödeme kurumu perspektifinden mevcut iki çalışma (Krejczyk vd. 2015, Rattanachotphanit vd. 2019) her iki ülkede (Almanya ve Tayland) negatif sonuçlar vermiştir. Bu durum, Edoxaban 30 mg'ın Varfarin'e kıyasla ekonomik bir avantaj sağlamadığını göstermektedir. Bu olumsuz maliyet-etkililik sonuçları iki faktörle ilişkilendirilebilir:

- **İlaç Maliyetleri:** Özellikle Tayland gibi düşük-orta gelirli ülkelerde Edoxabanın daha yüksek fiyatlandırılması, geri ödeme kurumları açısından önemli bir ekonomik yük oluşturmaktadır. Bu durum, maliyet-etkililiği olumsuz yönde etkilemektedir.
- **Ödeme İsteği Eşiği Düşüklüğü:** Tayland gibi ülkelerde sağlık harcamalarına ayrılan bütçe sınırlı olduğundan, WTP eşik değerleri düşük kalmakta ve bu

nedenle aynı klinik faydayı sunan yüksek maliyetli tedaviler maliyet-etkin bulunmamaktadır.

Özetle, 2023 yılı PPP'ye göre güncellenmiş geri ödeme perspektifli ekonomik analizlerde, Edoxaban 30 mg Almanya ve Tayland örneklerinde Varfarin'e göre maliyet-etkili bulunmamıştır. Bu analizlerde toplumsal perspektif değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla ilacın toplum geneline ve dolaylı maliyetlere etkisi dikkate alınmamıştır. Bu bulgular, Edoxaban 30 mg kullanımının geri ödeme politikaları açısından özellikle ekonomik sınırlamaların olduğu ülkelerde dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Edoxaban 30 mg için ulaşılan sonuçlar, literatürdeki değerlendirmelerle paraleldir. Krejczy ve ark. (2015) Almanya'da yaptığı çalışmada edoxabanın maliyet-etkin olmadığını, Rattanachotphanit ve ark. (2019) Tayland'da benzer şekilde negatif sonuçlar bildirmiştir. Bu durum, düşük-orta gelirli ülkelerde ilaç maliyetlerinin geri ödeme sistemlerine yük getirdiğini göstermektedir. Ayrıca Avrupa'da da bazı HTA raporları 30 mg dozun geniş popülasyonlarda maliyet-etkili olmadığını belirtmektedir (Wisløff vd., 2014). Sonuç olarak, bu dozun farmakoekonomik değerinin sınırlı olduğu hem bu çalışmanın bulgularıyla hem de uluslararası literatürle teyit edilmektedir.

Edoxaban 60 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiği toplumsal perspektiften ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Ruff ve ark. (2014) meta-analizinde, Edoxaban'ın etkinlik ve güvenlik açısından avantaj sağladığı; ancak maliyet-etkililiğinin ülkeden ülkeye değiştiği vurgulanmıştır. ABD ve İtalya'daki ekonomik değerlendirmeler Edoxaban 60 mg lehine sonuçlar verirken (Nguyen vd., 2016), Almanya ve Tayland gibi ülkelerde maliyet-etkili olmadığı bulunmuştur (Rattanachotphanit vd., 2019). Bu heterojenlik, ilacın ekonomik performansının yalnızca klinik etkinliğe değil, aynı zamanda ülke bazlı sağlık finansmanı ve fiyatlandırma politikalarına bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. ABD'de yapılan çalışmada, Edoxaban'ın NPF'si Varfarin'e kıyasla daha yüksek bulunmuş ve bu doz formu ekonomik açıdan avantajlı kabul edilmiştir. Bu olumlu sonuç, ABD sağlık sisteminin yüksek gelir düzeyi ve ilacın komplikasyon riskini azaltmadaki etkinliği ile izlem maliyetlerinin düşüklüğüyle ilişkilendirilebilir. Öte yandan, Tayland'da gerçekleştirilen çalışmalarda Edoxaban'ın NPF'si Varfarin lehine negatif bulunmuş ve maliyet-etkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu durum, Tayland'daki WTP eşik değerleri ve Edoxaban'ın görece yüksek fiyatıyla açıklanabilir. Dolayısıyla, Edoxaban'ın toplumsal açıdan maliyet-etkililiği, ülkelerin ekonomik ve sağlık sistemlerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Yüksek gelirli ülkelerde

avantajlı, düşük-orta gelirli ülkelerde ise sınırlı kalmaktadır. Geri ödeme kurumlarının bakış açısıyla incelenen 42 çalışmada Edoxaban 60 mg'ın maliyet-etkililiği karmaşık ve ülke bazında heterojen sonuçlar sunmaktadır. ABD'de dört farklı çalışma, Edoxaban'ın pozitif NPF sağlayarak Varfarin'e göre avantajlı olduğunu belirtirken, bir çalışma negatif sonuç vermiştir. Avrupa'da Slovenya İtalya, İspanya ve İngiltere gibi ülkelerde Edoxaban pozitif NPF ile maliyet-etkili bulunmuştur. Almanya'da yapılan çalışmada, Edoxaban'ın Varfarin'e kıyasla az da olsa daha az maliyet-etkili olduğu görülmüştür. Bu fark, Almanya'daki yüksek ilaç fiyatları ve Varfarin'in düşük maliyetiyle ilişkilendirilebilir. Asya-Pasifik bölgesinde Tayvan'da yürütülen çalışmalarda Edoxaban önemli derecede ekonomik avantaj sağlamaktadır. Kore'de ise pozitif; ancak sınırlı ekonomik üstünlük bildirilmiştir. Öte yandan Tayland'daki çalışmalar negatif net parasal fayda rapor ederek Varfarin'in daha ekonomik bir seçenek olduğunu göstermektedir. Genel olarak, Tayland, Almanya ve bazı gelişmekte olan ülkelerde Varfarin ekonomik açıdan hala tercih edilen bir tedavi iken; Tayvan, İtalya, Slovenya, İspanya ve bazı gelişmiş ülkelerde Edoxaban güçlü bir maliyet-etkililik avantajı sunmaktadır. Edoxaban 60 mg'ın maliyet-etkililiği hem toplumsal hem de geri ödeme perspektiflerinde büyük oranda ülke koşullarına bağlıdır. İlaç fiyatları, sağlık sistemi finansmanı, geri ödeme politikaları ve ülke ekonomik düzeyi, Edoxaban'ın maliyet-etkililik performansını doğrudan etkilemektedir. Bu bağlamda, Edoxaban'ın sağlık politikalarında ve geri ödeme kararlarında kullanımı, ülkeye özgü veri ve analizlere dayanarak şekillendirilmelidir. Ülkeler arası bu heterojenlik, farmako-ekonomik analizlerin genellenmesinin zorluklarını ve yerel sağlık sistemlerine uygun politika üretmenin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, yüksek gelirli ülkelerdeki olumlu maliyet-etkililik bulguları, yeni nesil oral antikoagülanların kullanımının artmasına ve sağlık hizmetlerinde etkin kaynak kullanımına katkı sağlayabilir.

Apiksaban genel olarak literatürde en istikrarlı maliyet-etkililik bulgularına sahip NOAK olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, Lee ve ark. (2012) ABD'de, Cowper ve ark. (2017) ise Medicare verileriyle yaptıkları çalışmalarda apiksabanın varfarine göre güçlü maliyet-etkililik avantajı sunduğunu göstermiştir. Benzer şekilde Avrupa'da İtalya, İngiltere ve İspanya'da yapılan HTA raporları da apiksabanın maliyet-etkili bulunduğunu doğrulamaktadır (Kourlaba vd., 2014). Bununla birlikte Tayland'da yapılan çalışmalar, düşük WTP eşiği nedeniyle apiksabanın maliyet-etkin bulunmadığını göstermiştir (Rattanachotphanit vd., 2019). Bu çalışmada elde edilen bulgulara göre de apiksaban

global ölçekte genellikle maliyet-etkili bir seçenek olmakta ancak düşük gelirli ülkelerde bu avantajı sınırlı düzeyde kalabilmektedir.

Apiksaban 5 mg ile Varfarin'in maliyet-etkililiği, farklı ülkelerde ve perspektiflerde kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler genellikle toplumsal perspektif ve geri ödeme kurumu perspektifi olarak iki ayrı ekonomik bakış açısıyla yürütülmüştür. Sonuçlar kendi içerisinde tutarlılık gösterse de her iki perspektifin sonuçları, ilaçların klinik etkinliği, maliyeti, sağlık sistemi yapısı ve ülke ekonomik koşullarına göre farklılık göstermektedir. Toplumsal perspektiften incelenen 12 çalışmanın 7'sinde Apiksaban 5 mg, Varfarin'e kıyasla pozitif NPF sağlamıştır ve bu bağlamda maliyet-etkili bulunmuştur. Bunlar arasında ABD, İsveç, İspanya, Hong Kong ve İran gibi yüksek veya orta gelirli ülkelerde yürütülen araştırmalar yer almaktadır. Bu pozitif sonuçlar, Apiksaban'ın daha düşük komplikasyon oranları, daha az takip gereksinimi ve yüksek klinik etkinliği gibi avantajlarının toplum genelindeki sağlık harcamalarına olumlu yansımaları göstermektedir. Öte yandan, Tayland'da yürütülen çalışmaların tamamında Apiksaban negatif NPF değerleri göstermiş ve Varfarin maliyet-etkin bulunmuştur. Bu durum, Tayland'daki düşük ödeme istekliliği eşiği, Apiksaban'ın yüksek fiyatı ve sınırlı sağlık bütçesi ile açıklanmaktadır. Tayland örneği, toplumsal perspektifte bile yerel ekonomik ve sağlık sistemi faktörlerinin maliyet-etkililiği belirgin şekilde etkilediğini ortaya koymaktadır. Geri ödeme kurumu perspektifinden değerlendirilen 46 çalışmanın yaklaşık %80'inde Apiksaban 5 mg Varfarin'e göre maliyet-etkin bulunmuştur. ABD, Avrupa, Asya-Pasifik ve Latin Amerika'da yürütülen bu analizler, ilaç maliyetlerinin sağlık sistemi bütçeleri ve geri ödeme politikaları ile uyumlu olarak ele alındığını göstermektedir. ABD ve Avrupa ülkelerinde yapılan pek çok çalışmada Apiksaban pozitif NPF değerleri ile ekonomik avantaj sağlamıştır. Ancak Almanya, Tayland, Portekiz gibi bazı ülkelerde varfarin maliyet-etkililiği ön plandadır. Özellikle ABD'de Cowper ve diğerleri (2017) ve Lee ve diğerleri (2012a) gibi çalışmalar yüksek pozitif farklar bildirmiştir; bu da Apiksaban'ın uzun vadede komplikasyonları azaltarak geri ödeme kurumları için ekonomik fayda yaratabileceğini göstermektedir. Avrupa'da ise İtalya, Birleşik Krallık, Avusturya gibi ülkelerde Apiksaban'ın maliyet-etkililiği güçlü şekilde desteklenmiştir. Apiksabanın pozitif NPF sağladığı ülkelerin büyük kısmında her iki perspektifin sonuçları uyumlu iken, Tayland gibi bazı ülkelerde her iki perspektifte de Varfarin'in ekonomik olarak daha avantajlı olduğu görülmektedir. Bu farklılıklar, ülke bazında sağlık harcamalarına ayrılan kaynak miktarı, ilaç

fiyatlandırma politikaları, geri ödeme mekanizmaları ve WTP eşiği gibi faktörlerin maliyet-etkililik değerlendirmelerindeki önemini ortaya koymaktadır. Apiksaban 5 mg, toplumsal ve geri ödeme perspektiflerinde genel olarak Varfarin'e kıyasla maliyet-etkin bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Ancak ekonomik avantajı, ülkeden ülkeye ve perspektiften perspektife değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, ülke bazlı sağlık politikaları ve geri ödeme kararları oluşturulurken hem toplumsal hem de kurum perspektifleri dikkate alınmalı; yerel ekonomik koşullar ve sağlık sistemi dinamikleri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmada atriyal fibrilasyon hastalarında kullanılan yeni nesil oral antikoagülanların (apiksaban, Edoxaban, dabigatran ve rivaroksaban), varfarine kıyasla maliyet-etkililiği sistematik bir şekilde değerlendirilmiştir. Farklı ülkelerde farklı ekonomik perspektiflerle yürütülen çalışmalar, NOAK'ların klinik üstünlüklerine rağmen maliyet-etkililik açısından her zaman aynı sonucu vermediğini ortaya koymaktadır. Ancak bulgular detaylı incelendiğinde, genel eğilimleri ve stratejik çıkarımları belirlemek mümkündür.

Çalışmalar incelendiğinde, apiksaban birçok ülkede maliyet-etkililiği en yüksek bulunan NOAK olarak öne çıkmaktadır. Apiksaban'ın düşük komplikasyon oranları, stabil etkinlik profili ve izlem gereksiniminin az olması, toplumsal ve geri ödeme perspektifinden yapılan değerlendirmelerde net parasal fayda açısından olumlu sonuçlar vermesini sağlamıştır. Bu nedenle, apiksaban birçok ülkenin ulusal sağlık sisteminde tercih edilen bir ajan konumuna gelmiştir. Edoxaban için elde edilen bulgular daha karışıktır. Özellikle 60 mg dozu bazı yüksek gelirli ülkelerde maliyet-etkin bulunurken, Tayland gibi düşük-orta gelirli ülkelerde sıklıkla ekonomik açıdan dezavantajlı bulunmuştur. 30 mg dozu ise değerlendirilen her iki ülkede de (Almanya ve Tayland) negatif net parasal fayda sunarak, varfarine göre daha az maliyet-etkili bulunmuştur. Bu durum, Edoxabanın ülke bazlı fiyatlandırma politikalarına ve sağlık sistemi entegrasyon düzeyine bağlı olarak farklı maliyet-etkililik performansları sergileyebileceğini göstermektedir. Dabigatran ve rivaroksaban için ise daha dengeli bir tablo ortaya çıkmaktadır. Bu iki ilaç, bazı ülkelerde maliyet-etkin bulunmuş, bazı ülkelerde ise varfarine kıyasla ekonomik üstünlük sağlayamamıştır. Dabigatran, ilk jenerasyon NOAK olması nedeniyle klinik etkilerinin uzun vadeli değerlendirilmesinde bazı avantajlar sunmasına rağmen, apiksaban kadar istikrarlı sonuçlar vermemektedir. Rivaroksaban ise özellikle yüksek maliyetli olduğu ülkelerde geri ödeme kurumu perspektifinden daha az maliyet etkili bulunmuştur.

Ülke bazında değerlendirildiğinde, Tayland istisnai bir örnek olarak dikkat çekmektedir. Bu ülkede neredeyse tüm NOAK'lar için yapılan çalışmalarda varfarin daha maliyet-etkili bulunmuştur. Bu sonuçlar, Tayland'ın düşük ödeme istekliliği (WTP) eşik değerleri, ilaç fiyatlarının görece yüksekliği ve sağlık hizmeti sunumundaki yerel kısıtlarla doğrudan ilişkilidir. Almanya da benzer şekilde, bazı NOAK'lar için maliyet-etkililik analizlerinde varfarin lehine sonuçlar sunarak istisnai bir ülke örneği oluşturmıştır. Bu durum, ilaçların maliyet-etkililiğinin sadece ülkenin gelir düzeyiyle değil, aynı zamanda geri ödeme politikaları, fiyatlandırma sistemleri ve modelleme varsayımlarıyla da yakından ilişkili olduğunu göstermektedir.

Perspektif farklılıkları da bulguların yorumlanmasında kritik öneme sahiptir. Aynı ilaç, toplumsal bakış açısıyla maliyet-etkili bulunabilirken, geri ödeme kurumu perspektifinde ekonomik yük oluşturabilir. Toplumsal perspektif genellikle daha geniş fayda yelpazesini içerirken, geri ödeme kurumları kısa ve orta vadede doğrudan maliyetlere odaklanmaktadır. Bu durum, sağlık sistemlerinin karar alma süreçlerinde yalnızca ekonomik yük değil, aynı zamanda uzun vadeli sağlık kazanımları ve toplumsal refahın da dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

Toplamda, incelenen 100'ün üzerinde çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, NOAK'ların genel olarak varfarine kıyasla daha maliyet-etkin olduğu; ancak bu sonucun tüm ülkeler ve dozlar için geçerli olmadığı görülmektedir. Özellikle yüksek ve üst-orta gelirli ülkelerde, apiksaban başta olmak üzere NOAK'lar net parasal fayda açısından güçlü pozitif değerler sunmaktadır. Örneğin, Ruff ve ark. (2014) tarafından yapılan meta-analizde apiksaban en maliyet-etkili ajan olarak öne çıkmış, dabigatran ve rivaroksaban ise daha heterojen sonuçlar vermiştir. Ayrıca Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzları da (Kirchhof vd., 2016), NOAK'ların varfarine üstünlüğünü vurgularken, ekonomik değerlendirmelerde ülke bazlı farklılıkların kritik önemine dikkat çekmiştir. Bu çalışmadaki bulgular, özellikle Tayland ve Almanya gibi ülkelerde varfarinin hâlâ maliyet-etkili olduğunu göstermesi açısından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır. Buna karşın, Tayland, Almanya ve Şili gibi bazı ülkelerde, sağlık hizmetleri bütçesinin kısıtlı olması, düşük WTP eşikleri ve NOAK'ların fiyatlandırma politikaları nedeniyle varfarin hâlen daha ekonomik bir seçenek olarak öne çıkmaktadır. Bu durum, global kılavuzların önerilerinin yerel ekonomik bağlamda mutlaka yeniden değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Bu bulgular, sağlık teknolojisi değerlendirmelerinde “tek çözüm” yaklaşımdan uzak durulması gerektiğini, her ülkenin kendi sağlık sistemi, ilaç fiyatları, ödeme eşığı ve hasta popölasyonu dikkate alınarak değerlendirme yapmasının önemini vurgulamaktadır. NOAK’lar, gelişmiş ölkelerde uzun vadeli sağlık kazanımlarına odaklanan sistemler için genellikle maliyet-etkin ilaçlar olarak öne çıkarken; kaynakların sınırlı olduğu sistemlerde varfarin hâlen cazip bir seçenek olmaya devam etmektedir. Bu nedenle politika yapıcılar için en doğru yaklaşım, yerel verilerle desteklenen, çok kriterli ve bağlama duyarlı sağlık teknolojisi değerlendirmeleri yoluyla karar vermektir.

Bu çalışmada, dabigatran, rivaroksaban, apiksaban ve Edoxaban gibi yeni nesil oral antikoagölünlerin, varfarin ile karşılaştırmalı maliyet etkililik analizleri meta-analiz yöntemiyle değerlendirilmiştir. Meta-analize dahil edilen çalışmaların sonuçları, net parasal fayda temelli olarak analiz edilmiştir. Meta-analiz bulguları, ilaçların farklı sağlık sistemleri ve ölkelerdeki ekonomik etkilerini kıyaslamaya olanak tanımış ve karar vericilere yönelik değer temelli sağlık politikalarının oluşturulması açısından önemli çıktılar sağlamıştır.

Toplumsal perspektiften yapılan ve 11 çalışmayı içeren meta-analiz sonucunda, Dabigatran 150 mg ile varfarinin maliyet-etkililiği net parasal fayda yaklaşımıyla değerlendirilmiştir. Random-effects model ile yapılan analizde Ortalama etkinin tahmini (θ): \$2.619 Güven aralığı: [-8.662 – 13.901] Heterojenlik: $I^2 = 99.20\%$, $\tau^2 = 3.5e+08$, bu da çalışmalar arasında çok yüksek düzeyde heterojenlik olduğunu göstermektedir. Etkinin anlamlılığı: $z = 0.46$, $p = 0.6490$ (istatistiksel olarak anlamlı değil). Bu bulgular, toplumsal perspektiften değerlendirildiğinde dabigatran 150 mg’ın varfarine göre maliyet açısından anlamlı bir üstünlük göstermediğini ortaya koymaktadır. Bazı çalışmalarda dabigatran lehine pozitif net parasal fayda bildirilmiş olsa da genel ortalama etkisi anlamlı değildir ve varyasyon oldukça yüksektir. Geri ödeme perspektifinden yapılan ve 32 çalışmayı kapsayan meta-analizde, dabigatran 150 mg ile varfarinin net parasal fayda farkları değerlendirilmiştir. Random-effects model ile yapılan bu analizde Ortalama etki (θ): \$16.398 Güven aralığı: [-2.447 – 35.243] Heterojenlik: $I^2 = 99.98\%$, $\tau^2 = 2.9e+09$, bu da aşırı düzeyde heterojenliği göstermektedir. Etkinin anlamlılığı: $z = 1.71$, $p = 0.0881$ (istatistiksel olarak anlamlı değil ama sınırda). Geri ödeme perspektifine göre dabigatran 150 mg, varfarine kıyasla daha yüksek bir ortalama net parasal fayda sağlamaktadır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Yine de pek çok çalışmada dabigatran lehine pozitif yönlü etkiler raporlanmıştır. Bu durum, dabigatran’ın geri ödeme

perspektifinde maliyet-etkililik açısından potansiyel taşıdığını, ancak bulguların yüksek heterojenlik nedeniyle dikkatle yorumlanması gerektiğini göstermektedir.

Toplumsal bakış açısıyla yürütülen analizde, dabigatran 110 mg'ın varfarine kıyasla ortalama -14.900 USD düzeyinde daha düşük net parasal fayda sunduğu görülmüştür (95% CI: -29.300 – -406,6). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0.0439$). Negatif NPF değeri, dabigatran 110 mg'ın toplumsal düzeyde maliyet-etkin olmadığını göstermektedir. Analize dahil edilen 6 çalışmanın 5'i (ABD, Hindistan, Tayland) bu bulguyu desteklerken yalnızca Çin kaynaklı çalışma (Peng vd., 2023) pozitif bir NPF bildirmiştir. Yüksek heterojenite ($I^2 = \%99.08$) ve varyans ($\tau^2 = 3.1e+08$), bulguların ülkeler arası farklılıklarla ciddi biçimde etkilendiğini göstermektedir. Geri ödeme kurumu perspektifinden yürütülen meta-analize 17 çalışma dahil edilmiş ve ortalama etki büyüklüğü -3.613 USD olarak hesaplanmıştır (95% CI: -12.600 – 5.347). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.4293$). Bulgular, dabigatran 110 mg'ın geri ödeme kurumları açısından varfarine göre belirgin bir maliyet-etkililik avantajı sunmadığını göstermektedir. Heterojenite yine çok yüksektir ($I^2 = \%99.92$), bu da analiz edilen çalışmalar arasında yöntemsel ve bağlamsal farklılıkların oldukça fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Her iki perspektif açısından elde edilen bulgular, dabigatran 110 mg'ın varfarine kıyasla genel anlamda belirgin bir maliyet-etkililik avantajı sunmadığını ortaya koymaktadır. Toplumsal perspektifte maliyet-etkili olmadığını istatistiksel olarak anlamlyken, geri ödeme perspektifinde fark anlamlı bulunmamıştır. Her iki analizde de heterojenite oldukça yüksektir, bu da maliyet-etkililik bulgularının bağlamsal olarak değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bu meta-analiz, atriyal fibrilasyonlu hastalarda dabigatran'ın (<80 yaş için 150 mg, ≥80 yaş için 110 mg) varfarine kıyasla geri ödeme perspektifinden maliyet-etkililiğini değerlendirmek amacıyla yapılmıştır. Net Parasal Fayda yöntemiyle ve PPP'ye göre düzeltilmiş 17 çalışma analiz edilmiştir. Analiz, rastgele etkiler modeli ile yürütülmüş ve dabigatran lehine anlamlı bir maliyet-etkinlik farkı saptanmıştır (NPF = 6.526 USD; 95% CI: 3.859–9.194; $p < 0.001$) ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmalar arasında yüksek düzeyde heterojenlik ($I^2 = \%99.19$) bulunmuştur. Çalışmaların ülkelere göre dağılımı incelendiğinde; Kanada, İspanya, Danimarka, Güney Afrika, Belçika, Tayvan, Fransa, Norveç, Birleşik Krallık, Brezilya ve Avusturya gibi birçok ülkede Dabigatran'ın pozitif NPF ile daha maliyet-etkin olduğu görülmektedir.

Bu analiz yalnızca geri ödeme perspektifini içermektedir. Toplumsal perspektifte bu doz rejimiyle yapılan yalnızca üç çalışma tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaların yöntemsel açıdan birbirinden oldukça farklı yapılar içermesi nedeniyle istatistiksel olarak güvenilir ve homojen bir meta-analiz gerçekleştirmek mümkün olmamıştır. Sonuç olarak, mevcut bulgular dabigatran'ın yaş temelli dozlamasında (150 mg ve 110 mg rejimleri bir arada değerlendirildiğinde) geri ödeme perspektifinde varfarine kıyasla daha maliyet-etkin olduğunu ortaya koymakta; ancak bu etkinin bağlama duyarlı ve ülke düzeyinde sağlık sistemi yapılarıyla yakından ilişkili olduğunu da göstermektedir.

Toplumsal perspektiften 12 çalışmanın rastgele etkiler modeli (REML) ile yapılan analizinde, apiksabanın varfarine kıyasla ortalama net parasal fayda (NPF) 3.513 USD (95% Güven Aralığı: -5.240 – 12.266) olarak bulunmuştur. Ancak, bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($z = 0.79$, $p = 0.4315$). Çalışmalar arasında son derece yüksek düzeyde heterojenlik tespit edilmiştir ($I^2 = \%99.09$, $\tau^2 = 2.3 \times 10^8$), bu da ülkeler, ekonomik modeller ve sağlık sistemlerindeki büyük farklılıklara işaret etmektedir. Bireysel çalışmalarda Tayland merkezli araştırmalarda negatif ve anlamlı parasal fayda değerleri gözlenirken, ABD, Çin, Hindistan ve İran gibi ülkelerde pozitif ve anlamlı fayda bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu bulgular, apiksabanın maliyet-etkililik performansının coğrafi ve sistemsel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Geri ödeme perspektifinden 46 çalışmanın rastgele etkiler modeliyle yapılan meta-analizinde ise, apiksabanın varfarine göre anlamlı biçimde daha yüksek net parasal fayda sağladığı bulunmuştur ($\theta = +7.860$ USD, %95 Güven Aralığı: +4.186 – +11.534, $z = 4.19$, $p < 0.0001$). Bu sonuç, apiksabanın geri ödeme kurumları açısından maliyet-etkin bir seçenek olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir. Ancak heterojenite yine çok yüksektir ($I^2 = \%99.94$, $\tau^2 = 1.5 \times 10^8$), bu da analiz kapsamındaki çalışmalar arasında önemli yöntemsel, ekonomik ve bağlamsal farklar olduğunu göstermektedir. Pozitif parasal fayda bildirilen ülkeler arasında ABD, İtalya, Tayvan, Avustralya gibi yüksek gelirli ülkeler yer alırken; Tayland, Portekiz, İspanya ve bazı ABD çalışmalarında negatif net parasal fayda bildirilmiştir. Meta-analiz sonuçları, apiksabanın varfarine kıyasla genel olarak daha maliyet-etkin bir seçenek olduğunu ortaya koymaktadır. Geri ödeme perspektifinde elde edilen güçlü ve anlamlı pozitif parasal fayda, karar vericilere apiksabanın tercih edilmesi yönünde destek sağlamaktadır. Ancak toplumsal perspektifte istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlük gözlenmemiştir.

Toplumsal perspektife ilişkin meta-analizde, iki çalışmanın benzer hedef popülasyon, metodolojik yaklaşım ve bağlamsal özelliklere sahip olması nedeniyle sabit etkiler modeli tercih edilmiştir. Meta-analiz sonucunda birleşik artı net parasal fayda (INB) 68.401 ABD doları olarak hesaplanmış olup, bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (95% Güven Aralığı: 52.291 – 84.511; $z = 8.32$; $p < 0.0001$). Her iki çalışmanın bireysel INB değerleri de pozitif ve anlamlıdır (Rattanachotphanit, 2019: 76.376 USD; Dilokthornsakul, 2020: 63.041 USD). Heterojenlik analizleri ise $I^2 = 0.00\%$ ve Q testi $p = 0.4264$ ile çalışmalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermiştir. Bu sonuçlar, Edoxaban 30 mg dozunun Tayland bağlamında Varfarine kıyasla anlamlı düzeyde daha maliyet-etkin olduğunu ortaya koymaktadır. Geri ödeme perspektifinde ise Almanya (Krejczy vd., 2015) ve Tayland (Rattanachotphanit vd., 2019) çalışmalarını kapsayan meta-analiz, rastgele etkiler modeli ile yürütülmüştür. Genel etki büyüklüğü (theta) -10.100 ABD doları olarak bulunmuş ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıdır (95% Güven Aralığı: -19,100 ile -1,164; $p = 0,0268$). Bu sonuç, Edoxabanın geri ödeme perspektifinde Varfarine göre yaklaşık 10.100 ABD doları tutarında daha maliyet-etkin olduğunu göstermektedir. Ancak, heterojenite yüksek bulunmuş ($I^2 = \%90,3$; Q testi $p = 0,0013$) ve çalışmalar arasında önemli farklılıklar olduğu tespit edilmiştir. Toplumsal perspektifte Edoxaban 30 mg, Varfarine kıyasla anlamlı ve tutarlı biçimde daha maliyet-etkin bulunurken; geri ödeme perspektifinde de Edoxabanın maliyet avantajı belirlenmiştir.

Toplumsal perspektifte dört çalışma (ABD ve Tayland) rastgele etkiler modeli ile analiz edilmiştir. Meta-analiz sonucunda birleşik artı net parasal fayda (INB) 3.573 USD (95% Güven Aralığı: -28.600 – 35.761) olarak hesaplanmış, ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = 0.22$, $p = 0.8277$). Bu sonuç, Edoxaban 60 mg'ın Varfarine kıyasla genel olarak maliyet-etkin olduğuna dair net bir kanıt sunmamaktadır. Çalışmalar arasında yüksek heterojenlik ($I^2 = \%99.32$) tespit edilmiştir. Bireysel çalışmalara bakıldığında, Nguyen vd. (2016, ABD) pozitif ve anlamlı bir ekonomik fayda bildirirken (54.887 USD), Tayland'dan üç çalışma (Rattanachotphanit 2019, Ng 2019, Dilokthornsakul 2020) negatif ve anlamlı net parasal fayda değerleri ile Edoxabanın maliyet-etkililiğini desteklememiştir. Geri ödeme perspektifinde ise 16 çalışma rastgele etkiler modeli ile analiz edilmiş, genel etki büyüklüğü 6.826 USD (95% Güven Aralığı: 1.906 – 11.748) olarak anlamlı bulunmuştur ($z = 2.72$, $p = 0.0065$). Bu sonuç, Edoxaban 60 mg'ın genel olarak Varfarine kıyasla daha maliyet-etkin olduğunu göstermektedir.

Ancak, heterojenite oldukça yüksek düzeydedir ($I^2 = \%99.44$), bu da çalışmalar arasında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymaktadır. Bölgesel analizlerde ABD'deki çalışmaların çoğunluğu Edoxaban lehine pozitif sonuç verirken, Avrupa ülkelerinden gelen veriler genel olarak pozitif eğilim gösterse de Almanya'da negatif sonuçlar da gözlenmiştir. Asya bölgesinde ise Tayvan'dan pozitif, Tayland'dan ise negatif net parasal fayda bildiren çalışmalar yer almaktadır. Bu durum, farklı sağlık sistemleri, geri ödeme politikaları ve ilaç fiyatlandırma mekanizmalarının ekonomik değerlendirmeler üzerindeki etkisini yansıtmaktadır. Özellikle yüksek gelirli ülkelerde ve gelişmiş sağlık sistemlerinde Edoxaban 60 mg'ın Varfarine göre maliyet-etkin bir alternatif olduğu ancak bazı ülkelerde ekonomik fayda sağlamadığı anlaşılmaktadır. Edoxaban 60 mg dozunun Varfarine kıyasla maliyet-etkinliği, analiz edilen çalışmaların toplumsal perspektifte heterojen ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması nedeniyle genel bir sonuca varmayı güçleştirmektedir. Öte yandan, geri ödeme perspektifinde anlamlı pozitif bir maliyet-etkinlik avantajı söz konusudur.

Rivaroksaban ile Varfarin'in maliyet-etkililiği, toplumsal ve geri ödeme perspektifleri kapsamında gerçekleştirilen meta-analizlerle değerlendirilmiştir. Toplumsal perspektifte 10 çalışma, geri ödeme perspektifinde ise 42 çalışma analiz edilmiştir. Toplumsal perspektifte ilişkin meta-analiz sonuçları, genel etki büyüklüğünün (theta) -1603 USD olduğunu göstermiş; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = -0,40$; $p = 0,6855$). Analiz edilen çalışmalar arasında yüksek düzeyde heterojenlik ($I^2 = \%99,72$) mevcuttur. Ülke bazında incelendiğinde, Harrington ve diğerleri (2013, ABD), Peng ve diğerleri (2023, Çin), Jaber ve diğerleri (2021, İran) ile Morais ve diğerleri (2014, Portekiz) tarafından yürütülen çalışmalar Rivaroksaban'ın Varfarin'e kıyasla anlamlı ekonomik avantaj sağladığını göstermiştir. Ancak Tayland ve bazı ülkelerde Rivaroksaban'ın maliyet açısından dezavantajlı olduğu raporlanmıştır. Geri ödeme perspektifine yönelik daha geniş kapsamlı meta-analizde (42 çalışma) ise genel etki büyüklüğü $+2930$ USD olarak tahmin edilmiş; ancak bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($z = 1,40$; $p = 0,1624$). Burada da heterojenlik çok yüksek seviyede ($I^2 = \%99,81$) bulunmuştur. Özellikle Çin, Tayvan, Singapur ve Japonya'da Rivaroksaban'ın NPF açısından Varfarin'e göre belirgin avantaj sağladığı görülürken; ABD, Almanya, Kanada ve Tayland gibi ülkelerde Rivaroksaban'ın maliyet açısından dezavantajlı olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak, Rivaroksaban ile Varfarin'in maliyet-etkililiği üzerine yapılan meta-analizler, genel düzeyde anlamlı bir parasal avantaj

sağlamadığını göstermektedir. Ancak, yüksek heterojenlik ve ülkeler arası farklılıklar göz önüne alındığında, Rivaroksaban'ın maliyet-etkililiğinin değerlendirilmesinde ülkeye özgü sağlık politikaları, fiyatlandırma mekanizmaları ve geri ödeme sistemlerinin dikkate alınması zorunludur. Bu bağlamda, politika yapıcılar ve sağlık ekonomi uzmanları, yerel ekonomik koşullar ve sağlık sistemi yapısını göz önünde bulundurarak kapsamlı maliyet-etkililik analizleri yapmalıdır. PPP temelli karşılaştırmalar uluslararası değerlendirmeler için önemli bir temel sağlamakla birlikte, lokal verilerin ve model duyarlılık analizlerinin entegre edilmesi, daha güvenilir ve uygulanabilir sonuçlar elde edilmesini mümkün kılacaktır.

Meta-analiz sonuçları, NOAK'ların etkililik ve güvenlik açısından avantajlı olduğunu, ancak maliyet-etkililiklerinin kapsam ve perspektife duyarlı olduğunu göstermektedir. Literatürde yapılan benzer meta-analizlerde de bu bulgu desteklenmektedir. Örneğin, Camm ve ark. (2013) NOAK'ların mortalite ve inme riskini azalttığını; fakat maliyet-etkililiklerinin ülkeler arasında değiştiğini rapor etmiştir. Bu meta-analiz çalışmasındaki bulgular da özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde NOAK'ların çoğu zaman WTP eşiklerini aşması nedeniyle maliyet etkili bulunmadığını, buna karşılık yüksek gelirli ülkelerde uzun vadeli sağlık kazanımları sayesinde ekonomik fayda sağladığını ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, çalışmada elde edilen bulgular yalnızca farmakoekonomik değil, aynı zamanda sağlık politikası açısından da önemli veriler sunmaktadır.

Bu çalışmada yer alan 105 maliyet-etkililik çalışmasının bulgularına dayalı meta-analiz sonuçları, yalnızca ilaçların maliyet etkililiğini değil, aynı zamanda ülkelerin sağlık sistemlerinin yapısal özelliklerini ve ekonomik kapasitesini de yansıtmaktadır. Özellikle NOAK'ların maliyet-etkililiği, ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, sağlık finansman modellerine, geri ödeme sistemlerinin kapsamına ve tedaviye erişim politikalarına göre ciddi oranda farklılık göstermektedir.

Bu çalışma, yeni oral antikoagülanların maliyet-etkililiği açısından, ekonomik olarak gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında belirgin farklılıklar bulunduğunu ortaya koymuştur. Gelişmiş ülkelerde, NOAK'ların daha yüksek birim maliyetlerine rağmen, sağladıkları yaşam kalitesi artışı ve daha düşük komplikasyon oranları sayesinde maliyet-etkili oldukları görülmektedir. Bu durum, bu ülkelerin güçlü sağlık finansman yapıları ve yüksek WTP eşik değerleriyle yakından ilişkilidir. Örneğin ABD'de bu eşik değer 50000–

100000 USD/QALY aralığında değişmektedir. Benzer şekilde Kanada, Almanya, Japonya ve Avustralya gibi ülkelerde de yüksek eşik değerler söz konusudur (Sanders vd., 2016).

Buna karşın, gelişmekte olan ülkelerde WTP eşik değerleri daha düşüktür ve kamu sağlık harcamalarının GSYH içindeki payı sınırlıdır. Örneğin Tayland'da ortalama WTP değeri yaklaşık 160000 Tayland Bahtı/QALY (5000 USD) düzeyindedir. Bu ülkelerde NOAK'lar genellikle maliyet-etkili olarak değerlendirilememektedir. Çünkü analizlerde elde edilen NPF değerleri çoğunlukla WTP eşiklerinin üzerinde kalmaktadır. Bu ülkelerde NOAK'lara erişim sınırlıdır veya yüksek katkı payları nedeniyle etkin kullanım sağlanamamaktadır, WTP eşik değerleri genellikle 50000 USD/QALY'nin altındadır. Bu nedenlerle, NOAK'ların klinik olarak etkin olmalarına rağmen kullanım oranları düşüktür ve maliyet-etkililik analizleri çoğunlukla olumsuz sonuçlar vermektedir.

Gelişmekte olan ülkelerde NOAK'lara erişimdeki sınırlılıklar ekonomik sorunların yanı sıra sağlıkta eşitsizlik sorunlarını da beraberinde getirmektedir. Klinik olarak NOAK grubu ilaç kullanması gereken hastaların, maliyet nedeniyle Varfarin gibi daha düşük maliyetli; ancak daha riskli tedavilere yönlendirilmesi, uzun vadede komplikasyon riskini ve yaşam kalitesinde düşüşü artırmaktadır. Ancak bazı gelişmekte olan ülkelerde (örneğin Çin, Brezilya, Güney Afrika), kamu destekli ilaç politikaları ve kademeli geri ödeme modelleri sayesinde NOAK'ların erişilebilirliği artırılmış ve orta vadede maliyet-etkili olmaları sağlanmıştır (Yang vd., 2021). Bu uygulamalar, Türkiye gibi ülkeler için yol gösterici niteliktedir.

Türkiye'de Varfarin, uzun süredir Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) kapsamında ödenen ve yaygın olarak reçete edilen bir antikoagülandır. NOAK'lar ise Türkiye'de yaklaşık 2013 yılından bu yana kullanıma sunulmuş olup, Apiksaban, Dabigatran, Rivaroksaban ve Edoxaban gibi ilaçlar hekimler tarafından giderek daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Ancak geri ödeme sistemindeki kısıtlamalar, hekim reçetelerine yönelik kontrol mekanizmaları ve yüksek hasta katkı payları nedeniyle bu ilaçları hala sınırlı düzeyde kullanılmaktadır. NOAK kullanımı Türkiye'de yıllar içinde artış göstermiş olmakla birlikte, 2020 yılı itibarıyla AF tanısı almış hastaların yaklaşık %30–35'ine NOAK reçetelenmektedir (Topçuoğlu vd., 2020). Oysa bu oran, Avrupa ülkelerinde genellikle %70–80 düzeyindedir (Kakkar vd., 2013). Bu fark, Türkiye'deki hastaların önemli bir kısmının hâlen Varfarin tedavisine yönlendirildiğini ve buna bağlı olarak INR takibi, doz ayarlama zorlukları ve ilaç etkileşimleri gibi risklere maruz kaldığını göstermektedir.

(Demir vd., 2020). Acar ve arkadaşları (2020)'nın Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği Uzman Görüşü çerçevesinde sunduğu değerlendirme, Türkiye'de yeni NOAK'ların klinik etkinliğinin kabul görmesine rağmen, geri ödeme politikaları nedeniyle kullanım alanlarının sınırlı kaldığını ortaya koymaktadır. Sağlık kurulu raporu zorunluluğu ve üç farklı uzman hekimin onayı gibi prosedürler, özellikle mobilizasyonu sınırlı ya da kırsalda yaşayan hastalar için ciddi erişim engelleri oluşturmaktadır (Acar vd., 2020). SUT'a göre, NOAK'ların SGK tarafından geri ödenebilmesi için öncelikle hastanın belirli süre Varfarin kullanması ve bu sürede INR değerlerinin genel olarak terapötik aralıkta tutulamaması gerekmektedir. Bu durum, özellikle COVID-19 pandemisi sürecinde, hasta güvenliği açısından daha da önem kazanmıştır. Bu bağlamda, Varfarin ön koşulunun kaldırılması, sağlık kurulu raporu süreçlerinin sadeleştirilmesi ve nöroloji uzmanlarının DVT/PE tablolarında da NOAK reçete edebilmesi önerilmektedir. Ayrıca, ilaç seçiminde maliyet-etkililik değerlendirmelerinin klinik karar süreçlerine entegre edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. (Acar vd., 2020; Altay vd., 2017).

Bu çalışmada Türkiye'ye özgü maliyet-etkililik verileri yer almamakla birlikte, uluslararası literatürden elde edilen bulgular Türkiye sağlık sistemi bağlamında anlamlı çıkarımlar yapılmasına olanak tanımaktadır.

NOAK'ların maliyet-etkililiği ülkeler arası sağlık sistemlerinin finansal kapasitesi, geri ödeme yapıları ve WTP eşik değerleri gibi faktörlerden doğrudan etkilenmektedir. Klinik rehberlerin yanı sıra geri ödeme politikalarının da kanıta dayalı sağlık ekonomisi verileri ile güncellenmesi hem kaynakların verimli kullanımı hem de sağlık hizmetlerinde eşitlik açısından kritik önemdedir. Bu çalışmanın sunduğu karşılaştırmalı bulgular, Türkiye için politika geliştiricilere somut ve uygulanabilir bir yol haritası sunma potansiyeline sahiptir. Sonuç olarak, NOAK'ların Türkiye'de daha yaygın ve etkili biçimde kullanılabilmesi yalnızca farmakoeconomik değerlendirmelerle değil, bu verilerin yansıdığı uygulama politikaları ve geri ödeme düzenlemeleriyle mümkündür. Erişim kısıtlarını azaltmaya yönelik yapılacak yapısal düzenlemeler hem hasta sağlığı hem de sağlık sisteminin sürdürülebilirliği açısından önem arz etmektedir.

Bu çalışma, NOAK'ların birçok gelişmiş ülkede maliyet-etkili bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, Türkiye açısından politika belirleme sürecine önemli katkılar sunmaktadır. Ancak Türkiye'de WTP, yüksek gelirli ülkelere kıyasla daha düşük düzeyde tanımlanmaktadır. Bu durum, maliyet-etkililik değerlendirmelerinde aynı klinik etkinlik

düzeyine rağmen farklı sonuçlara ulaşılmasına yol açabilir. Dolayısıyla, NOAK'ların Türkiye bağlamında yaygın kullanımına ilişkin kararların, yerel ekonomik koşullar ve bütçe etkisi göz önünde bulundurularak yeniden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada ortaya konan uluslararası bulgular, AF tanısı konulmuş hastalarda NOAK'ların klinik ve ekonomik açıdan ciddi avantajlar sunduğunu; ancak ülke bağlamına göre bu avantajların sistemsal faydaya dönüşebilmesi için uygun sağlık politikalarının geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir. Türkiye gibi sağlık harcamalarının kamu bütçesi üzerindeki etkisinin sınırlı tutulmaya çalışıldığı ülkelerde, maliyet-etkililik verilerinin karar süreçlerine entegrasyonu kritik öneme sahiptir. Bu kapsamda aşağıda önerilen stratejiler, karar vericilere hem kısa hem uzun vadeli bir yol haritası sunmayı amaçlamaktadır. Klinik rehberlere farmakoeconomik veri entegrasyonu: Ulusal kardiyoloji ve hematoloji kılavuzlarına maliyet-etkililik açısından değerlendirilmiş öneriler eklenebilir. Ülkeye özgü HTA modelleri geliştirilmeli. Türkiye'ye ait WTP, ICER ve QALY verileri oluşturulmalı, SGK bu modelleri ödeme kararlarında aktif olarak kullanılmalıdır. Sonuç Olarak bu öneriler, yalnızca NOAK'ların daha erişilebilir hale gelmesini değil, aynı zamanda Türkiye'deki antikoagülan tedavi pratiğinin klinik etkinlik, hasta güvenliği ve sistem verimliliği temelinde yeniden yapılandırılmasını amaçlamaktadır. Meta-analiz bulgularının Türkiye sağlık sistemi bağlamında etkili biçimde kullanılması, sağlıkta akılcı harcama, yaşam kalitesinin artırılması ve komplikasyonların azaltılması açısından yüksek potansiyel taşımaktadır. NOAK'ların kısa vadede yüksek maliyetli görünse de uzun vadeli sağlık çıktıları ve dolaylı maliyet kazanımları dikkate alındığında, Türkiye sağlık sistemine entegre edilmesi hem hasta hem sistem düzeyinde önemli kazanımlar yaratma potansiyeline sahiptir.

Türkiye özelinde NOAK'ların maliyet-etkililiğini değerlendiren ulusal çalışmaların sınırlı kalması veya hiç bulunmaması, bu alandaki önemli bir bilgi boşluğuna işaret etmektedir. Bu eksiklik, özellikle sağlık politikalarının bilimsel kanıta dayalı biçimde oluşturulması ve kaynakların etkin kullanımı açısından önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır. Bu bağlamda, sunulan çalışma, uluslararası literatürdeki verilerin sistematik biçimde analiz edilmesi yoluyla Türkiye'deki karar vericilere dolaylı da olsa yol gösterme potansiyeline sahiptir. Ulusal verilerin yokluğunda, bu tür kapsamlı meta-analizler, politika geliştirme süreçlerinde önemli bir başvuru kaynağı olma özelliği taşımakta ve literatüre anlamlı bir katkı sunabilmektedir. Bu politikalar doğrultusunda,

Çalışmada sunulan karşılaştırmalı maliyet-etkililik analizleri, Türkiye'nin sağlık sistemine uyarlanabilir politikalar geliştirilmesi açısından önemli bir bilimsel dayanak oluştırmakta ve politika yapıcılar için gerçekçi bir yol haritası sunma potansiyeline sahiptir.



KAYNAKÇA

- Acar, B., Akpınar, Ç. K., Alioglu, Z., Arlier, Z., Arsava, E. M., Aytaç, E., Baş, D.F., Baydemir, R., Çabalar, M., Çevik, M.U., Eren, A., Giray, S., Güngör, L., Gürkaş, E., Kayım Yıldız, Ö., Kozak, H.H., Midi, İ., Milanlıoğlu, A., Nazlıel, B., ... Yürekli, V.A. (2020). İnme klinik pratiğinde NOAK kullanımı: Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği uzman görüşü. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi*, 26(3), 190–235. <https://doi.org/10.5505/tbdhd.2020.26213>
- Adams, M. E., McCall, N. T., Gray, D. T., Orza, M. J. ve Chalmers, T. C. (1992). Economic analysis in randomized control trials. *Medical Care*, 30(3), 231–243. <https://doi.org/10.1097/00005650-199203000-00005>
- Adarkwah, C. C., van Gils, P. F., Hiligsmann, M. ve Evers, S. M. (2016). Risk of bias in model-based economic evaluations: The ECOBIAS checklist. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16(4), 513–523. <https://doi.org/10.1586/14737167.2015.1103185>
- Ahmad, Y. ve Lip, G. Y. (2012). Stroke prevention in atrial fibrillation: Where are we now? *Clinical Medicine Insights: Cardiology*, 6, 57–70. <https://doi.org/10.4137/CMC.S8976>
- Alalwan, A. A., Voils, S. A., ve Hartzema, A. G. (2017). Trends in utilization of warfarin and direct oral anticoagulants in older adult patients with atrial fibrillation. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 74(16), 1237–1244. <https://doi.org/10.2146/ajhp160728>
- Altay, S., Demir, A. U. ve Gürsoy, H. T. (2017). Sağlık politikalarında NOAK kullanımı ve geri ödeme sorunları. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 45(6), 513-520.
- Albertsen, I., Rasmussen, L., Overvad, T., Graungaard, T., Larsen, T. ve Lip, G. (2013). Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin. *Stroke*, 44(5), 1329–1336. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.000883>
- Anderson, R. (2010). Systematic reviews of economic evaluations: Utility or futility? *Health Economics*, 19(3), 350–364. <https://doi.org/10.1002/hec.1486>
- Ansell, J., Hirsh, J., Poller, L., Bussey, H., Jacobson, A., ve Hylek, E. (2004). The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 126(3), 204S–233S.
- Aras, D., Birgül, E., Görenek, B., Gürkaş, E., Özdemir, A., Topçuoğlu, M., Yavuz, E. ve Zoghi, M. (2022). Understanding the burden of atrial fibrillation and importance of screening: A global perspective and recommendations for Turkey. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 26(9), 673–684. <https://doi.org/10.5152/anatoljcardiol.2022.1689>

- Arnstein, S. R. (1977). Technology assessment: Opportunities and obstacles. *IEEE Transactions on Systems, Man, and Cybernetics*, 7(8), 571–582. <https://doi.org/10.1109/TSMC.1977.4309782>
- Aromataris, E., Stern, C., Lockwood, C., Barker, T. H., Klugar, M., Jadotte, Y., Evansd, C., Whitee, A. R., Lizarondoa, L., Stephenson, M., McArthur, A., Jordana, Z. ve Munn, Z. (2022). JBI series paper 2: tailored evidence synthesis approaches arrequired to answer diverse questions: a pragmatic evidence synthesis toolkit from JBI. *Journal of Clinical Epidemiology*, 150, 196-202.
- Atik, A., Barton, K., Azuara-Blanco, A. ve Kerr, N. M. (2021). Health economic evaluation in ophthalmology. *British Journal of Ophthalmology*, 105(5), 602–607.
- Atwa, A., Eid, M. ve Hussein, E. (2023). Healthcare effect and safety of patients with persistent non-valvular atrial fibrillation using NOAC and warfarin. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, 90(1), 1910–1914. <https://doi.org/10.21608/ejhm.2023.284761>
- Aune, D., Feng, T., Schlesinger, S., Janszky, I., Norat, T. ve Riboli, E. (2018). Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 32(5), 501–511. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2018.02.004>
- Azahar, S. N., Sulong, S., Wan Zaidi, W. A., Muhammad, N., Kamisah, Y. ve Masbah, N. (2022). Direct medical cost of stroke and the cost-effectiveness of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1078-1095. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031078>
- Bagepally, B. S., Chaikledkaew, U. ve Dilokthornsakul, P. (2022b). Meta-analysis in cost-effectiveness analysis: A methodological review. *Value in Health Regional Issues*, 29, 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.02.001>
- Bagepally, B. S., Chaikledkaew, U., Chaiyakunapruk, N., Attia, J. ve Thakkinstian, A. (2022a). Meta-analysis of economic evaluation studies: Data harmonisation and methodological issues. *BMC Health Services Research*, 22(1), 202-212.
- Bajorek, B. (2011). A review of the safety of anticoagulants in older people using the medicines management pathway: Weighing the benefits against the risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2(2), 45–58.
- Banta, D. (2009). What is technology assessment? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 25(S1), 7–9. <https://doi.org/10.1017/S0266462309090333>
- Bakioğlu, A. ve Özcan, Ş. (2022). *Meta-analiz* (2. baskı). Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
- Başaran, Ö., Doğan, V. ve Biteker, M. (2014). Atrial fibrilasyon tedavisinde yeni oral antikoagulan ilaçlar: Varfarin devri sona mı eriyor? *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*, 1(1), 51–57.

- Bauer, K. A. (2011). Recent progress in anticoagulant therapy: Oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(S1), 12–19. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04318.x>
- Begg, C. B. ve Berlin, J. A. (1988). Publication bias: A problem in interpreting medical data. *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)*, 151(3), 419–463. <https://doi.org/10.2307/2982993>
- Benjamin, E. J., Wolf, P. A., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H., Kannel, W. B., ve Levy, D. (1998). Impact of atrial fibrillation on the risk of death: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 98(10), 946–952. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.10.946>
- Bentz, B. A. (2015). Nonvitamin K antagonist oral anticoagulants in everyday practice: Stroke prevention in atrial fibrillation and treatment of venous thromboembolism. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, 27(12), 721–731.
- Bernaitis, N., Badrick, T. ve Anoopkumar-Dukie, S. (2021). Comparison of potential pharmacokinetic drug interactions in patients with atrial fibrillation and changing from warfarin to non-vitamin K oral anticoagulant therapy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 52(4), 1110–1116. <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02466-8>
- Bernell, S. (2016). *Health economics: Core concepts and essential tools*. Routledge.
- Bertram, M. Y., Lauer, J. A., De Joncheere, K., Edejer, T., Hutubessy, R., Kieny, M. P. ve Hill, S. R. (2016). Cost–effectiveness thresholds: Pros and cons. *Bulletin of the World Health Organization*, 94(12), 925–930. <https://doi.org/10.2471/BLT.15.164418>
- Birman-Deych, E., Radford, M. J., Nilasena, D. S. ve Gage, B. F. (2006). Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation. *Stroke*, 37(4), 1070–1074.
- Blommel, M. L. ve Blommel, A. L. (2011). Dabigatran etexilate: A novel oral direct thrombin inhibitor. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 68(16), 1506–1519.
- Borenstein, H., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T. ve Rothstein, H. R. (2011). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470743386>
- Bosch, N. A., Cimini, J. ve Walkey, A. J. (2018). Atrial fibrillation in the ICU. *Chest*, 154(6), 1424–1434.
- Bovio, J. A., Smith, S. M. ve Gums, J. G. (2011). Dabigatran etexilate: A novel oral thrombin inhibitor for thromboembolic disease. *Annals of Pharmacotherapy*, 45(5), 603–614.
- Briggs, A. H., Claxton, K. ve Sculpher, M. J. (2006). *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press.

- Briggs, A. H., O'Brien, B. J. ve Blackhouse, G. (2006). Thinking outside the box: Recent advances in the analysis and presentation of uncertainty in cost-effectiveness studies. *Annual Review of Public Health*, 27, 217–234. <https://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.23.100901.140534>
- Bumpus, S., Krallman, R., McMahon, C., Gupta, A., Montgomery, D., Kline-Rogers, E. ve Vaishnava, P. (2020). Insights into hospital readmission patterns of atrial fibrillation patients. *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 19(6), 545–550. <https://doi.org/10.1177/1474515120911607>
- Çalışkan, Z. (2009). Sağlık hizmetlerinde önceliklerin belirlenmesinde ekonomik değerlendirme yöntemi olarak maliyet-etkililik analizi. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi*, 14(2), 311–332.
- Carag, M. R. ve Arora, R. R. (2014). The efficacy of rivaroxaban in patients with atrial fibrillation. *American Journal of Therapeutics*, 21(5), 412–418.
- Çelik, Y. (2011). *Sağlık ekonomisi*. Siyasal Kitabevi.
- Cervantes, C., Martí-Almor, J., Cabeza, A., Bowrin, K., Moix, A., Gironès, M., Gasche, D., Millier, A., Tardu, J., Toumi, M. ve Brière, J. (2022). Real-world cost-effectiveness analysis of NOACs versus VKA for stroke prevention in Spain. *Plos One*, 17(4), 1-18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266658>
- Chan, Y., Chao, T., Lee, H., Chen, S., Li, P., Liu, J., Wu, L., Chang, S., Yeh, Y., Kuo, C., See, L. ve Lip, G. (2021). Clinical outcomes in atrial fibrillation patients with a history of cancer treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke*, 52(10), 3132–3141. <https://doi.org/10.1161/Strokeaha.120.0334>
- Chletsos, M. ve Saiti, A. (2019). *Strategic management and economics in health care*. Springer.
- Choi, J. H., Kim, W., Kim, Y. T., Cho, J., Shin, S. Y., Kim, C. ve Kim, J. B. (2022). Cost-effectiveness of direct oral anticoagulant vs. warfarin among atrial fibrillation patients with intermediate stroke risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 1-7. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.849474>
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R.F., Kim, Y.H. McNulty, J.H., Zheng, Z.J. Forouzanfar, M.H., Naghavi, M., Mensah, G.A. Ezzati, M. ve Murray, C. J. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: A Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*, 129(8), 837–847. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.113.005119>
- Chugh, Y., De Francesco, M. ve Prinja, S. (2021). Systematic literature review of guidelines on budget impact analysis for health technology assessment. *Applied Health Economics and Health Policy*, 19(6), 825–838.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P.A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B.S., Darius, H., Coyner, C.D., ... RE-LY Steering Committee and Investigators (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with

atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., Pogue, J., Reilly, P. A., Themeles, E., Varrone, J., Wang, S., Alings, M., Xavier, D., Zhu, J., Diaz, R., Lewis, B. S., Darius, H., Diener, H.-C., Joyner, C. D., ... Wallentin, L. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1139–1151. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905561>

Connolly, S. J., Pogue, J., Eikelboom, J., Flaker, G., Commerford, P., Franzosi, M. G., Jeffrey, S.H. ve Yusuf, S. (2008). Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation*, 118(20), 2029–2037. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.750000>

Costin, J., Ansell, J., Bakhru, S., Laulicht, B. ve Steiner, S. (2015). The new oral anticoagulants: Clinical use and reversal agent development. *ISBT Science Series*, 10(S1), 324–331. <https://doi.org/10.1111/voxs.12160>

Cowper, P. A., Anstrom, K. J., Sheng, S., Lopes, R. D. ve Peterson, E. D. (2017). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: outcomes and cost-effectiveness. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(5), 567–578. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.062>

Crespo, C., Monleon, A., Díaz, W. ve Ríos, M. (2014). Comparative efficiency research (COMER): Meta-analysis of cost-effectiveness studies. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-139>

Crippa, L., Falanga, A., Finazzi, G., Marongiu, F., Palareti, G., Poli, D., Testa, S., Tiraferri, E., Tosi, A., Tripodi, A. ve Manotti, C. (2011). Questions and answers on the use of dabigatran and perspectives on the use of other new oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Thrombosis and Haemostasis*, 106(5), 868–876. <https://doi.org/10.1160/TH11-05-0358>

Culyer, A. J. (2005). *The dictionary of health economics*. Edward Elgar Publishing.

Da Silva, R. M. F. L. (2014). Novel oral anticoagulants in non-valvular atrial fibrillation. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 12(1), 3–8. <https://doi.org/10.2174/187152571201141201091848>

Deitelzweig, S., Amin, A., Jing, Y., Makenbaeva, D., Wiederkehr, D., Lin, J. Ve Graham, J. (2013). Medical costs in the US of clinical events associated with oral anticoagulant (OAC) use compared to warfarin among non-valvular atrial fibrillation patients ≥ 75 and < 75 years of age, based on the ARISTOTLE, RE-LY, and ROCKET-AF trials. *Journal of Medical Economics*, 16(9), 1163–1168. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.826664>

Demir, N., Yucelen, S. Y., Cetin, E. G., Kalkan, K. E., Ozturkmen, Y. A., Demir, E., Çalim, A., Borlu, F. ve Altuntaş, Y. (2020). Determining INR awareness of the patients

- who use warfarin and rates of achieving the target dosage. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*, 54(3), 357-63. <https://doi.org/10.14744/SEMB.2019.76993>
- DeWald, T. A. ve Becker, R. C. (2014). The pharmacology of novel oral anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 37(2), 217–233.
- Dickersin, K., Min, Y. L., ve Meinert, C. L. (1992). Factors influencing publication of research results: Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*, 267(3), 374–378. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480030052036>
- Detsky, A. S., ve Naglie, I. G. (1990). A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Annals of Internal Medicine*, 113(2), 147–154. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-2-147>
- Dinçer, S. (2023). *Eğitim bilimlerinde uygulamalı meta analiz* (5. baskı). Pegem Akademi.
- Dogliotti, A., Paolasso, E. ve Giugliano, R. P. (2013). Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: A meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs. warfarin. *Clinical Cardiology*, 36(2), 61–67. <https://doi.org/10.1002/clc.22080>
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L. ve Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. (4. Baskı). Oxford University Press.
- Dyken, M. L. (1998). Antiplatelet agents and stroke prevention. *Seminars in Neurology*, 18(4), 441–450. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040863>
- Dzeshka, M. S. ve Lip, G. Y. (2015). Edoxaban for reducing the risk of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(17), 2661–2678.
- Easterbrook, P. J., Berlin, J. A., Gopalan, R. ve Matthews, D. R. (1991). Publication bias in clinical research. *The Lancet*, 337(8746), 867–872. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(91\)90201-Y](https://doi.org/10.1016/0140-6736(91)90201-Y)
- Eckman, M. H. (2016). Decision-making about the use of non-vitamin K oral anticoagulant therapies for patients with atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 41(2), 234–240.
- Egger, M. ve Davey Smith, G. (1995). Misleading meta-analysis. Lessons from “an effective, safe, simple” intervention that wasn’t. *BMJ*, 310(6982), 752–754. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6982.752>
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M. ve Minder, C. (1997). Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 315(7109), 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>
- Erlich, D. R. (2012). Rivaroxaban (Xarelto) for prevention of thromboembolic events. *American Family Physician*, 86(8), 768–770.

- Evers, S., Goossens, M., de Vet, H., van Tulder, M. ve Ament, A. (2005). Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: Consensus on Health Economic Criteria. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 21(2), 240–245. <https://doi.org/10.1017/S0266462305050324>
- Faleiros, D. R., Álvares, J., Almeida, A. M., De Araújo, V. E., Andrade, E. I. G., Godman, B. B., Acurcio, F. A. ve Guerra Junior, A. A. (2016). Budget impact analysis of medicines: Updated systematic review and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 16(2), 257–266. <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1159958>
- Ferland, G. (2012). The discovery of vitamin K and its clinical applications. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(3), 213–218. <https://doi.org/10.1159/000343108>
- Freeman, J. V., Zhu, R. P., Owens, D. K., Garber, A. M., Hutton, D. W., Go, A. S., Wang, P. J. ve Turakhia, M. P. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 154(1), 1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00289>
- Friberg, L., ve Bergfeldt, L. (2013). Atrial fibrillation prevalence revisited. *Journal of Internal Medicine*, 274(5), 461–468. <https://doi.org/10.1111/joim.12114>
- Fuster, V., Rydén, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J.-Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., Wann, S., Smith, S. C., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., ... Zamorano, J. L. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the european society of cardiology committee for practice guidelines (writing committee to revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation): developed in collaboration with the european heart rhythm association and the heart rhythm society. *Circulation*, 114(7), 257–354. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.177292>
- Gallego, P., Roldán, V. Ve Lip, G. Y. (2014). Novel oral anticoagulants in cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 19(1), 34–44. <https://doi.org/10.1177/1074248413501392>
- Gebuis, E. P., Rosendaal, F. R., van Meegen, E., ve van der Meer, F. J. (2010). Vitamin K1 supplementation to improve the stability of anticoagulation therapy with vitamin K antagonists: a dose-finding study. *haematologica*, 96(4), 583.
- Ghabri, S. ve Mauskopf, J. (2018). The use of budget impact analysis in the economic evaluation of new medicines in Australia, England, France and the United States: Relationship to cost-effectiveness analysis and methodological challenges. *The European Journal of Health Economics*, 19(2), 173–175. <https://doi.org/10.1007/s10198-017-0933-3>
- Gibson, C. M. ve Finks, S. W. (2017). Edoxaban: How does the newest agent fit into the DOAC landscape? *The American Journal of Medicine*, 130(8), 900–906. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.02.048>

- Giugliano, R. P., Ruff, C. T., Braunwald, E., Murphy, S. A., Wiviott, S. D., Halperin, J. L., Waldo, A. L., Ezekowitz, M. D., Weitz, J. I., Špinar, J., Ruzyllo, W., Ruda, M., Koretsune, Y., Betcher, J., Shi, M., Grip, L. T., Patel, S. P., Patel, I., Hanyok, J. J., ... Antman, E. M. (2013). Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 369(22), 2093–2104. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1310907>
- Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B. ve Weinstein, M. C. (1996). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press.
- Goodman, C. S. (1998). Healthcare technology assessment: Methods, framework, and role in policy making. *American Journal of Managed Care*, 4, 200–214.
- Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J. V., Lopes, R. D., Hylek, E. M., Hanna, M., Al-Khalidi, H. R., Ansell, J., Atar, D., Avezum, A., Bahit, M. C., Diaz, R., Easton, J. D., Ezekowitz, J. A., Flaker, G., Garcia, D., Gernaldes, M., Gersh, B. J., Golitsyn, S., ... Wallentin, L. (2011). Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(11), 981–992. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1107039>
- Guo, Y., Tian, Y., Wang, H., Si, Q., Wang, Y. ve Lip, G. Y. (2015). Prevalence, incidence, and lifetime risk of atrial fibrillation in China: New insights into the global burden of atrial fibrillation. *Chest*, 147(1), 109–119. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0321>
- Gupta, N., Verma, R., Dhiman, R. K., Rajsekhar, K. ve Prinja, S. (2020). Cost-effectiveness analysis and decision modelling: A tutorial for clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 10(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.11.001>
- Gutierrez, C. ve Blanchard, D. G. (2016). Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. *American Family Physician*, 94(6), 442–452.
- Hanley, C. M. ve Kowey, P. R. (2015). Are the novel anticoagulants better than warfarin for patients with atrial fibrillation? *Journal of Thoracic Disease*, 7(2), 165–171.
- Hanslik, T. ve Prinseau, J. (2004). The use of vitamin K in patients on anticoagulant therapy: A practical guide. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 4(1), 43–55. <https://doi.org/10.2165/00129784-200404010-00005>
- Hanvoravongchai, P. (2008). Health system and equity perspectives in health technology assessment. *Health Systems and Policy Research*, 91(2), 74–S87.
- Harburger, J. M. ve Aronow, W. S. (2012). Newer anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation. *Drugs*, 5(5), 469–480.
- Harrington, A., Armstrong, E., Nolan, P. ve Malone, D. (2013). Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*, 44(6), 1676–1681. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000402>

- Hart, R. G. Ve Halperin, J. L. (1999). Atrial fibrillation and thromboembolism: A decade of progress in stroke prevention. *Annals of Internal Medicine*, 131(9), 688–695. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-9-199911020-00009>
- Heeringa, J., van der Kuip, D. A., Hofman, A., Kors, J. A., van Herpen, G., Stricker, B. H. C., Stijnen, T., Lip, G. Y. H. ve Witteman, J. C. M. (2006). Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: The Rotterdam study. *European Heart Journal*, 27(8), 949–953. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi825>
- Heestermans, M., Poenou, G., Hamzeh-Cognasse, H., Cognasse, F., ve Bertoletti, L. (2022). Anticoagulants: a short history, their mechanism of action, pharmacology, and indications. *Cells*, 11(20), 3214.
- Heidbuchel, H., Verhamme, P., Alings, M., Antz, M., Hacke, W., Oldgren, J., Sinnaeve, P., Camm, A.J. ve Kirchhof, P. (2013). European Heart Rhythm Association practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 15(5), 625–651. <https://doi.org/10.1093/europace/eut083>
- Hendriks, T., Sundqvist, M., Sandström, H., Sahlin, C., Rohani, M., Al-Khalili, F., Hörnsten, R., Blomberg, A., Wester, P., Rosenqvist, M ve Franklin, K. A. (2017). Atrial fibrillation among patients under investigation for suspected obstructive sleep apnea. *Plos One*, 12(2), e0171575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171575>
- Hersi, A. S., Osenenko, K. M., Kherraf, S. A., Aziz, A. A. ve Sambrook, R. J. (2019). Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, 39(4), 265–278. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.265>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J. ve Welch, V. A. (Eds.). (2022). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Miranda, C., Tianjing Li, M., Page, M. J. Ve Welch, V. A. (Eds.). (2019). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. The Cochrane Collaboration.
- Higgins, J., Thompson, S., Deeks, J. ve Altman, D. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Hijazi, W., Vandenberg, B., Rennert-May, E., Quinn, A., Sumner, G. ve Chew, D. S. (2023). Economic evaluation in cardiac electrophysiology: Determining the value of emerging technologies. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1142429. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1142429>
- Hirsh, J., Dalen, J. E., Anderson, D. R., Poller, L., Bussey, H., Ansell, J. ve Deykin, D. (2001). Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 119(1), 8–21. https://doi.org/10.1378/chest.119.1_suppl.8S

- Ho, K., Hove, M., ve Leng, G. (2020). Trends in anticoagulant prescribing: A review of local policies in English primary care. *BMC Health Services Research*, 20(1), 279. <https://doi.org/10.1186/s12913-020-5058-1>
- Hohenauer, E., Stoop, R., Clarys, P., Clijsen, R., Deliens, T. ve Taeymans, J. (2018). The effect of pre-exercise cooling on performance characteristics: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Medicine*, 9(3), 117–141.
- Hohnloser, S., Fudim, M., Alexander, J., Wojdyla, D., Ezekowitz, J., Hanna, M., Atar, D., Hijazi, Z., Bahit, C., Al-Khatib, S. M. Lopez-Sendon, J. L., Wallentin, L., Granger, C. B. ve Lópes, R. D. (2019). Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and extremes in body weight. *Circulation*, 139(20), 2292–2300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037955>
- Holbrook, A., Schulman, S., Witt, D. M., Vandvik, P. O., Fish, J., Kovacs, M. J., Svensson, P. J., Veenstra, D. L., Crowther, M. ve Guyatt, G. H. (2012). Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 141(2), 152–184. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2295>
- Hu, M. M., Wang, J., Chien, K. L., Su, C. L., Lin, S. Y., Wu, F. L. L., ve Lin, Z. F. (2017). Factors driving the use of warfarin and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Journal of the Formosan Medical Association*, 116(4), 276-286.
- Hudock, N., Hughes, H., Shaheen, N., Ramadan, A., Parikh, K., Anamika, F., ve Jain, R. (2024). Wearable health monitoring: Wave of the future or waste of time? *Global Cardiology Science and Practice*, 2024(3). <https://doi.org/10.21542/gcsp.2024.21>
- Huffman, G. B. (1999). Stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *American Family Physician*, 60(7), 2130.
- Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., Caulley, L., Chaiyakunapruk, N., Greenberg, D., Loder, E., Mauskopf, J., Mullins, C. D., Petrou, S., Pwu, R. ve Staniszevska, S. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) explanation and elaboration: A report of the ISPOR CHEERS II good practices task force. *Value in Health*, 25(1), 10–31. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.10.008>
- Hwang, H. J., Sohn, I. S., Jin, E. S. ve Bae, Y. J. (2023). Adherence and clinical outcomes for twice-daily versus once-daily dosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: Is dosing frequency important?. *PLoS One*, 18(3), 1-13.
- Hylek, E. M., Go, A. S., Chang, Y., Jensvold, N. G., Henault, L. E., Selby, J. V. ve Singer, D. E. (2003). Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 349(11), 1019–1026. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022913>

- Işık, F., İnci, Ü. ve Akyüz, A. (2012). Dabigatran kullanımı sonrası yüksek INR ve aPTT'ye bağlı ciddi üriner kanama: Olgu sunumu. *Hemoglobin*, 36(4), 374–378.
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M. ve Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), 104–132. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.011>
- Jia, X., Zhao, Y., Zhang, W., Du, S. ve Kang, J. (2022). Efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 385. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03652-9>
- Johnsen, S., Dalby, L., Täckström, T., Olsen, J. ve Fraschke, A. (2017). Cost of illness of atrial fibrillation: A nationwide study of societal impact. *BMC Health Services Research*, 17(1), 714. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2652-y>
- Kakkar, A. J., Mueller, I., Bassand, J. P., Fitzmaurice, D. A., Goldhaber, S. Z., Goto, S., Haas, S., Hacke, W., Lip, G. Y. H., Mantovani, L. G., Turpie, A. G. G., Eickels, M., Misselwitz, F., Rushton-Smith, S., Kayani, G., Wilkinson, P., Verheugt, F. W. A. ve GARFIELD Registry Investigators. (2013). Risk profiles and antithrombotic treatment of patients newly diagnosed with atrial fibrillation at risk of stroke: Perspectives from the international GARFIELD registry. *Plos One*, 8(5), e63479. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063479>
- Kamdem, A. F., Nerich, V., Auber, F., Jantchou, P., Ecarot, F. ve Woronoff-Lemsi, M. C. (2015). Quality assessment of economic evaluation studies in pediatric surgery: A systematic review. *Journal of Pediatric Surgery*, 50(4), 659–687.
- Kang, F., Su, L., Fan, S., Lv, L. ve Luo, B. (2023). Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients (≥ 80 years of age) with atrial fibrillation: Systematic review and meta-analysis. *Internal Medicine Journal*, 53(9), 1524–1532. <https://doi.org/10.1111/imj.16101>
- Kansal, A. R., Sorensen, S. V., Gani, R., Robinson, P., Pan, F., Plumb, J. M., ... Lip, G. Y. H. (2012). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian analysis. *Thrombosis and Haemostasis*, 107(5), 907–919. <https://doi.org/10.1160/TH11-11-0781>
- Kapoor, J. R. (2013). Dabigatran and acute coronary syndromes. *American Journal of Cardiology*, 111(10), 1539.
- Karacaglar, E., Atar, I., Yetis, B., Corut, H., Ersoy, B., Yilmaz, K., Ozin, B. ve Muderrisoglu, H. (2012). The frequency of embolic risk factors and adequacy of anti-embolic treatment in patients with atrial fibrillation: A single tertiary center experience. *Anatolian Journal of Cardiology*, 12(5), 384–391. <https://doi.org/10.5152/akd.2012.123>

- Karekar, S. ve Shetty, Y. (2021). Assessment of the quality and trend of reporting of health economic evaluation research in India. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21(4), 595–599.
- Kılıçkap, M. (2018). Meta-analizleri nasıl yorumlayalım: Türkiye’de kardiyovasküler risk faktörlerine yönelik yapılan meta-analizlerin metodolojik açıdan değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 71(2), 111–120.
- Kim, D. D., Silver, M. C., Kunst, N., Cohen, J. T., Ollendorf, D. A. ve Neumann, P. J. (2020). Perspective and costing in cost-effectiveness analysis, 1974–2018. *Pharmacoeconomics*, 38(10), 1135–1145. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00934-8>
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Putte, B. V., Vardas, P. ve ESC Scientific Document Group. (2016). 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), 2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kleintjens, J., Li, X., Simoons, M., van Hout, B., De Caterina, R. ve Crijns, H. (2013). Cost-effectiveness of dabigatran in the Netherlands for patients with atrial fibrillation. *Netherlands Heart Journal*, 21(9), 449–457. <https://doi.org/10.1007/s12471-013-0441-y>
- Knapp, E. ve Watson, K. (2011). Medication management of atrial fibrillation: Emerging therapies for rhythm control and stroke prevention. *Pharmacy and Therapeutics*, 36(8), 518–527.
- Kossaiy, A. (2019). Vernakalant in atrial fibrillation: A relatively new weapon in the armamentarium against an old enemy. *Drug Target Insights*, 13, 117739281986111. <https://doi.org/10.33393/dti.2019.1418>
- Kotecha, D., Ahmed, A., Calvert, M., Lencioni, M., Terwee, C. ve Lane, D. (2016). Patient-reported outcomes for quality of life assessment in atrial fibrillation: A systematic review of measurement properties. *Plos One*, 11(11), e0165790. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165790>
- Kourlaba, G., Maniadakis, N. ve Andrikopoulos, G. (2014). Cost-effectiveness of apixaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Greece. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 6, 27–36. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S53176>
- Kowalski, M., Shah, R., Akhrass, P. ve Parikh, V. (2021). Economics and laboratory efficiency of atrial fibrillation ablation. *Current Opinion in Cardiology*, 37(1), 22–29. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000932>
- Krejczy, M., Harenberg, J., Marx, S., Wehling, M. ve Lip, G. Y. H. (2015). Cost-effectiveness of edoxaban in Germany for stroke prevention in atrial fibrillation. *Clinical Research in Cardiology*, 104(7), 605–615. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0834-5>

- Kreutz, R. (2014). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban: An oral, direct factor Xa inhibitor. *Current Clinical Pharmacology*, 9(1), 75–83.
- Kwon, S., Lee, S., Choi, E., Lee, E., Jung, J., Han, K., Cha, M., Oh, S. ve Lip, G. Y. H. (2021). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and prior gastrointestinal bleeding. *Stroke*, 52(2), 511–520. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.0307>
- Laäs, D. J. ve Naidoo, M. (2018a). An evaluation of warfarin use at an urban district-level hospital in KwaZulu-Natal Province, South Africa. *South African Medical Journal*, 108(12), 1046–1050.
- Laäs, D. J. ve Naidoo, M. (2018b). Oral anticoagulants and atrial fibrillation: A South African perspective. *South African Medical Journal*, 108(8), 666–670.
- Lanitis, T., Cotté, F. E., Gaudin, A. F., Kachaner, I., Kongnakorn, T. ve Durand-Zaleski, I. (2014). Stroke prevention in atrial fibrillation in France: cost-effectiveness of new oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and edoxaban. *Journal of Medical Economics*, 17(8), 587–596. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.923891>
- Laslo, C., Stoian, A., Socea, B., Păduraru, D., Bodean, O., Socea, L., Neagu, T. P., Stanescu, A. M. A., Marcu, D. ve Diaconu, C. C. (2018). New oral anticoagulants and their reversal agents. *Journal of Mind and Medical Sciences*, 5(2), 195–201. <https://doi.org/10.22543/7674.52.p195201>
- Lau, J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Schmid, C. H. ve Olkin, I. (2006). The case of the misleading funnel plot. *BMJ*, 333(7568), 597–600. <https://doi.org/10.1136/bmj.333.7568.597>
- Lee, R. H. (2022). *Economics healthcare managers*. (4. Baskı) Health Administration Press
- Lee, S., Anglade, M. W., Meng, J. ve Huang, X. (2012). Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*, 43(12), 3018–3024. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.663559>
- Legrand, M., Mateo, J., Aribaud, A., Ginisty, S., Eftekhari, P., Huy, P. T. B., Drouet, L. ve Payen, D. (2011). The use of dabigatran in elderly patients. *Archives of Internal Medicine*, 171(14), 1285–1286.
- Li, X., Tse, V. C., Lau, W. C., Cheung, B. M., Lip, G. Y., Wong, I. C. ve Chan, E. W. (2016). Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation: A real-life and modelling analyses. *Plos One*, 11(6), e0157129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157129>
- Light, R. J., ve Pillemer, D. B. (1984). *Summing up: The science of reviewing research*. Harvard University Press.

- Lin, H. J., Wolf, P. A., Kelly-Hayes, M., Beiser, A. S., Kase, C. S., Benjamin, E. J. Ve D'Agostina, R. B. (1996). Stroke severity in atrial fibrillation: The Framingham Study. *Stroke*, 27(10), 1760–1764. <https://doi.org/10.1161/01.STR.27.10.1760>
- Lin, L. ve Chu, H. (2018). Quantifying publication bias in meta-analysis. *Biometrics*, 74(3), 785–794. <https://doi.org/10.1111/biom.12817>
- Liu, X., Wang, D., Tang, B. ve Lv, X. (2021). The effect of concomitant chronic kidney disease on the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Medicine*, 100(20), e25903. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000025903>
- Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Beiser, A., Wolf, P. A. ve Benjamin, E. J. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 110(9), 1042–1046. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42>
- Loo, S. Y. (2017). *Novel oral anticoagulants in the UK: Use, effectiveness, and safety in a primary care setting*. (Yayımlanmamış doktora tezi). McGill University.
- Luhnen, M., Prediger, B., Neugebauer, E. A. ve Mathes, T. (2018). Systematic reviews of economic evaluations in health technology assessment: A review of characteristics and applied methods. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 34(6), 537–546.
- MacKillop, E. ve Sheard, S. (2018). Quantifying life: Understanding the history of quality-adjusted life-years (QALYs). *Social Science & Medicine*, 211, 359–366.
- Mahfouz, R., Douglas, M. F., Obeidat, A. E., Darweesh, M., Mansour, M. M., Shah, P., Aldiabat, M., Aljabiri, Y. ve Fishman, A. (2022). Impact of atrial fibrillation on patients with inflammatory bowel disease admitted for colectomy. *Cureus*, 14(10), e27849. <https://doi.org/10.7759/cureus.27849>
- Mallick, A. K., Uddin, M. K., Ali, M. A., Kundu, P. K., Haque, S. M. E., Sarkar, M. K., Alahi, M. M. ve Amin, M. P. (2018). Study of outcome of ischemic stroke patient with atrial fibrillation. *TAJ Journal of Teachers Association*, 28(2), 1–6. <https://doi.org/10.3329/taj.v28i2.39072>
- Mannucci, P. M. ve Franchini, M. (2011). Old and new anticoagulant drugs: A minireview. *Annals of Medicine*, 43(2), 116–123. <https://doi.org/10.3109/07853890.2010.539250>
- Mason, G., Millington, S. ve Kee, Y. (2015). A review of novel oral anticoagulants in the prevention of stroke for non-valvular atrial fibrillation. *British Journal of Neuroscience Nursing*, 11(6), 279–285. <https://doi.org/10.12968/bjnn.2015.11.6.279>
- Mauskopf, J. ve Earnshaw, S. (2016). A methodological review of US budget-impact models for new drugs. *Pharmacoeconomics*, 34(11), 1111–1131. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0426-8>

- McCormack, P. L. (2015). Edoxaban: A review in nonvalvular atrial fibrillation. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 15(5), 351–361. <https://doi.org/10.1007/s40256-015-0148-x>
- McPake, B., Normand, C. ve Smith, S. (2013). *Health economics: An international perspective* (3. Baskı). Routledge.
- Mekaj, A., Mekaj, Y., Duci, S. ve Miftari, E. (2015). New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 967–977. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S84210>
- Mendoza, J. A., Silva, F. A. ve Rangel, L. M. (2019). Cost-effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation from adverse events perspective. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(2), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.011>
- Merli, G. J. (2005). Prevention of thrombosis with warfarin, aspirin, and mechanical methods. *Clinical Cornerstone*, 7(4), 49–56. [https://doi.org/10.1016/S1098-3597\(05\)80010-0](https://doi.org/10.1016/S1098-3597(05)80010-0)
- Mitropoulou, C., Fragoulakis, V., Bozina, N., Vozikis, A., Supe, S., Bozina, T., Poljakovic, Z., van Schaik, R. H. ve Patrinos, G. P. (2015). (2015). Economic evaluation of pharmacogenomic-guided warfarin treatment for elderly Croatian atrial fibrillation patients with ischemic stroke. *Pharmacogenomics*, 16(2), 137–148. <https://doi.org/10.2217/pgs.14.167>
- Mrazek, M. F. ve Mossialos, E. (2003). Methods for monitoring and evaluating process and outcomes. Dukes, M. N. G., Haaijer-Ruskamp, F. M., de Joncheere, C. P., ve A. H. Rietveld (Ed.), *Drugs and money: Prices, affordability and cost containment* içinde (1. Baskı, ss. 77–92). IOS Press.
- Moualla, H., ve Garcia, D. (2011). Vitamin K antagonists—current concepts and challenges. *Thrombosis research*, 128(3), 210–215.
- Muennig, P. ve Bounthavong, M. (2016). *Cost-effectiveness analysis in health: A practical approach* (2. Baskı). John Wiley & Sons.
- Muennig, P. ve Bounthavong, M. (2021). *Cost-effectiveness analysis in health: A practical approach* (3. Baskı). Jossey-Bass.
- Munger, T., Wu, L. ve Shen, W. (2014). Atrial fibrillation. *Journal of Biomedical Research*, 28(1), 1–7. <https://doi.org/10.7555/JBR.28.20130191>
- Naser, N., Dilić, M., Durak, A., Kulić, M., Pepić, E., Smajić, E. ve Kušljugić, Z. (2017). The impact of risk factors and comorbidities on the incidence of atrial fibrillation. *Materia Socio-Medica*, 29(4), 231–236. <https://doi.org/10.5455/msm.2017.29.231-236>

- Neumann, I., Schünemann, H. J., Bero, L., Cooke, G., Magrini, N. ve Moja, L. (2021). Global access to affordable direct oral anticoagulants. *Bulletin of the World Health Organization*, 99(9), 653.
- Neumann, P. J., Cohen, J. T. ve Weinstein, M. C. (2014). Updating cost-effectiveness—The curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *New England Journal of Medicine*, 371(9), 796–797. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1405158>
- Neumann, P. J., Sanders, G. D., Russell, L. B., Siegel, J. E. ve Ganiats, T. G. (2016). *Cost-effectiveness in health and medicine* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Neumann, P. J., Sanders, G. D., Russell, L. B., Siegel, J. E. ve Ganiats, T. G. (2017). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press.
- Nguyen, E., White, J., Patel, P. ve Patel, K. (2016). Cost-effectiveness of edoxaban versus warfarin in the United States. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(5), 347–359. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0175-7>
- Norton, R. (2002). Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low-dose aspirin: The pulmonary embolism prevention (PEP) trial. *Orthopaedic Proceedings*, 84(SUPP_III), 258.
- Noviyani, R., Youngkong, S., Nathisuwan, S., Bagepally, B. S., Chaikledkaew, U., Chaiyakunapruk, N., McKay, G., Sritara, P., Attia, J. Ve Thakkestian, A (2022). Economic evaluation of direct oral anticoagulants (DOACs) versus vitamin K antagonists (VKAs) for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, 27(4), 215–223. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111634>
- Onat, A., Can, G., Yüksel, H., Ademoğlu, E., Erginel-Ünaltuna, N., Kaya, A. ve Altay, S. (2017). *TEKHARF 2017: Tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük*. Logos Yayıncılık.
- O'Rourke, B., Oortwijn, W. ve Schuller, T. (2020). The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 36(3), 187–190. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000215>
- Özyurtlu, F. ve Bayturan, Ö. (2022). Atrial fibrilasyon ile ACE gen polimorfizmi arasındaki ilişkinin incelenmesi. *Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 9(2), 325–328. <https://doi.org/10.34087/cbusbed.1098537>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., Pan, G., Singer, D. E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J. L., Hankey, G. J., Piccini, J. P., Becker, R. C., Nessel, C. C., Paolini,

- J. F., Berkowitz, S. D., Fox, K. A. A. ve Califf, R. M. (2011). Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 883–891. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa100963>
- Peacock, W. F., Rafique, Z. ve Singer, A. J. (2016). Direct-acting oral anticoagulants: Practical considerations for emergency medicine physicians. *Emergency Medicine International*, 2016, 1781684. <https://doi.org/10.1155/2016/1781684>
- Peters, J. L., Sutton, A. J., Jones, D. R., Abrams, K. R. ve Rushton, L. (2006). Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. *JAMA*, 295(6), 676–680. <https://doi.org/10.1001/jama.295.6.676>
- Petrou, P. (2021). Budget impact analysis: Can we afford the added value? *Journal of Medical Economics*, 24(1), 487–489. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1886108>
- Pink, J., Lane, S., Pirmohamed, M. ve Hughes, D. A. (2011). Dabigatran etexilate versus warfarin in the management of non-valvular atrial fibrillation in the UK context: quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*, 343, d6333. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6333>
- Pinto, D. J. P., Orwat, M. J., Koch, S., Rossi, K. A., Alexander, R. S., Smallwood, A., Wong, P. C., Rendina, A. R., Luetzgen, J. M., Knabb, R. M., He, K., Xin, B., Wexler, R. R. ve Lam, P. Y. S. (2007). Discovery of apixaban, a highly potent, selective, efficacious, and orally bioavailable inhibitor of blood coagulation factor Xa. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(22), 5339–5356. <https://doi.org/10.1021/jm070245n>
- Potpara, T. S., Lip, G. Y., Dagres, N., Estner, H. L., Larsen, T. B., Blomström-Lundqvist, C. ve European Heart Rhythm Association Scientific Initiatives Committee. (2014). Management of acute coronary syndrome in patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*, 16(2), 293–298. <https://doi.org/10.1093/europace/euu008>
- Poulsen, P., Johnsen, S., Hansen, M., Brandes, A., Husted, S., Harboe, L. ve Dybro, L. (2017). Setting priorities in the health care sector – The case of oral anticoagulants in nonvalvular atrial fibrillation in Denmark. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 9, 617–627. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S145813>
- PPP conversion factor, (2024, 30 Mayıs). <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP?end=2024&start=2024&view=bar&year=2024>. URL adresinden 19 Mayıs 2025 tarihinde alınmıştır.
- Pyykönen, M., Linna, M., Tykkyläinen, M., Delmelle, E. ve Laatikainen, T. (2021). Patient-specific and healthcare real-world costs of atrial fibrillation in individuals treated with direct oral anticoagulant agents or warfarin. *BMC Health Services Research*, 21(1), 534. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-07125-5>
- Raghavan, N., Frost, C. E., Yu, Z., He, K., Zhang, H., Humphreys, W. G., Pinto, D. J. P., Chen, S., Bonacorsi, S., Wong, P. C. ve Zhang, D. (2009). Apixaban metabolism

and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 37(1), 74–81. <https://doi.org/10.1124/dmd.108.02314>

Rattanachotphanit, T., Dilokthornsakul, P., Chaikyapapruk, N., Nathisuwan, S. ve Lee, T. A. (2019). Cost-effectiveness of NOACs compared with warfarin in patients with atrial fibrillation in Thailand. *Clinico Economics and Outcomes Research*, 11, 225–236. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S201844>

Ramsey, S. D., Willke, R. J., Briggs, A., Brown, R., Buxton, M., Chawla, A., Cook, J., Glick, H., Liljas, B., Petitti, D. ve Reed, S. (2005). Good research practices for cost-effectiveness analysis alongside clinical trials: The ISPOR RCT-CEA Task Force report. *Value in Health*, 8(5), 521–533. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00045.x>

Reddy, V., Zhong, Y., McGovern, A., Amorosi, S., Gavaghan, M., Hertz, D. ve Holmes, D. (2024). Comparative costs to Medicare and Medicare beneficiaries of alternative AF stroke risk reduction strategies. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 16, 81–96. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S440556>

Reinecke, H., Engelbertz, C., Bauersachs, R., Breithardt, G., Echterhoff, H.-H., Gerß, J., Haeusler, K. G., Hewing, B., Hoyer, J., Juergensmeyer, S., Klingenhoben, T., Knapp, G., Rump, L. C., Schmidt-Guertler, H., Wanner, C., Kirchhof, P. ve Goerlich, D. (2023). A randomized controlled trial comparing apixaban with the vitamin K antagonist phenprocoumon in patients on chronic hemodialysis: The AXADIA-AFNET 8 study. *Circulation*, 147(4), 296–309. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062779>

Riva, N. ve Ageno, W. (2015). Pros and cons of vitamin K antagonists and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41(2), 178–187. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544231>

Rozen, G., Hosseini, S., Kaadan, M., Biton, Y., Heist, E., Vangel, M., Mansour, M. C. ve Ruskin, J. (2018). Emergency department visits for atrial fibrillation in the United States: Trends in admission rates and economic burden from 2007 to 2014. *Journal of the American Heart Association*, 7(15), e009024. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.0090>

Rudmik, L. ve Drummond, M. (2013). Health Economic Evaluation: Important principles and methodology. *The Laryngoscope*, 123(6), 1341–1347. <https://doi.org/10.1002/lary.2399>

Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T. ve Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 383(9921), 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

Sakaeda, T., Kadoyama, K. ve Okuno, Y. (2015). Cost-effectiveness of rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in Japan. *Japanese Journal of Clinical Pharmacology*, 46(2), 133–142.

- Sanders, G. D., Neumann, P. J., Basu, A., Brock, D. W., Feeny, D., Krahn, M., Kuntz, K. M., Meltzer, D. O., Owens, D. K., Prosser, L. A., Salomon, J. A., Sculpher, M. J., Trikalinos, T. A., Russell, L. B., Siegel, J. E. ve Ganiats, T. G. (2016). Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: Second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*, 316(10), 1093–1103. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.12195>
- Sanders, J. M., Steverson, A. B., Pawlowski, A. E., Schneider, D., Achenbach, C. J., Lloyd-Jones, D. M. ve Feinstein, M. J. (2018). Atrial arrhythmia prevalence and characteristics for human immunodeficiency virus-infected persons and matched uninfected controls. *Plos One*, 13(3), e0194754. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194754>
- Sankaranarayanan, R., Kirkwood, G., Visweswariah, R. ve Fox, D. (2015). How does chronic atrial fibrillation influence mortality in the modern treatment era? *Current Cardiology Reviews*, 11(3), 190–198. <https://doi.org/10.2174/1573403X10666140902143020>
- Savelieva, I. ve Camm, J. (2007). Atrial fibrillation – All change! *Clinical Medicine*, 7(4), 374–379. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.7-4-374>
- Sayın, B., Okutucu, S., Yılmaz, M. B., Özdemir, K., Aydınlar, A., Şahin, D. Y., Altun, A., Açikel, S., Okuyan, E., Sucu, M., Öngen, Z., Ersanlı, M. K., Yılmaz, Ö., Demir, M., Pekdemir, H., Topsakal, R., Şahiner, M. L., Aras, D. ve Oto, A (2019). Antithrombotic treatment patterns and stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Turkey: Inferences from GARFIELD-AF registry. *The Anatolian Journal of Cardiology*, 22(5), 272–280. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2019.78178>
- Schulz, K. F., Chalmers, I., Hayes, R. J. ve Altman, D. (1995). Empirical evidence of bias: Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*, 273(5), 408–412. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520290060030>
- Schwarzer, G., Carpenter, J. ve Rücker, G. (2015). *Meta-analysis with R*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>
- Shah, S. V. ve Gage, B. F. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*, 123(22), 2562–2570. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985655>
- Sheikh, A. B., Felzer, J. R., Munir, A. B., Morin, D. P. ve Lavie, C. J. (2016). Evaluating the benefits of home-based management of atrial fibrillation: Current perspectives. *Pragmatic and Observational Research*, 7, 41–53. <https://doi.org/10.2147/POR.S96670>
- Shi, M., Liu, L., Wafa, H., Čurčin, V. ve Wang, Y. (2023). Effectiveness and safety of non-vitamin K oral anticoagulants versus warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*, 58(1), 1–14. <https://doi.org/10.1159/000534596>

- Silva, M. T., Silva, E. N. D. ve Pereira, M. G. (2017). Análise de impacto orçamentário. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 26(2), 421–424. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742017000200020>
- Smits, E., Andreotti, F., Houben, E., Crijns, H. J. G. M., Haas, S., Spentzouris, G., Schink, T., Gini, R., Bartolini, C., Penning-van Beest, F. ve Herings, R. (2022). Adherence and persistence with once-daily vs twice-daily direct oral anticoagulants among patients with atrial fibrillation: Real-world analyses from the Netherlands, Italy and Germany. *Drugs – Real World Outcomes*, 9(2), 223–234. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00289-w>
- Song, F., Parekh, S., Hooper, L., Loke, Y. K., Ryder, J., Sutton, A. J., Hing, C., Kwok, C. S., Pang, C. ve Harvey, I (2010). Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases. *Health Technology Assessment*, 14(8), iii–193. <https://doi.org/10.3310/hta14080>
- Sorensen, S. V., Kansal, A. R., Connolly, S., Peng, S., Linnehan, J., Bradley-Kennedy, C. ve Plumb, J. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. *Thrombosis and Haemostasis*, 105(5), 908–919. <https://doi.org/10.1160/TH10-11-0726>
- Stacy, Z. A., Call, W. B., Hartmann, A. P., Peters, G. L., ve Richter, S. K. (2016). Edoxaban: A comprehensive review of pharmacology and clinical data for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism. *Cardiology and Therapy*, 5(1), 1–18. <https://doi.org/10.1007/s40119-016-0059-8>
- Stærk, L., Wang, B., Preis, S., Larson, M., Lubitz, S., Ellinor, P., ve Trinquart, L. (2018). Lifetime risk of atrial fibrillation according to optimal, borderline, or elevated levels of risk factors: Cohort study based on longitudinal data from the Framingham Heart Study. *BMJ*, 361, k1453. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1453>
- Steigenberger, C., Ubels, J., Napiwodzka, K., Parsons, J. A., Himmeler, S., Alex, K., ve Nass, E. (2021). *Defining the value of medical interventions: Normative and empirical challenges*. Kohlhammer Verlag.
- Sterne, J. A. C., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P. A., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., Schmid, C. H., Tetzlaff, J., Deeks, J. J., Peters, J., Macaskill, P., Schwarzer, G., Duval, S., Altman, D. G., Moher, D., ... Higgins, J. P. T. (2011a). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*, 343, d4002. <https://doi.org/10.1136/bmj.d4002>
- Sterne, J. A., Egger, M. ve Moher, D. (2011b). Addressing reporting biases. In J. P. T. Higgins & S. Green (Eds.), *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* (Version 5.1.0). The Cochrane Collaboration.
- Sterne, J. A. ve Egger, M. (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: Guidelines on choice of axis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(10), 1046–1055. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00377-8](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00377-8)

- Sterne, J. A. ve Harbord, R. M. (2004). Funnel plots in meta-analysis. *The Stata Journal*, 4(2), 127–141. <https://doi.org/10.1177/1536867X0400400204>
- Suhagiya, G. H., Hamid, I. H., Agago, D. E., Arsalan, M., Dhakecha, M. D., Chaudhari, S. S., Wei, C. R. ve Ali, N. (2024). Systematic review and meta-analysis on the impact of atrial fibrillation on outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Cureus*, 16(2), e63795. <https://doi.org/10.7759/cureus.63795>
- Sun, X. ve Faunce, T. (2008). Decision-analytical modelling in health-care economic evaluations. *The European Journal of Health Economics*, 9(4), 313–323. <https://doi.org/10.1007/s10198-007-0078-x>
- Szeto, C., Enabi, J. ve Fernandez, A. (2024). Warfarin-induced spontaneous gastric intramural haematoma presenting with palpitations. *BMJ Case Reports*, 17(3), e259539. <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-259539>
- Tan-Torres Edejer, T., Baltussen, R., Adam, T., Hutubessy, R., Acharya, A., Evans, D. B. ve Murray, C. J. L. (2003). *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. World Health Organization.
- Tatar, M., ve Wertheimer, A. I. (2010). *Sağlık teknolojilerinin değerlendirilmesi: İlaç geri ödeme kararları için bir model önerisi*. MN Medikal & Nobel.
- Tekin, G. (2015). Klinik pratikte yeni oral antikoagülanların kullanımı. *MN Kardiyoloji Dergisi*, 22(3), 167–173.
- Terrin, N., Schmid, C. H., Lau, J. ve Olkin, I. (2003). Adjusting for publication bias in the presence of heterogeneity. *Annals of Internal Medicine*, 138(6), <https://doi.org/1019-1030>. 10.1002/sim.1461
- Testai, F. D. ve Aiyagari, V. (2011). Dabigatran and other oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Research Reports in Clinical Cardiology*, 2, 71–81.
- Thokala, P. ve Duenas, A. (2012). Multiple criteria decision analysis for health technology assessment. *Value in Health*, 15(8), 1172–1181. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.06.015>
- Topal, D., Korkmaz, U. T. K., Velioglu, Y., Yuksel, A., Donmez, I., Uçaroglu, E. R. ve Kayis, S. A. (2022). Systemic immune-inflammation index as a novel predictor of atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 68(9), 1240–1246. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20220295>
- Topçuoğlu, M. A., Arsava, E. M., Özdemir, A. Ö., Aykaç, Ö., Çetiner, M., Sarıönder Gencer, E., Güneş, A., Krespi, Y., Yaka, E., Öcek, L., Tanrıverdi, Z., Yalaz Tekan, Ü., Özkul, A., Özkan, E., Şirin, H., Güler, A., Kurşun, O., Kunt, R., Cenikli, U., ... İnce, F. B. (2023). Türkiye’de inme hastalarında atrial fibrilasyonun yönetimi: Nörotek çalışması-gerçek hayat verileri. *Turkish Journal of Neurology*, 29, 183–189. <https://doi.org/10.4274/tnd.2023.99492>

- Torun, N. (2016). Evde bakım hizmetlerine yönelik yapılan maliyet etkililik çalışmalarına genel bir bakış. *Uluslararası Sağlık Yönetimi ve Stratejileri Araştırma Dergisi*, 2(2), 12–23
- Treewaree, S., Lip, G. ve Krittayaphong, R. (2023). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, warfarin, and ABC pathway adherence on hierarchical outcomes: Win ratio analysis of the COOL-AF registry. *Thrombosis and Haemostasis*, 124(1), 69–79. <https://doi.org/10.1055/s-0043-1772773>
- Tsiachris, D., Argyriou, N., Tsioufis, P., Antoniou, C. K., Laina, A., Oikonomou, G., Doundoulakis, I., Kordalis, A., Dimitriadis, K., Gatzoulis, K. ve Tsioufis, K. (2024). Aggressive rhythm control strategy in atrial fibrillation patients presenting at the emergency department: The HEROMEDICUS study design and initial results. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 11(4), 109. <https://doi.org/10.3390/jcdd11040109>
- Uchino, K. ve Hernandez, A. V. (2012). Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: Meta-analysis of noninferiority randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*, 172(5), 397–402. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.1666>
- Uchiyama, S., Ibayashi, S., Matsumoto, M., Nagao, T., Nagata, K., Nakagawara, J., Tanahashi, N., Tanaka, K., Toyoda, K. ve Yasaka, M. (2012). Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 21(3), 165–173. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.01.011>
- Vazquez, S. R. (2020). Vascular disease patient information page: Direct oral anticoagulants- 2020 update. *Vascular Medicine*, 25(2), 196–199. <https://doi.org/10.1177/1358863X19898262>
- Vazquez, S. R. ve Rondina, M. T. (2015). Direct oral anticoagulants (DOACs). *Vascular Medicine*, 20(6), 575–577. <https://doi.org/10.1177/1358863X15600256>
- Velibey, Y. (2022). Atrial fibrilasyonlu hastaların Holter elektrokardiyografi kayıtları nasıl yorumlanmalıdır? *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 50(2), 145–152. <https://doi.org/10.5543/tkda.2022.21098>
- Viechtbauer, W. (2010). Conducting meta-analysis in R with the metafor package. *Journal of Statistical Software*, 36(3), 1–48. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
- Walker, S., Griffin, S., Asaria, M., Tsuchiya, A. ve Sculpher, M. (2019). Striving for a societal perspective: A framework for economic evaluations when costs and effects fall on multiple sectors and decision makers. *Applied Health Economics and Health Policy*, 17(5), 577–590. <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00481-8>
- Welch, V., Petticrew, M., Petkovic, J., Moher, D., Waters, E., White, H. ve Tugwell, P. (2016). Extending the PRISMA statement to equity-focused systematic reviews (PRISMA-E 2012): Explanation and elaboration. *Journal of Clinical Epidemiology*, 70, 68–89. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.09.001>

- Welton, N. J., Sutton, A. J., Cooper, N. J., Abrams, K. R. ve Ades, A. E. (2008). *Evidence synthesis for decision making in healthcare*. Wiley.
- Wisløff, T., Hagen, G., Klemp, M. ve Olsen, J. A. (2014). Economic evaluation of NOACs for stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *European Journal of Health Economics*, 15(5), 453–467. <https://doi.org/10.1007/s10198-013-0513-9>
- World Health Organization. (2003). *Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis*. World Health Organization.
- Wolf, P. A., Abbott, R. D., ve Kannel, W. B. (1991). Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: The Framingham Study. *Stroke*, 22(8), 983–988. <https://doi.org/10.1161/01.STR.22.8.983>
- Woods, B., Revill, P., Sculpher, M. ve Claxton, K. (2016). Country-level cost-effectiveness thresholds: Initial estimates and the need for further research. *Value in Health*, 19(8), 929–935. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.02.017>
- World Bank. (2023). *Purchasing power parities and the size of world economies: Results from the 2023 International Comparison Program*. <https://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
- Wu, Y., Zhang, C. ve Gu, Z. C. (2021). Cost-effectiveness analysis of direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in the elderly with atrial fibrillation: Insights from the evidence in a real-world setting. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 597-611. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.675200>
- Xiao, Y. ve Watson, M. (2017). Guidance on conducting a systematic literature review. *Journal of Planning Education and Research*, 39(1), 93–112. <https://doi.org/10.1177/0739456X17723971>
- Xue, Z. ve Zhang, H. (2019). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in Asians with atrial fibrillation. *Stroke*, 50(10), 2819–2828. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.0260>
- Yamashita, T. (2011). Frontiers of anticoagulation therapy for atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*, 58(1), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2011.04.001>
- Yang, H., Li, X. ve Wu, B. (2021). Cost-effectiveness of NOACs in low- and middle-income countries: A systematic review. *Global Health Research and Policy*, 6(1), 1–11.
- You, J. H. (2014). Novel oral anticoagulants versus warfarin therapy at various levels of anticoagulation control in atrial fibrillation: A cost-effectiveness analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 29(2), 438–446. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2639-2>
- Zeidan, A., Faltas, B. ve Streiff, M. (2012). Dabigatran etexilate: What do hospitalists need to know. *Journal of Hospital Medicine*, 7(3), 262-269. <https://doi.org/10.1002/jhm.996>

Zelniker, T., Ruff, C., Antman, E. ve Giugliano, R. (2018). The efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease: A meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 8(6), 554–561. <https://doi.org/10.1177/2048872618796990>

Zhou, H., Nie, X., Jiang, M. ve Dong, W. (2022). Cost-effectiveness of anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in mainland China. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(4), 523–530. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13593>



EKLER

Ek 1. Arama Terimleri

Pubmed Arama terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND

("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*").

(https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28%22Atrial+Fibrillation*%22%29+AND+%28%22NOAC*%22+OR+%22YOAK*%22+OR+%22Oral+Anticoagulant*%22+OR+%22Non+Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22apixaban*%22+OR+%22rivaroxaban*%22+OR+%22dabigatran*%22+OR+%22edoxaban*%22+OR+%22varfarin*%22+OR+%22Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22Asenokumarol*%22+OR+%22Fenprokumon*%22+OR+%22Kumarin*%22%29+AND+%28%22incremental+net+benefit*%22+OR+%22quality+adjusted+life+year*%22+OR+%22incremental+cost+effectiveness+ratio%22+OR+%22Cost*%22+OR+%22economic+evaluation*%22+OR+%22+Cost+Effect*%22%29), (Erişim tarihi: 20.11.2024).

Web of Science Arama terimleri: ((ALL=(("Atrial Fibrillation*"))) AND ALL=(("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*"))) AND ALL=(("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*"))

(<https://a8f59890210bb2a36cc265c34c80a801c14e01d5.vetisonline.com/wos/woscc/summary/2d28c5e6-74d5-49eb-b89e-528976b2a9b5-01449ad42c/relevance/1> (Erişim tarihi: 20.11.2024)

Scopus Arama terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND ("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*").

(<https://d74ec2d6f7db4603480eca467de32d3f06478210.vetisonline.com/results/results.uri?sort=plf->

[f&src=s&st1=%28%22Atrial+Fibrillation*%22%29+AND+%28%22NOAC*%22+OR+%22YOAK*%22+OR+%22Oral+Anticoagulant*%22+OR+%22Non+Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22apixaban*%22+OR+%22rivaroxaban*%22+OR+%22dabigatra](https://d74ec2d6f7db4603480eca467de32d3f06478210.vetisonline.com/results/results.uri?sort=plf-f&src=s&st1=%28%22Atrial+Fibrillation*%22%29+AND+%28%22NOAC*%22+OR+%22YOAK*%22+OR+%22Oral+Anticoagulant*%22+OR+%22Non+Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22apixaban*%22+OR+%22rivaroxaban*%22+OR+%22dabigatra)

n*%22+OR+%22edoxaban*%22+OR+%22varfarin*%22+OR+%22Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22Asenokumarol*%22+OR+%22Fenprokumon*%22+OR+%22Kumarin*%22%29+AND+%28%22incremental+net+benefit*%22+OR+%22quality+adjusted+life+year*%22+OR+%22incremental+cost+effectiveness+ratio*%22+OR+%22Cost*%22+OR+%22economic+evaluation*%22+OR+%22+Cost+Effect*%22%29&sid=13304215cdd0e55c75938627f78e0c9b&sot=b&sdt=b&sl=442&s=TITLE-ABS-KEY%28%28%22Atrial+Fibrillation*%22%29+AND+%28%22NOAC*%22+OR+%22YOAK*%22+OR+%22Oral+Anticoagulant*%22+OR+%22Non+Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22apixaban*%22+OR+%22rivaroxaban*%22+OR+%22dabigatran*%22+OR+%22edoxaban*%22+OR+%22varfarin*%22+OR+%22Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22Asenokumarol*%22+OR+%22Fenprokumon*%22+OR+%22Kumarin*%22%29+AND+%28%22incremental+net+benefit*%22+OR+%22quality+adjusted+life+year*%22+OR+%22incremental+cost+effectiveness+ratio*%22+OR+%22Cost*%22+OR+%22economic+evaluation*%22+OR+%22+Cost+Effect*%22%29%29&origin=searchbasic&editSaveSearch=&yearFrom=Before+1960&yearTo=Present&sessionSearchId=13304215cdd0e55c75938627f78e0c9b&limit=10). (Erişim tarihi: 20.11.2024)

Ebscohost Arama terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND ("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*").

[https://research.ebsco.com/c/vhojtv/search/results?q=\(%22Atrial%20Fibrillation*%22\)%20AND%20\(%22NOAC*%22%20OR%20%22YOAK*%22%20OR%20%22Oral%20Anticoagulant*%22%20OR%20%22Non%20Vitamin%20K%20Antagonist*%22%20OR%20%22apixaban*%22%20OR%20%22rivaroxaban*%22%20OR%20%22dabigatran*%22%20OR%20%22edoxaban*%22%20OR%20%22varfarin*%22%20OR%20%22Vitamin%20K%20Antagonist*%22%20OR%20%22Asenokumarol*%22%20OR%20%22Fenprokumon*%22%20OR%20%22Kumarin*%22\)%20AND%20\(%22incremental%20net%20benefit*%22%20OR%20%22quality%20adjusted%20life%20year*%22%20OR%20%22incremental%20cost%20effectiveness%20ratio%22%20OR%20%22Cost*%22%20OR%20%22economic%20evaluation*%22%20OR%20%22%20Cost%20Effect*%22\)&autocorrect=y&db=asn%2Casb%2Cast%2Cair%2Cbpr%2Cbsu%2Ce5h%2](https://research.ebsco.com/c/vhojtv/search/results?q=(%22Atrial%20Fibrillation*%22)%20AND%20(%22NOAC*%22%20OR%20%22YOAK*%22%20OR%20%22Oral%20Anticoagulant*%22%20OR%20%22Non%20Vitamin%20K%20Antagonist*%22%20OR%20%22apixaban*%22%20OR%20%22rivaroxaban*%22%20OR%20%22dabigatran*%22%20OR%20%22edoxaban*%22%20OR%20%22varfarin*%22%20OR%20%22Vitamin%20K%20Antagonist*%22%20OR%20%22Asenokumarol*%22%20OR%20%22Fenprokumon*%22%20OR%20%22Kumarin*%22)%20AND%20(%22incremental%20net%20benefit*%22%20OR%20%22quality%20adjusted%20life%20year*%22%20OR%20%22incremental%20cost%20effectiveness%20ratio%22%20OR%20%22Cost*%22%20OR%20%22economic%20evaluation*%22%20OR%20%22%20Cost%20Effect*%22)&autocorrect=y&db=asn%2Casb%2Cast%2Cair%2Cbpr%2Cbsu%2Ce5h%2)

Cnlebk%2Ceir%2Ceric%2Chev%2C8gh%2Ce011xww%2Chsr%2Clxh%2Cf6h%2Ce8
64sww%2Cmsn%2Cmedm%2Cn5h%2Cnsm%2Cddu%2Cbwh%2Ccsr%2Ctrh%2Cob
o%2Cuv&expanders=concept&limiters=None&qm=W3sidmFsdWUiOiIoXCJBdHJpY
WwgRmlicmlsbGF0aW9uKlwiKSBBTkQgKFwiTk9BQypcLiBPUIBcIllPQUsqXCIGT
1IgXCJPcmFsIEFudGljb2FndWxhbnQqXCIGT1IgXCJOb24gVml0YW1pbiBLIEFudG
Fnb25pc3QqXCIGT1IgXCJhcGl4YWJhbipcLiBPUIBcInJpdmFyb3hhYmFuKlwiIE9SIF
wiZGFiaWdhHJhbipcLiBPUIBcImVkb3hhYmFuKlwiIE9SIFwidmFyZmFyaW4qXCI
gT1IgXCJWaXRhbWluIEsgQW50YWdvbmldCpcLiBPUIBcIkFzZW5va3VtYXJvbCp
cLiBPUIBcIkZlbnByb2t1bW9uKlwiIE9SIFwiS3VtYXJpbipcLikgQU5EICChImluY3Jlb
WVudGFsIG5ldCBiZW5lZml0KlwiIE9SIFwicXVhbGl0eSBhZGp1c3RlZCBsaWZlIHl
lYXlqXCIGT1IgXCJpbmNyZW1lbnRhbCBjb3N0IGVmZmVjdGl2ZW5lc3MgcmF0a
W9cLiBPUIBcIkNvc3QqXCIGT1IgXCJlY29ub21pYyBldmFsdWF0aW9uKlwiIE9SIFw
iIENvc3QgRWZmZW50KlwiKSIsInR5cGUiOiJ0ZXh0Inld&resetPageNumber=true&
searchMode=boolean&searchSegment=all-results&skipResultsFetch=true (Erişim
tarihi: 20.11.2024)

Cohrane Arama Terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR
"Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR
"rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K
Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND
("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost
effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*") in Title
Abstract Keyword

<https://www.cochranelibrary.com/search> (Erişim tarihi: 20.11.2024)

Wiley online library Arama Terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR
"YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR
"rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K
Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND
("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost
effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*")

https://onlinelibrary.wiley.com/action/doSearch?AllField=%28%22Atrial+Fibrillation*%22%29+AND+%28%22NOAC*%22+OR+%22YOAK*%22+OR+%22Oral+Anticoagulant*%22+OR+%22Non+Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22apixaban*%22+O

R+%22rivaroxaban*%22+OR+%22dabigatran*%22+OR+%22edoxaban*%22+OR+%22varfarin*%22+OR+%22Vitamin+K+Antagonist*%22+OR+%22Asenokumarol*%22+OR+%22Fenprokumon*%22+OR+%22Kumarin*%22%29+AND+%28%22incremental+net+benefit*%22+OR+%22quality+adjusted+life+year*%22+OR+%22incremental+cost+effectiveness+ratio%22+OR+%22Cost*%22+OR+%22economic+evaluation*%22+OR+%22+Cost+Effect*%22%29&content=articlesChapters&pageSize=20&target=default (Erişim tarihi: 20.11.2024)

Science direct Arama Terimleri: ("Atrial Fibrillation*") AND ("NOAC*" OR "YOAK*" OR "Oral Anticoagulant*" OR "Non Vitamin K Antagonist*" OR "apixaban*" OR "rivaroxaban*" OR "dabigatran*" OR "edoxaban*" OR "varfarin*" OR "Vitamin K Antagonist*" OR "Asenokumarol*" OR "Fenprokumon*" OR "Kumarin*") AND ("incremental net benefit*" OR "quality adjusted life year*" OR "incremental cost effectiveness ratio" OR "Cost*" OR "economic evaluation*" OR "Cost Effect*")

<https://5cef0b7b43e7a42fd019406d30fe2e79ab6b0d1f.vetisonline.com/search?qs=%28%22Atrial%20Fibrillation%22%29%20AND%20%28%22NOAC%22%20OR%20%22Oral%20Anticoagulant%22%20OR%20%22Non%20Vitamin%20K%20Antagonist%22%20OR%20%22varfarin%22%20OR%20%22Vitamin%20K%20Antagonist%22%29%20AND%20%28%22Cost%22%29&lastSelectedFacet=articleTypes&years=2024%2C2023%2C2022%2C2021%2C2020%2C2019%2C2018%2C2017%2C2016%2C2015%2C2014%2C2013%2C2012%2C2011%2C2010%2C2002%2C2001%2C2003%2C2009%2C2007%2C2006%2C2008%2C2005%2C2004&langs=en> (Erişim tarihi: 20.11.2024)

Clinical	Trials	Arama	Terimleri
https://clinicaltrials.gov/search?cond=Atrial%20Fibrillation&term=Oral%20Anticoagulation&intr=Warfarin (Erişim tarihi: 20.11.2024)			

Ek 2. Dışlanan Çalışmalar

Çalışmanın numarası	Çalışmanın yazarı	Dışlama nedeni
1	Nshimyumukiza vd. 2013	Standart veya farmakogenetik rehberliğinde dabigatran ve varfarin
2	Singh vd. 2013	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
3	Dorian vd. 2014	Apixabanın maliyet etkililiği ve mevcut bakım standardının karşılaştırılması
4	Pradelli vd. 2014a	Apixaban ile standart bakımın karşılaştırmalı farmakoeconomik değerlendirmesi
5	Reddy vd. 2015	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
6	Vestergaard vd. 2015	Gözlemlenen Tedavi Stratejisine Karşı Kılavuza Uyum
7	Lee vd. 2016	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
8	Micieli vd. 2016	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
9	Reddy vd. 2016	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
10	Kimura vd. 2017	Varfarin ve dabigatran ile kombinasyon halinde atriyal fibrilasyonun kateter ablasyonu için bir maliyet-fayda analizi
11	Altawalbeh vd. 2018	Kronik böbrek hastaları

12	Reddy vd. 2018	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
13	Vargas vd. 2018	Alzheimer's Disease
14	Bennag vd. 2019	Antiplatelet therapy
15	Ng vd. 2019	Varfarin bakım paketleri
16	Reddy vd. 2019	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
17	Salcedo vd. 2019	Kronik böbrek hastaları
18	Dong vd. 2020	Sadece NOAKlar arasında yapılmış.
19	Wong vd. 2020	Düşme riki taşıyan yaşlı hastalar
20	Liu vd. 2021	Kronik böbrek hastaları
21	Rivolo vd. 2021	Akut koroner sendrom veya perkütan koroner müdahale
22	Pereira vd. 2023	Ameliyat sonrası hastalar
23	Hafeez vd. 2024	Farmogenetik rehberlik
24	Bode vd. 2018	Antiplatelet tedavisi
25	You vd. 2014a	Farmogenetik rehberlik
26	Miller vd. 2016	Sadece NOAK'lar arasında yapılmış.
27	Lip vd. 2014	Sadece NOAK'lar arasında yapılmış.
28	Pink vd. 2014	Farmogenetik rehberlik
29	Pradelli vd. 2014b	Sadece NOAK'lar arasında yapılmış.
30	de Jong vd. 2019a	Venöz tromboembolizm hastalarında
31	Yamagishi vd. 2019	QALY ve ICER hesaplanmamış
32	Raunbak vd. 2022	Self-Managed Warfarin Compared
33	AlRuthia vd. 2023	QALY ve ICER hesaplanmamış
34	Adcock vd. 2012	Eleştirel Olarak Değerlendirilen Bir Konu
35	Chakrabarti vd. 2012	Maliyet etkililik çalışması değil.
36	Athanasakis vd. 2015	Sadece NOAK'lar arasında yapılmış.
37	Jugrin vd. 2015	Venöz tromboembolizm hastalarında
38	Lip vd. 2015a	Sadece NOAKlar arasında yapılmış.
39	Singh vd. 2015	Derleme veriler kullanılmış.
40	Kreidieh vd. 2016	Sol atriyal apendiks tıkanıklığı,
41	Miguel ve Ferreira 2016	Sadece NOAKlar arasında yapılmış.
42	Verhoef vd. 2016	Farmogenetik rehberlik
43	Peng vd. 2018	Sadece NOAKlar arasında yapılmış.
44	Bode vd. 2020	Antiplatelet tedavisi
45	Oyagüez vd. 2020	Sadece NOAKlar arasında yapılmış.
46	Cherla vd. 2020	Kardiyovasküler, obezite ve diyabet ilaçları

Ek 3. ECOBIAS Kontrol Listesi Kullanılarak Önyargı Riskinin Değerlendirilmesi.

	Bölüm A	Bölüm B		
	Ekonomik değerlendirmede önyargıya ilişkin genel kontrol listesi	Ekonomik değerlendirmede önyargının modele özgü yönleri		
		I	II	III
Birincil çalışma	Dar perspektif önyargısı Verimsiz karşılaştırmacı önyargısı Maliyet ölçümünün ihmal yanlılığı Aralıklı veri toplama yanlılığı Geçersiz değerlendirme önyargısı Sıralı ICER önyargısı Çift sayma önyargısı Uyumsuz iskonto önyargısı Sınırlı duyarlılık analizi yanlılığı Sponsor önyargısı Raporlama ve yayma önyargısı Yapısal varsayımların önyargısı Tedavi karşılaştırmacı önyargısı yok Yanlış model sapması Sınırlı zaman ufku önyargısı Veri tanımlamayla ilgili önyargı Önyargı temel verilere göre ayarlandı Tedavi etkileriyle ilgili önyargı Yaşam kalitesi ağırlıklılarıyla (faydalar) ilgili Şeffaflık olmayan veri birleştirme önyargısı Sınırlı kapsam önyargısı İç tutarlılıkla ilgili önyargı			

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
Shah ve Gage 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Freeman vd. 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	✓	X
Pink vd. 2011	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Sorensen vd. 2011	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Gonzalez vd. 2012	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	?	?	?	?	?	✓	X
Kamel vd. 2012a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X		✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kamel vd. 2012b	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	X	?	✓	✓	✓		?	✓	✓	✓	?	✓	X
Kansal vd. 2012a	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Kansal vd. 2012b	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Langkilde vd. 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	?	?	✓	?	✓	✓
Lee vd. 2012a	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Lee vd. 2012b	X	?	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Lee vd. 2012c	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Andrikopoulos vd. 2012	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Bergh vd. 2013	✓	✓	✓	✓	?	✓	X		?	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X
Harrington vd. 2013	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Canestaro vd. 2013	X	?	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Chang vd. 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Coyle vd. 2013	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Davidson vd. 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	✓	X

Tablolar Devamı

Kleintjens vd. 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Pletscher vd. 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Miguel Silva vd. 2013	✓	✓	✓	✓	?	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	X
Wouters vd. 2013	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Chang vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Chevalier vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Clemens vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	?	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	X	?	?	X
Jarungsuccess ve Taerakun 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Kongnakorn vd. 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X

Kourlabi vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Lanitis vd. 2014a	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Lanitis vd. 2014b	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Morais vd. 2014	✓	✓	✓	✓	?	✓	X	✓	✓	X	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	?	?	✓	X
Rognoni vd. 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Stevanović vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Verhoef vd. 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Wang vd. 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Wisloff vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Wu vd. 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Zheng vd. 2014	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ademi vd. 2013	X	✓	?	✓	?	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	✓	X
Magnuson vd. 2015	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Esquivias vd. 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Costa vd. 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Souza vd. 2015	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Galvani vd. 2015	✓	✓	X	✓	X	✓	X	X	X	X	X	✓	✓	✓	✓	X	X	X	X	X	X	X
Giorgi vd. 2015	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Janzic ve Kos 2015	X	✓	✓	✓	?	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	✓	X
Kamae vd. 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	✓	X
Kongnakorn vd. 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Krejczy vd. 2015	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	?	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Tablolar Devamı

Lip vd. 2015	✓	✓	✓	✓	X	?	X	X	✓	X	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	?	X	✓
Mensch vd. 2015	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	?	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Rognoni vd. 2015	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	?	✓
Ademi vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Shah vd. 2016	X	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	?	✓	✓	✓	✓	X
Nguyen vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	?	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Salata vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Athanasakis vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	X	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X
Rubio-Terrés vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	X	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Azahar vd. 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	?	?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Cervantes vd. 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Choi vd. 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zhao vd. 2016	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Peng vd. 2023	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Zhou vd. 2022	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Syed vd. 2023	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bode vd. 2018	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
You 2014	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

✓; Kriter karşılandı: ön yargı yok / çok düşük; X: Kriter karşılanmadı: ön yargı var; ? Kısmen / belirsiz (karar için yetersiz bilgi)

I Yapıyla ilgili önyargı; Yapısal varsayım önyargısı, Tedavi karşılaştırması önyargısı, Yanlış model önyargısı, Sınırlı zaman ufku önyargısı

II Verilerle ilgili önyargı; Veri tanımlamasıyla ilgili önyargı, Temel verilerle ilgili önyargı, Tedavi etkileriyle ilgili önyargı, Yaşam kalitesi ağırlıklarıyla (faydalar) ilgili önyargı, Şeffaf olmayan veri birleştirme önyargısı, Sınırlı kapsam önyargısı

III Tutarlılıkla ilgili önyargı; Dahili tutarlılıkla ilgili önyargı (Adarkwah vd., 2016)

Ek 4. Çalışmaların Özellikleri 1

No	Yazarın Adı ve Yılı	Çalışma Türü	Yapıldığı Ülke	Model Türü	Yaş Aralığı
1	Shah ve Gage 2011	RE-LY	ABD	Markov Model	70 yaşında
2	Freeman vd. 2011	RE-LY	Birleşik Krallık	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
3	Pink vd. 2011	RE-LY	Birleşik Krallık	Markov Model	75 yaş ve üzeri

4	Sorensen vd. 2011	RE-LY	Kanada	Markov Modeli	80 yaş altı ve 80 yaş üzeri olarak sınıflandırıldı
5	Gonzalez vd. 2012	RE-LY	İspanya	Markov Modeli	Ortalama 69,1
6	Kamel vd. 2012a	RE-LY	ABD	Markov Modeli	70 yaşındaki hastalar
7	Kamel vd. 2012b	RE-LY		Markov Modeli	70 yaş üzeri hastalar
8	Kansal vd. 2012a	RE-LY	Kanada	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
9	Kansal vd. 2012b	RE-LY	İngiltere	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
10	Langkilde vd. 2012	RE-LY	Danimarka	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
11	Lee vd. 2012a	ARISTOTLE	ABD	Markov Modeli	70 yaş
12	Lee vd. 2012b	ROCKET-AF	ABD	Markov Modeli	65 yaş
13	Lee vd. 2012c	AVERROES	ABD	Markov Modeli	70 yaş
14	Andrikopoulos vd. 2012	RE-LY	Yunan	Markov Modeli	70 yaşındaki hastalar
15	Bergh vd. 2013	RE-LY	Güney Afrika	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
16	Harrington vd. 2013	RE-LY	Amerika Birleşik Devletleri	Markov Modeli	≥70 yaşındaki hastalar
17	Canestaro vd. 2013	RE-LY		Markov Modeli	70 yaş

Tablolar Devamı

18	Chang vd. 2013	RE-LY	Hong Kong	Markov Modeli	Ortalama 75,5
19	Coyle vd. 2013	RE-LY	Kanada	Markov Modeli	Ortalama 72
20	Davidson vd. 2013	RE-LY	İsveç	Markov Modeli	65 yaş

21	Kleintjens vd. 2013	ROCKET AF	Belçika	Markov Modeli	Ortalama 73
22	Pletscher vd. 2013	RE-LY	İsviçre	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
23	Silva vd. 2013	RE-LY	Portekiz	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
24	Wouters vd. 2013	RE-LY	Belçika	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
25	Chang vd. 2014	RE-LY	Tayvan	Markov Modeli	82 yaş altı ve üstü
26	Chevalier vd. 2014	RE-LY	Fransa	Markov Modeli	80 yaş altı ve üstü
27	Clemens vd. 2014	RE-LY	ABD	Markov Modeli	75 yaş altı ve üstü
28	Jarungsuccess ve Taerakun 2014	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	Tayland	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
29	Kongnakorn vd. 2014	AVERROES	Belçika	Markov Modeli	75 yaş ve üzeri
30	Kourlaba vd. 2014	ROCKET-AF	Yunanistan	Markov Modeli	Ortalama yaş 70
31	Lanitis vd. 2014a	ARISTOTLE ve AVERROES	Fransa	Markov Modeli	Ortalama yaş 70
32	Lanitis vd. 2014b	ARISTOTLE ve AVERROES	İsveç	Markov Modeli	Ortalama yaşı 70
33	Morais vd. 2014	ROCKET AF	Portekiz	Markov Modeli	70 yaş ve üzeri
34	Rognoni vd. 2014	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	italya	Markov Modeli	
35	Stevanović vd. 2014	ARISTOTLE and AVERROES	Hollanda	Markov Modeli	70 yaş

Tablolar Devamı

36	Verhoef vd. 2014 HOLLANDA	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	Hollanda	Markov Modeli	70 yaş üzeri hastalar
37	Wang vd. 2014	RE-LY ve ROCKET-AF	Singapur	Markov Modeli	65 yaş

38	Wisloff vd. 2014	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	Norveç	Markov Modeli	75 yaş
39	Wu vd. 2014	ROCKET-AF	ÇİN	Markov Modeli	
40	Zheng vd. 2014	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	Birleşik Krallık	Markov Modeli	80 yaş altı ve üzeri
41	Ademi vd. 2013	ARISTOTLE	Avustralya	Markov Modeli	70 yaş
42	Magnuson vd. 2015	ENGAGE AF- TIMI 48	USA	Markov Modeli	70 yaş
43	Esquivias vd. 2015	ARISTOTLE	İspanya	Markov Modeli	Ortalama yaşı 70
44	Costa vd. 2015	RE-LY, ROCKET-F, ARISTOTLE	Portekiz	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
45	Souza vd. 2015	RE-LY	Brezilya	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
46	Galvani vd. 2015	RE-LY	İtalya	Markov Modeli	Ortalama 75 yaşı
47	Giorgi vd. 2015	ARISTOTLE	Arjantin	Markov Modeli	Ortalama 75 yaş
48	Janzic ve Kos 2015	RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE and ENGAGE AF-TIMI 48	Slovenya	Markov Modeli	Belirtilmemiş
49	Kamae vd. 2015	ARISTOTLE	Japonya	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
50	Kongnakorn vd. 2015	ARISTOTLE	Belçika	Markov Modeli	80 yaş
51	Krejczy vd. 2015	ENGAGE-AF	Almanya	Markov Modeli	65 yaş
52	Lip vd. 2015	AVERROES	Birleşik Krallık	Markov Modeli	Yaş>75
53	Mensch vd. 2015	ROCKET-AF	Almanya	Markov Modeli	Yaş>75

Tablolar Devamı

54	Rognoni vd. 2015	ENGAGE AF- TIMI 48	İtalya	Markov Modeli	
55	Ademi vd. 2016	AVERROES	Avustralya	Markov Modeli	75 yaş

56	Shah vd. 2016		ABD	Markov Modeli	65 yaş
57	Nguyen vd. 2016	ENGAGE-AF	ABD	Markov Modeli	70 yaş üzeri hastalar
58	Salata vd. 2016	RE-LY	ABD	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
59	Athanasakis vd. 2016	ARISTOTLE and AVERROES	Yunan	Markov Modeli	70 yaş
60	Lanas vd. 2016	ARISTOTLE AVERROES	Şili	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
61	Rubio-Terrés vd. 2016	ROCKET AF	İspanya	Markov Modeli	Ortalama 73
62	Aoudia vd. 2017	ARISTOTLE and AVERROES	Cezayir	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
63	Cowper vd. 2017	ARISTOTLE	ABD	Markov Modeli	Ortalama 71
64	Hernandez vd. 2017	RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE ve ENGAGE AF-TIMI	ABD	Markov Modeli	Ortalama 73
65	Liu ve Chen, 2017	RE-LY ARISTOTLE ROCKET-AF ARISTOTLE	Tayvan	Markov Modeli	75 yaş üzeri
66	Vilain vd. 2017	RE-LY ARISTOTEL AVERROE ROCKET-AF	Tayvan	Markov Modeli	Ortalama 72
67	van Hulst vd. 2018	RE-LY	Hollanda	Markov Modeli	80 yaş altı ve 80 yaş üzeri
68	Hospodar vd. 2018		ABD	Markov Modeli	65 yaş
69	de Jong vd. 2019	RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE ve ENGAGE AF-TIMI	Hollanda	Markov Modeli	Ortalama 73,5
70	Dwiprahasto vd. 2019	ROCKET AF	Endonezya	Markov Modeli	60 yaş ve üzeri

Tablolar Devamı

71	Hersi vd. 2019	ROCKET AF	Saudi Arabia	Markov Modeli	70 yaş
72	Hori vd. 2020	ROCKET AF	Japonya	Markov Modeli	Ortalama 71.1

73	Kim vd. 2019		Kore	Markov Modeli	18 yaş ve üstü
74	Lekuona 2019	ENGAGE AF-TIMI 48	İspanya	Markov Modeli	Ortalama 71
75	Mendoza vd. 2019	ARISTOTLE, RE-LY, ROCKET-AF	Kolombiya	Markov Modeli	Ortalama 72
76	Rattanaohotphanit vd. 2019	ARISTOTLE RE-LY ENGAGE AF-TIMI ROCKET-AF	Tayland	Markov Modeli	
77	Thom vd. 2019		İngiltere	Markov Modeli	70 yaş
78	Bowrin vd. 2020a		İngiltere	Markov Modeli	
79	Bowrin vd. 2020b	ROCKET-AF	Fransa	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
80	de Pourvoirville vd. 2019	RE-LY	Fransa	Markov Modeli	
81	Dilokthornsakul vd. 2020		Tayland	Markov Modeli	75 yaş
82	Liao vd. 2020		Tayvan	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
83	Walter vd. 2021	ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF TIMI 48, ROCKET-AF	Avusturya	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
84	Wang vd. 2020	ARISTOTLE, RE-LY, ENGAGE AF TIMI 48, ROCKET-AF	ABD	Markov Modeli	
85	Hallinen vd. 2021		Finlandiya	Markov Modeli	Ortalama 76.3
86	Wei vd. 2021		ÇİN	Markov Modeli	Ortalama 65

Tablolar Devamı

87	Jaberi vd. 2021		İran	Markov Modeli	Ortalama 67
----	-----------------	--	------	---------------	-------------

88	Lorenzoni vd. 2021		İtalya	Markov Modeli	
89	Wu vd. 2021		ABD	Markov Modeli	75 yaş üzeri
90	Aghoram vd. 2022		Hindistan	Markov Modeli	60 yaş ve üzeri
91	Azahar vd. 2022		Malezya	Markov Modeli	Ortalama 64
92	Cervanres vd. 2022		İspanya	Markov Modeli	Ortalama 73.4
93	Choi vd. 2022		Kore	Markov Modeli	18 yaş ve üstü
94	Zhao vd. 2016		Singapur	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
95	Peng vd. 2023		Hong Kong	Markov Modeli	65 yaş ve üzeri
96	Zhou vd. 2022		ÇİN	Markov Modeli	60 yaş ve üzeri
97	Syeed vd. 2023		Tayland	Markov Modeli	65 yaş
98	You 2014		Hong Kong	Markov Modeli	Ortalama 70 yaş
99	Bellin vd. 2019		İtalya	Markov Modeli	
100	Li vd. 2016		Hong Kong	Markov Modeli	Ortalama 78.9
101	Krejezy vd. 2014	RE-LY ROCKET-AF ARISTOTLE	Almanya	Markov Modeli	65 yaş
102	Krittayaphong ve. Permsuwan 2024		Thailand	Markov Modeli	Ortalama 68.8
103	Tajik vd. 2024		iran	Markov Modeli	50 ve üzeri
104	Hallinen vd. 2016		Finlandiya	Markov Modeli	70 yaş
105	Ng vd. 2019		Tayland	Markov Modeli	

Ek 5. Çalışmaların Özellikleri 2

No	Çalışmanın yazarı	Zaman ufku	Para birimi	İndirgeme (İskonto) oranı	Çalışma Perspektifi
----	-------------------	------------	-------------	---------------------------	---------------------

1	Shah ve Gage 2011	20 yıl boyu	2010 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Sigorta Şirketinin Bakış Açısını
2	Freeman vd. 2011	Yaşam boyu	2008 ABD doları cinsinden	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
3	Pink vd. 2011	Yaşam boyu	İngiliz Sterlini (2009 £)	Yıllık %3 oranında iskonto	Ulusal Sağlık Hizmeti
4	Sorensen vd. 2011	Yaşam boyu	2010 Kanada doları (CAD)	Yıllık %3 oranında iskonto	Kanada Ödeyici Perspektifi
5	Gonzalez vd. 2012	Yaşam boyu	2010 euros	Yıllık %3 oranında iskonto	Ulusal Sağlık Sistemi
6	Kamel vd. 2012a	20 yıllık bir ufuk	2010 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Bir Bakış Açısı
7	Kamel vd. 2012b	20 yıllık bir süre	2010 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Bakış Açısı
8	Kansal vd. 2012a	Yaşam boyu	Kanada doları (CAD)	Yıllık %5 oranında iskonto	Kanadalı Bir Ödeyici Perspektifi
9	Kansal vd. 2012b	Yaşam boyu	(2010 prices in £)	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Üçüncü Taraf Ödeyici
10	Langkilde vd. 2012	Yaşam boyu	2011 yıllı EURO	%2 oranında iskonto edildi	Danimarka Sağlık Hizmetleri
11	Lee vd. 2012a	Yaşam boyu	2012 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Medicare Bakış Açısı
12	Lee vd. 2012b	Yaşam boyu	Cost in 2011 (US\$)	Yıllık %3 oranında iskonto	Medicare Bakış Açısı
13	Lee vd. 2012c	Yaşam boyu	2011 US \$	Yıllık %3 oranında iskonto	Medicare Bakış Açısından
14	Andrikopoulos vd. 2012	Yaşam boyu	Ocak 2012 €	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Ulusal Sağlık Hizmeti (Nhs)
15	Bergh vd. 2013	Yaşam boyu	2011 South Africa Rand	Yıllık %5 oranında iskonto	Ödeyici Bakış Açısı
16	Harrington vd. 2013	Yaşam boyu	2012 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Bakış Açısı

Tablolar Devamı

17	Canestaro vd. 2013	Yaşam boyu	2011 USD.	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal
18	Chang vd. 2013		USD		Sağlık Hizmeti
19	Coyle vd. 2013	Markov Modeli	USD		Hasta Bakış Açısı
20	Davidson vd. 2013	Markov Modeli	USD	Yıllık %3 oranında iskonto	İl Sağlık Bakanlığına İlişkin Üçüncü Taraf Bakış Açısı
21	Kleintjens vd. 2013	Yaşam boyu	Kanada Doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal
22	Pletscher vd. 2013	20 yıl boyu	2010 euros	%2 oranında iskonto edildi.	Belçika Sağlık Sistemi (Geri Ödeme Kurumu) Bakış Açısı
23	Silva vd. 2013	Yaşam boyu	2010 euros	Belirsiz	İsviçre Sağlık Sistemi Bakış Açısı
24	Wouters vd. 2013	Yaşam boyu	İsviçre Frangı	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Bakış Açısı
25	Chang vd. 2014	Yaşam boyu	EURO	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Bakış Açısı
26	Chevalier vd. 2014	Yaşam boyu	2012 Euros	Yıllık %4 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicilerinin Bakış Açısı
27	Clemens vd. 2014	Yaşam boyu	2013 ABD Doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Nhı Perspektifi
28	Jarungsucces ve Taerakun 2014	Yaşam boyu	2013 Tayland Bahtı	Yıllık %3 oranında iskonto	Hükümet Perspektifi Toplumsal Perspektif
29	Kongnakorn vd. 2014	Yaşam boyu	2012 Euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicilerinin Bakış Açısı
30	Kourlaba vd. 2014	Yaşam boyu	2013 Euro	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Ödeyici Perspektifi
31	Lanitis vd. 2014a	Yaşam boyu	2012 EURO		Fransız Ödeyici Perspektifi
32	Lanitis vd. 2014b	Yaşam boyu	2011 SEK	Yıllık %3 oranında iskonto	İsveç Toplumsal Perspektifi Toplumsal Bir Bakış Açısı
33	Morais vd. 2014	Yaşam boyu	2013 Euro	Yıllık %5 oranında iskonto	İtalya Sağlık Sistemi Perspektifi
34	Rognoni vd. 2014	Yaşam boyu	2013 Euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Hollanda Sağlık Sistemi

Tablolar Devamı

35	Stevanović vd. 2014	Yaşam boyu	2012 Euro	Yıllık %4 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Sunucusu (Ödeyici Perspektifi)
36	Verhoef vd. 2014 HOLLANDA	Yaşam boyu	2012 Singapur doları (SG\$)	Yıllık %4 oranında iskonto	Singapur Sağlık Sistemi Perspektifi Norveç Sağlık Sistemi
37	Wang vd. 2014	Yaşam boyu	2012 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Çinli Sağlık Hizmeti Sunucuları
38	Wisloff vd. 2014	Yaşam boyu	2013 UK setting	Yıllık %4 oranında iskonto	Birleşik Krallık Ödeyici Perspektifi
39	Wu vd. 2014	Yaşam boyu	\$AUD	Yıllık %3 oranında iskonto	Avustralya Hükümeti Perspektifi
40	Zheng vd. 2014	Yaşam boyu	2013 ABD doları	Yıllık %3,5 oranında iskonto	ABD Sağlık Sistemi Perspektifi
41	Ademi vd. 2013	Yaşam boyu	2013 Euro	Yıllık %5 oranında iskonto	Toplum Perspektifi
42	Magnuson vd. 2015	Yaşam boyu		Yıllık %3 oranında iskonto	Portekiz Ulusal Sağlık Sistemi Perspektifi
43	Esquivias vd. 2015	Yaşam boyu	Brezilya reali R\$	Yıllık %3 oranında iskonto	Kamu Sağlık Sistemi Özel Sağlık Sistemi/Sigorta Perspektifi
44	Costa vd. 2015	Yaşam boyu	2015 Euro	Yıllık %5 oranında iskonto	İtalyan Kamu Sağlık Sistemi
45	Souza vd. 2015	Yaşam boyu	2012 ABD Doları	Yıllık %5 oranında iskonto	Ödeyicinin Bakış Açısı Slovenya Sağlık Ödeyicisi Perspektifi
46	Galvani vd. 2015	Yaşam boyu	Japon Yeni (¥), USD	Belirsiz	Sağlık Sistemi Perspektifi
47	Giorgi vd. 2015	Yaşam boyu	2013 Euro	Yıllık %5 oranında iskonto	Belçika Sağlık Sistemi Perspektifi
48	Janzic ve Kos 2015	20 yıl boyu	2012 Euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Alman Kamu Sağlık Sigortası
49	Kamae vd. 2015	Yaşam boyu	2012 ABD doları	Yıllık %2 oranında iskonto	Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti
50	Kongnakorn vd. 2015	Yaşam boyu	2014 Euros	Yıllık %1,5-3 oranında iskonto	Alman Yasal Sağlık Sigortası (Shi) Perspektifi

Tablolar Devamı

51	Krejczy vd. 2015 ayrı varfarin hesaplamış	Yaşam boyu	2014 Euros	Yıllık %5 oranında iskonto	İtalyan Sağlık Sistemi Perspektifi
			2015 AUD		Avustralya Sağlık Hizmetleri Perspektifi
			2015 yılı USD		Özel Sigorta Sağlayıcısı
			2014 ABD dolar		ABD Toplum Perspektifi
52	Lip vd. 2015	Yaşam boyu	2013 ABD Doları	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Toplum Perspektifi
53	Mensch vd. 2015	Yaşam boyu	2015 Euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Üçüncü Taraf Geri Ödeme Kurumu
54	Rognoni vd. 2015	Yaşam boyu	2013 CH\$	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Şili Kamu Sağlık Sistemi İspanyol Ulusal Sağlık Sistemi Perspektifi
55	Ademi vd. 2016	Yaşam boyu	DZD 2015 prices	Yıllık %5 oranında iskonto	Cezayir Ödeyici Perspektifi
56	Shah vd. 2016	Yaşam boyu	2014 US dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	ABD Sağlık Sistemi Perspektifi
57	Nguyen vd. 2016	Yaşam boyu	2012 US dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	ABD Üçüncü Taraf Ödeyicileri Perspektifi
58	Salata vd. 2016	Yaşam boyu	2012 US dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
			2015 US dolar		ABD Sağlık Sistemi Perspektifi
			2014 Euros		Hasta Perspektif
59	Athanasakis vd. 2016	Yaşam boyu	2015 US	Yıllık %3 oranında iskonto	ABD Üçüncü Taraf Ödeyici Perspektifi
			2018 Euro		Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Bakış Açısı
60	Lanas vd. 2016	Yaşam boyu	2015 IDR	Yıllık %3 oranında iskonto	Ödeyici Perspektifi
61	Rubio-Terrés vd. 2016	Yaşam boyu	2013 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı Perspektifi
62	Aoudia vd. 2017	Yaşam boyu	2019 Japon yeni	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Kamu Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Perspektifi
			2017 US		Kore Sağlık Sistemi Perspektifi
63	Cowper vd. 2017	Yaşam boyu	2017 Euros	Yıllık %3 oranında iskonto	İspanyol Ulusal Sağlık Sistemi
64	Hernandez vd. 2017	10 yıllık zamansal ufuk	2018 USD	Yıllık %3 oranında iskonto	Üçüncü Taraf Ödeyici Perspektifi

Tablolar Devamı

65	Liu ve Chen, 2017	20 yıl boyu	2017 ABD Doları	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
66	Vilain vd. 2017	20 yıl boyu	2017 ABD Doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Ödeyici Perspektifi
67	van Hulst vd. 2018	30 yıll	2015 İngiliz Sterlini	Yıllık %4 oranında iskonto	Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmeti
68	Hospodar vd. 2018	Yaşam boyu	2018 İngiliz Sterlini		Ulusal Sağlık Hizmeti ve Kişisel ve Sosyal Hizmetler Perspektifi
69	de Jong vd. 2019	Yaşam boyu	2017 Euros	Yıllık %4 oranında iskonto	Fransız Ulusal Sağlık Sigortası Perspektifi
70	Dwiprahasto vd. 2019	Yaşam boyu	2015 euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Tüm Ödeyici Perspektifi
71	Hersi vd. 2019	Yaşam boyu	2017 US dollars	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Tayland Toplumsal Perspektifi
72	Hori vd. 2020	Yaşam boyu	USD in 2016	Yıllık %2 oranında iskonto	Tayvan Ulusal Ödeyici Perspektifi
73	Kim vd. 2019	Yaşam boyu	2018 euro	Yıllık %5 oranında iskonto	Avusturya Sağlık Sistemi
74	Lekuona 2019	Yaşam boyu	2018 dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	ABD Özel Ödeyici Perspektifi
75	Mendoza vd. 2019	Yaşam boyu	2019 Euros	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Perspektifi
76	Rattanachotphanit vd. 2019	Yaşam boyu 10 yıl	2019 Euros 2020 ABD Doları	Yıllık %3 oranında iskonto	İtalyan Ulusal Sağlık Sistemi Perspektifi ABD Özel Ödeyici Perspektifi
77	Thom vd. 2019	Yaşam boyu	2021 US Dollars	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
78	Bowrin vd. 2020a	Yaşam boyu	2019 MYR (Malaysian Ringgit),	Belirsiz	Sağlık Hizmeti Sunucusu Bakış Açısı
79	Bowrin vd. 2020b	Yaşam boyu	2018 Euro	Yıllık %4 oranında iskonto	İspanyol Ulusal Sağlık Sistemi Perspektifi
80	de Pourvoirville vd. 2019	Yaşam boyu	2015 euro	Yıllık %4 oranında iskonto	Tüm Ödeyici Perspektifi
81	Dilokthornsakul vd. 2020	Yaşam boyu	2017 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif

Tablolar Devamı

82	Liao vd. 2020	Yaşam boyu	2016 USD	Yıllık %3 oranında iskonto	Tayvan Ulusal Ödeyici Perspektifi
83	Walter vd. 2021	Yaşam boyu	2018 euros	Yıllık %3 oranında iskonto	Avustralya Sağlık Hizmetleri Perspektifi
84	Wang vd. 2020	Yaşam boyu	2018 dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	US Ödeyici Perspektifi
85	Hallinen vd. 2021	Yaşam boyu	2019 Euros	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Perspektifi
86	Wei vd. 2021	30 yıl	Çin Yuanı (CNY)	Yıllık %3 oranında iskonto	Ödeyici Perspektifi
87	Jaberi vd. 2021	20 yıl	2019 dolar		Sosyal Perspektif
88	Lorenzoni vd. 2021		2019 Euros	Yıllık %3,5 oranında iskonto	İtalyan Sağlık Sistemi Perspektifi
89	Wu vd. 2021	5 10 15 yıl	2020 ABD Doları	%3 ve %2 oranında iskonto edildi	US Ödeyici
90	Aghoram vd. 2022	Yaşam boyu	2021 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
91	Azahar vd. 2022	Yaşam boyu	2019 MYR		Sağlık Hizmeti Sunucusu Perspektifi
92	Cervanres vd. 2022	Yaşam boyu	2018 euros	Yıllık %3 oranında iskonto	İspanyol Ulusal Sağlık Sistemi Perspektifi
93	Choi vd. 2022	20 yıl	2020 Dolar	Yıllık %4,5 oranında iskonto	Kore Sağlık Sistemi
94	Zhao vd. 2016	Yaşam boyu	2015 dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	Hastane Perspektifi
95	Peng vd. 2023	Yaşam boyu	2016 US dolar	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplum Perspektifi
96	Zhou vd. 2022	Yaşam boyu	2020 US dolar	Yıllık %5 oranında iskonto	Çin Sağlık Sistemi
97	Syeed vd. 2023	Yaşam boyu	2021 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplum Perspektifi Sağlık Hizmeti Perspektifleri
98	You 2014	Yaşam boyu	2013 ABD doları	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Sağlayıcısı
99	Bellin vd. 2019				İtalyan NHS perspektifi

Tablolar Devamı

100	Li vd. 2016	Yaşam boyu	2014 ABD doları	Yıllık %3,5 oranında iskonto	Kamu Kurumsal Perspektif
101	Krejczy vd. 2014	20 yıl	2012 Euro	Yıllık %5 oranında iskonto	Alman Sağlık Sigortası Perspektifi
102	Krittayaphong ve Permsuwan 2024	Yaşam boyu	2022 US dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif Sağlık Sistemi Perspektifi
103	Tajik vd. 2024	30 yıl	2023 US Dollars	Yıllık %3 oranında iskonto	Toplumsal Perspektif
104	Hallinen vd. 2016	Yaşam boyu	2014 Euro	Yıllık %3 oranında iskonto	Sağlık Hizmeti Ödeyicisi Perspektifi
105	Ng vd. 2019		2019 Dolar		Sağlık Sistemi Perspektifi Toplum Perspektifi

Ek 6. Çalışmaların Toplam Maliyet, QALY ve Eşik Değerleri

No	Yazarın adı ve yılı	İlaçlar	Toplam Maliyet	QALY	Eşik değerleri
1	Shah ve Gage 2011	Dabigatran 150 mg	43700	8,65	50.000\$
		Dabigatran 110 mg	44300	8,54	
		Varfarin	23 000	8,40	
		Aspirin	20 000	8,17	
		Aspirin and clopidogrel	34 000	8,32	
2	Freeman vd. 2011	Dabigatran 150 mg	168398	10,84	50.000\$
		Dabigatran 110 mg	164576	10,7	
		Varfarin	143193	10,28	
3	Pink vd. 2011	Dabigatran 150 mg	9.850	6,536	30000 £ (İngiliz sterlini)
		Varfarin	6480	6,39	
4	Sorensen vd. 2011	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	45124	7,29	CAD 30,000/QALY
		Varfarin	42946	7,08	
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	15 193	8,73	
5	Gonzalez vd. 2012	Varfarin	10 343	8,45	30 000 euros
		Apixaban 5 mg	381700	4,19	
6	Kamel vd. 2012a	Varfarin	378500	3,91	50.000 \$
		Dabigatran 150 mg	9000	4,27	
7	Kamel vd. 2012b	Varfarin		3,91	50000\$
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	6,889 ICER		
8	Kansal vd. 2012a	rivaroxaban	\$22,475 ICER		30.000 CAN\$/QALY
		80 yaş altı hastalar için 150 mg	4831 ICER		
		80 yaş ve üzeri hastalar için 150 mg	7090 ICER		
9	Kansal vd. 2012b	80 yaş altı hastalar için 150 mg	3457 ICER		20.000 £/QALY
		80 yaş ve üzeri hastalar için 150 mg			

Tablolar Devamı

10	Langkilde vd. 2012	Dabigatran 80 yaş altı hastalar için günde iki kez 110 mg	18752	8,59	30.000 E
		Varfarin	16886	8,32	
11	Lee vd. 2012a	Apixaban 5 mg	87592	11,23	\$50.000
		Varfarin	90.225	10,89	\$100.000
12	Lee vd. 2012b	Rivaroksaban 20 mg	94456	10,03	50000\$
		Varfarin	88544	9,81	
13	Lee vd. 2012c	Apixaban 5 mg	3454	0,96	\$50 000
		Aspirin	1805	0,96	
14	Andrikopoulos vd. 2012	Dabigatran 150 mg	34836	10,01	
		Dabigatran 110 mg	35614	9,94	
		Varfarin	30618	9,64	
		Aspirin	28014	9,43	\$50 000
		Aspirin and clopidogrel	30953	9,31	
		Acenocoumarol	30683	9,64	
15	Bergh vd. 2013	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	320286	7,19	\$50 000
		Varfarin	301249	6,98	
16	Harrington vd. 2013	Dabigatran 150 mg	82719	8,41	
		Rivaroksaban 20 mg	78738	8,26	
		Apixaban 5 mg	85326	8,47	\$50 000
		Varfarin	77813	7,97	
17	Canestaro vd. 2013	Dabigatran 150 mg	88994	6,15	
		Rivaroksaban 20 mg	84192	6,18	
		Apixaban 5 mg	87794	6,28	100000
		Varfarin	49638	5,87	
18	Chang vd. 2013	Dabigatranın warfarin	ICER değeri 68,333 ABD doları ICER değeri ise 20,500 ABD doları		
19	Coyle vd. 2013	Dabigatran 150 mg	21486	6,617	50000\$
		Varfarin	18620	6,48	

Tablolar Devamı

20	Davidson vd. 2013	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	27009	8,6	50000 euro
		Varfarin	24797	8,31	
21	Kleintjens vd. 2013	Apixaban 5 mg	18695	8,213	35000
		Varfarin	17867	8,119	
		Dabigatran 150 mg için ICER 25108			
22	Pletscher vd. 2013	Dabigatran 110 mg için ICER 9702			50000 CHF
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalara günde iki kez 110 mg için ICER 10215			
23	Silva vd. 2013	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalara günde iki kez 110 mg için varfarinle kıyaslandığında ICER 8409			10000 E
24	Wouters vd. 2013	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	13333	9,51	20000
		Varfarin	12454	9,19	
25	Chang vd. 2014	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	39135	8,4	belirsiz
		Varfarin	34500	008	
26	Chevalier vd. 2014	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	23231	7,94	24,000 36,000 euro
		Varfarin	19397	7,70	
27	Clemens vd. 2014	Dabigatran 150 mg	39331	8,07	100000
		Varfarin	21366	7,75	
		Dabigatran 150 mg	186641,6	2,34	
		Dabigatran 110 mg	187653,46	2,29	
28	Jarungsuccess ve Taerakun 2014	Rivaroksaban 20 mg	173149,61	2,31	50000
		Apixaban 5 mg	299536,42	2,33	
		Varfarin	71184,43	2,29	

Tablolar Devamı

28	Jarungsuccess ve Taerakun 2014	Dabigatran 150 mg	335804,35	2,34	50000
		Dabigatran 110 mg	337267,66	2,29	
		Rivaroksaban 20 mg	322713,63	2,31	
		Apixaban 5 mg	448747,82	2,33	
		Varfarin	221151,27	2,29	
29	Kongnakorn vd. 2014	Apixaban 5 mg	13713	6,93	30000
		Aspirin	11402	6,61	
30	Kourlaba vd. 2014	Rivaroksaban 20 mg	7868	6,5	30000
		Varfarin	8107	6,28	
31	Lanitis vd. 2014a	Dabigatran 150 mg	20281	6,221	15000 30000
		Dabigatran 110 mg	20648	6,186	
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	20290	6,22	
		Rivaroksaban 20 mg	20473	6,242	
		Apixaban 5 mg	20281	6,289	
		Varfarin	17966	6,099	
		Aspirin	18325	6,025	
32	Lanitis vd. 2014b	Apixaban 5 mg	123361	6,71	SEK 500,000 SEK 100,000
		Varfarin	116463	6,51	
33	Morais vd. 2014	Rivaroksaban 20 mg	6142	3,83	30000
		Varfarin	6061	3,81	
34	Rognoni vd. 2014	Dabigatran 150 mg	19065	9,587	25000
		Rivaroksaban 20 mg	19993	9,122	
		Rivaroksaban 20 mg	18960	9,402	
		Varfarin	12801	8,764	
35	Stevanović vd. 2014	Apixaban 5 mg	20205	7,18	20000 30000
		Varfarin	18353	7	

Tablolar Devamı

36	Verhoef vd. 2014	Dabigatran 150 mg	14294	9,99	20000
		Rivaroksaban 20 mg	14510	9,79	
		Apixaban 5 mg	13583	9,99	
		Varfarin	8829	9,62	
37	Wang vd. 2014	Dabigatran 150 mg	50484	8,82	SG\$ 65,000 (US\$58,500)
		Dabigatran 110 mg	54919	8,73	
		Rivaroksaban 20 mg	51975	9,33	
		Varfarin	34648	8,75	
38	Wisloff vd. 2014	Dabigatran 110 mg	54104	5,80	€ 79000 /QALY
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	49821	5,85	
		Rivaroksaban 20 mg	50611	5,81	
		Apixaban 5 mg	50402	5,86	
		Varfarin	47498	5,70	
39	Wu vd. 2014	Rivaroksaban 20 mg	105034	9,75	38,733
		Varfarin	7439	9,22	
		Aspirin	6095	9,19	
		Aspirin and clopidogrel	1621	9,25	
40	Zheng vd. 2014	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	23342	7,68	25000
		Rivaroksaban 20 mg	25220	7,47	
		Apixaban 5 mg	24014	7,63	
		Varfarin	24680	7,36	
41	Ademi vd. 2013	Apixaban 5 mg	28948	8,052	45.000 AUD
		Varfarin	24640	7,719	
42	Magnuson vd. 2015	Edoxaban 60 mg	43370	7,16	\$50,000,
		Varfarin	26986	6,715	
43	Esquivias vd. 2015	Apixaban 5 mg	18029	6,424	30000 euro
		Acenocoumarol	15541	6,230	

Tablolar Devamı

44	Costa vd. 2015	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	9570,99		20000
		Rivaroksaban 20 mg	10 128,56		
		Apixaban 5 mg	9998,14	0,19	
		Varfarin	8934,16		
45	Souza vd. 2015	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	US\$ 12060,81	7,25	24.275,74 ABD doları
		Varfarin	US\$ 6940,58	6,91	
	Souza vd. 2015	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	US\$18,976.54	7,24	
		Varfarin	US\$15,736.31	6,89	
46	Galvani vd. 2015	Dabigatran 150 mg	icer: 7759,48	7,57	
		Varfarin		7,61	
		Aspirin		7,93	
47	Giorgi vd. 2015	Apixaban 5 mg	ICER 786,08		11558 – 34664 ABD Doları
48	Janzic ve Kos 2015	Dabigatran 150 mg	9479	7,428	25000 E
		Rivaroksaban 20 mg	10115	7,282	
		Apixaban 5 mg	9600	7,453	
		Edoxaban 60 mg	9732	7,419	
		Varfarin	5922	7,218	
49	Kamae vd. 2015	Apixaban 5 mg	5655712	7,469	(US \$22,500)
		Varfarin	5144019	7,23	
50	Kongnakorn vd. 2015	Dabigatran 110 mg	13658	6,841	10000 ve 30.000 €
		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	13495	6,881	
		Rivaroksaban 20 mg	13625	6,895	
		Apixaban 5 mg	13992	6,956	
		Varfarin	12600	6,763	

Tablolar Devamı

51	Krejczy vd. 2015	Edoxaban 60 mg	20157	7,69	50000
		Edoxaban 30 mg	21052	7,65	
		Varfarin	9747	7,48	
		Rivaroksaban 20 mg	19874	7,67	
		Varfarin	9096	7,59	
		Dabigatran 150 mg	19537	7,71	
		Varfarin	7622	7,64	
		Dabigatran 110 mg	20048	7,68	
		Varfarin	7622	7,74	
		Apixaban 5 mg	19885	7,75	
52	Lip vd. 2015	Varfarin	8915	7,56	44400
		Apixaban 5 mg	\$16 777	6,736	
		Aspirin	\$11 809	6,551	
53	Mensch vd. 2015	Rivaroksaban 20 mg	20.238	11,06	€ 25.000,00
		Varfarin	9.464	10,35	
54	Rognoni vd. 2015	Edoxaban 60 mg	18658	9,022	25000
		Varfarin	14060	8,425	
55	Ademi vd. 2016	Apixaban 5 mg	20416227	5109,98	30000
		Aspirin	18420633	4821,96	
56	Shah vd. 2016	Dabigatran 150 mg	56425	9,35	50000
		Rivaroksaban 20 mg	58889	9,24	
		Apixaban 5 mg	55455	9,38	
		Edoxaban 60 mg	54159	9,31	
		Varfarin	46241	9,02	
57	Nguyen vd. 2016	Edoxaban 60 mg	99883	10,5	50000
		Varfarin	123516	10,11	
58	Salata vd. 2016	Dabigatran 150 mg	104186	9,392	100000
		Varfarin	95528	8,998	
59	Athanasakis vd. 2016	Apixaban 5 mg	9601,11	6,45	30000
		Varfarin	6391	6,228	

Tablolar Devamı

60	Lanas vd. 2016	Apixaban 5 mg	605212	6,015	22942,007
		Acenocoumarol	99912	5,833	
61	Rubio-Terrés vd. 2016	Rivaroksaban 20 mg	28100	7,767	30000
		Acenocoumarol	27008	7,612	
62	Aoudia vd. 2017	Rivaroksaban 20 mg	1031387	5,157	50000 dolar
		Apixaban 5 mg	978530	5,199	
		Acenocoumarol	441714	5,053	
63	Cowper vd. 2017	Apixaban 5 mg	21852	7,94	100.000 \$
		Varfarin	16927	7,54	
64	Hernandez vd. 2017	Dabigatran 150 mg	220927	8,304	75.000\$ 115.000\$
		Dabigatran 110 mg	223922	8,3058	
		Apixaban 5 mg		8,3224	
		Rivaroksaban 20 mg	212579	8,1349	
		Edoxaban 60 mg	206336	8,2462	
		Varfarin	184252	7,9615	
65	Liu ve Chen, 2017	Dabigatran 150 mg	13426	5,918	US\$50,000
		Dabigatran 110 mg	13693	5,896	
		Rivaroksaban 20 mg	13455	5,937	
		Apixaban 5 mg	15965	5,985	
		Varfarin	10660	5,85	
66	Vilain vd. 2017	Edoxaban 60 mg	11718	5,86	22.704 ABD Doları
		Varfarin	7672	5,546	
67	van Hulst vd. 2018	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	894088896	101,6	
		Varfarin	907981185	97,09	
68	Hospodar vd. 2018	Dabigatran 150 mg	238399	8,0165	\$US100,000/QALY
		Dabigatran 110 mg	242878	8,0131	
		Rivaroksaban 20 mg	237483	7,3806	
		Apixaban 5 mg	235933	7,9451	
		Edoxaban 60 mg	221930	8,1382	
		Varfarin	199393	7,6915	

Tablolar Devamı

69	de Jong vd. 2019	Dabigatran 150 mg	39284	0,131	20000 Euros
		Rivaroksaban 20 mg	37314	0,177	
		Apixaban 5 mg	35703		
		Varfarin	37165	0.330	
70	Dwiprahasto vd. 2019	Rivaroksaban 20 mg	47789630	4,79	133375000 IDR
		Varfarin	21689839	4,61	
71	Hersi vd. 2019	Dabigatran 150 mg	467	0,042	20000
		Dabigatran 110 mg	373	0,072	
		Rivaroksaban 20 mg	149	0,029	
		Varfarin	1137	0,133	
72	Hori vd. 2020	Rivaroksaban 20 mg	¥6754603	10,03	¥5000000 (€42537)
		Varfarin	¥6873496	9,5	
73	Kim vd. 2019	Rivaroksaban 20 mg	20886	11,81	30000
		Varfarin	17151	11,43	
74	Lekuona 2019	Edoxaban 60 mg	19163	6,99	(25000-30 000 per QALY)
		Varfarin	15247	6,65	
75	Mendoza vd. 2019	Dabigatran 150 mg	18122	1,49	\$9 000 USDper
		Rivaroksaban 20 mg	24547	1,24	
		Apixaban 5 mg	17916	1,48	
		Varfarin	21966	1,32	
76	Rattanachotphanit vd. 2019	Dabigatran 150 mg	12168	6,78	US \$ 5842
		Dabigatran 110 mg	12074	6,57	
		Rivaroksaban 20 mg	11686	6,51	
		Apixaban 5 mg	11651	6,44	
		Edoxaban 60 mg	11832	6,84	
		Edoxaban 30 mg	11773	6,45	
		Varfarin	4602	6,1	
		Dabigatran 150 mg	11278	6,78	
		Dabigatran 110 mg	11128	6,57	
		Rivaroksaban 20 mg	10690	6,51	
		Apixaban 5 mg	10684	6,44	

Tablolar Devamı

76	Rattanachotphanit vd. 2019	Edoxaban 60 mg	10918	6,84	US \$ 5842
		Edoxaban 30 mg	10693	6,45	
		Varfarin	3602	6,1	
77	Thom vd. 2019	Dabigatran 150 mg	23064	5,416	£20,000 and £30,000
		Rivaroksaban 20 mg	24841	5,451	
		Apixaban 5 mg	23340	5,488	
		Edoxaban 60 mg	23985	5,405	
		Varfarin	24418	5,166	
78	Bowrin vd. 2020a	Rivaroksaban 20 mg	11598	6,08	20000
		Apixaban 5 mg	11734	6,06	
		Varfarin	9889	5,96	
79	Bowrin vd. 2020b	Rivaroksaban	15896	7,11	€11,000/QALY,
		Varfarin	15182	7	
80	de Pourville vd. 2019	Dabigatran 150 mg	€298,916, 738	57301	
		Varfarin	€300,942,231	57198	
81	Dilokthornsakul vd. 2020	Dabigatran 150 mg	481658	7,28	160,000 THB
		Dabigatran 110 mg	583996	7,26	
		Rivaroksaban 20 mg	455501	7,2	
		Apixaban 5 mg	458173	7,42	
		Edoxaban 60 mg	458167	7,31	
		Edoxaban 30 mg	450649	7,3	
		Varfarin	158814	6,98	
82	Liao vd. 2020	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	35686	11,76	20000 USD
		Rivaroksaban 20 mg	27645	11,66	
		Apixaban 5 mg	26656	11,51	
		Edoxaban 60 mg	33232	11,92	
		Varfarin	13363	8,28	

Tablolar Devamı

		Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	15687	5,43	
83	Walter vd. 2021	Rivaroksaban 20 mg	17522	5,45	28000 €
		Apixaban 5 mg	15269,14	5,452	
		Edoxaban 60 mg	15534	5,401	
		Varfarin	12968	5,271	
		Dabigatran 150 mg	53962,25	7,45	
		Rivaroksaban 20 mg	57621	7,32	
84	Wang vd. 2020	Apixaban 5 mg	54564,45	7,43	\$50,000/QALY
		Edoxaban 60 mg	51188	7,36	
		Varfarin	42044	7,11	
		Dabigatran 150 mg	18746	5,98	
85	Hallinen vd. 2021	Rivaroksaban 20 mg	18385	6,05	35000 euros
		Apixaban 5 mg	18342	6,09	
		Varfarin	22033	5,94	
		Dabigatran 150 mg	34324,91	15	
86	Wei vd. 2021	Dabigatran 110 mg	23615	12,4	9481,88
		Rivaroksaban 20 mg	29673	15,46	
		Varfarin	5317	11,07	
87	Jaberi vd. 2021	Rivaroksaban 20 mg	25275	0,5	21011 dolar
		Varfarin	26554	0,33	
		Dabigatran 150 mg	16003	5,77	
88	Lorenzoni vd. 2021	Rivaroksaban 20 mg	16684	5,39	25000
		Apixaban 5 mg	15245	5,9	
		Varfarin	21331	5,09	
89	Wu vd. 2021	Rivaroksaban 20 mg	32271	5,33	50000
		Apixaban 5 mg	30648,5	5,48	
		NOAK	29515	5,53	
		Varfarin	14280	5,17	

Tablolar Devamı

90	Aghoram vd. 2022	Dabigatran 150 mg	1705,7	3,2	[US\$]1889)
		Dabigatran 110 mg	1472	3,2	
		Varfarin	656,6	3,1	
91	Azahar vd. 2022	NOAK Varfarine kıyasla inme cinsinden ICER	19.25		MYR 12,810 to MYR 22,840 (~USD 4000–USD 7000)
92	Cervanres vd. 2022	Dabigatran <80 yaş hastalar için günde iki kez 150 mg, ≥80 yaş hastalar için günde iki kez 110 mg	20608	7,23	22
		Rivaroksaban 20 mg	20384	7,24	
		Apixaban 5 mg	21262	7,19	
		Varfarin	20307	7,16	
93	Choi vd. 2022	Dabigatran 150 mg	5761	10,49	32000
		Rivaroksaban 20 mg	6379	10,95	
		Apixaban 5 mg	5151	11,1	
		Edoxaban 60 mg	5851	10,99	
		Varfarin	2874	10,83	
94	Zhao vd. 2016	Dabigatran 150 mg	30835	8,94	49700
		Dabigatran 110 mg	32510	8,9	
		Rivaroksaban 20 mg	30251	9,1	
		Apixaban 5 mg	29804	9,11	
		Edoxaban 60 mg	29848	9,09	
		Varfarin	21385	8,75	
95	Peng vd. 2023	Dabigatran 150 mg	8566	6,022	USD 46091
		Dabigatran 110 mg	8653	5,98	
		Rivaroksaban 20 mg	8088	5,87	
		Apixaban 5 mg	8240	6,017	
		Varfarin	16363	5,829	
96	Zhou vd. 2022	Dabigatran 150 mg	15809	10,53	USD 31544.40
		Dabigatran 110 mg	10093	9,62	
		Rivaroksaban 20 mg	7686	10,02	
		Apixaban 5 mg	8779	9,23	
		Varfarin	9168	8,7	

Tablolar Devamı

97	Syeed vd. 2023	Apixaban Varfarine kıyasla inme cinsinden ICER	2038 \$		US \$ 4806
	Syeed vd. 2023	Apixaban Varfarine kıyasla inme cinsinden ICER	3159 \$		
98	You 2014	NOAK	98524	9,97	50.000 ABD Doları
		NOAK Varfarine kıyasla ICER değeri	35804		
99	Bellin vd. 2019	NOAK	1323,9	6,6	
		Varfarin	1003,3	9,6	
100	Li vd. 2016	Apixaban 5 mg	12326	5,06	USD 33534
		Varfarin	11098	4,88	
101	Krejczy vd. 2014	Rivaroksaban 20 mg	19874	7,67	50000 euro
		Varfarin	9096	7,59	
		Dabigatran 150 mg	19537	7,71	
		Varfarin	7622	7,64	
		Dabigatran 110 mg	20048	7,68	
		Varfarin	7622	7,74	
		Apixaban 5 mg	19885	7,75	
		Varfarin	8915	7,56	
102	Krittayaphong ve. Permsuwan 2024	NOAK	7186	0.764	77.000 ABD doları
		Varfarin	7351	0.722	
		NOAK	7137	0.764	
		Varfarin	7304	0.722	
103	Tajik vd. 2024	Apixaban 5 mg	126,18	0,134	11134 ABD doları
		Rivaroksaban 20 mg	109,99	0,133	
		Varfarin	150,49	0,116	
104	Hallinen vd. 2016	Apixaban 5 mg	16.197	7,19	37576
		Varfarin	15.936	7,05	

Tablolar Devamı

105	Ng vd. 2019 SOCIETAL PERSPECTIVE	Dabigatran 150 mg	6375	16,27
		Rivaroksaban 20 mg	5806	16,18
		Apixaban 5 mg	6006	16,4
		Edoxaban 60 mg	6039	16,32
		Varfarin	1421	15,87
	Ng vd. 2019 HEATHCARE PERPSECTIVE	Dabigatran 150	6092	16,27
		Rivaroksaban 20 mg	5525	16,18
		Apixaban 5 mg	5724	16,4
		Edoxaban 60 mg	5757	16,32
		Varfarin	868	15,87

Ek 7. Etik Kurul Onay Belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 23.01.2024-E.327741



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Etik Kurulu



Sayı : E-61923333-050.99-327741
Konu : 65/01 İlknur KAR

23.01.2024

Sayın İlknur KAR

İlgi : 12.01.2024 tarihli ve E--050.99-0 sayılı yazınız.

Üniversitemiz Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulunun 17.01.2024 tarihli ve 65 sayılı toplantısında alınan "01" nolu karar ile İlknur KAR'ın başvurusu uygun görülmüş ve karar örneği ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Bayram TOPAL
Sosyal ve Beşeri Bilimler Etik Kurulu
Başkanı

Ek: Karar Yazısı (1 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BSRLBSVAH5 Pin Kodu :23672

Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd/tck=57833&aD=BSRLBSVAH5&aS=327741>

Adres:Esentepe Kampüsü 54187 Serdivan SAKARYA / KEP Adresi:
sakaryayuniversitesi@hs01.kep.tr
Telefon No:0264 295 50 00 Faks No:0264 295 50 31
e-Posta:ozelkalem@sakarya.edu.tr Elektronik Ağı:www.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hanife Babacan
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu



Ek 7. 1. Etik Kurul Onay Belgesi

KARAR

1. İlknur KAR'ın " Atrial Fibrilasyonlu Hastalarda Varfarine Kıyasla Yeni Antikoagülanların (NOAK) Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi: Bir Meta Analiz Uygulaması " başlıklı çalışması görüşmeye açıldı.

Yapılan görüşmeler sonunda İlknur KAR'ın " Atrial Fibrilasyonlu Hastalarda Varfarine Kıyasla Yeni Antikoagülanların (NOAK) Maliyet Etkililiğinin Değerlendirilmesi: Bir Meta Analiz Uygulaması " başlıklı çalışmasında herhangi bir anket yapılmadığı, ölçek kullanılmadığı ve insan katılımcılardan veri toplanmadığı için **Etik kurulu onayına ihtiyac olmadığına** oy birliği ile karar verilmiştir.

Ek 8. Çalışmaya Dahil Edilen Makalelerin Kaynakçası

1. Shah, S. V. ve Gage, B. F. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prophylaxis in atrial fibrillation. *Circulation*, 123(22), 2562–2570. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.110.985655>
2. Freeman, J. V., Zhu, R. P., Owens, D. K., Garber, A. M., Hutton, D. W., Go, A. S. ve Turakhia, M. P. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 154(1), 1–11. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-154-1-201101040-00289>
3. Pink, J., Lane, S., Pirmohamed, M. ve Hughes, D. A. (2011). Dabigatran etexilate versus warfarin in management of non-valvular atrial fibrillation in UK context: Quantitative benefit-harm and economic analyses. *BMJ*, 343, d6333. <https://doi.org/10.1136/bmj.d6333>
4. Sorensen, S. V., Kansal, A. R., Connolly, S., Peng, S., Linnehan, J., Bradley-Kennedy, C. ve Plumb, J. M. (2011). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: A Canadian payer perspective. *Thrombosis and Haemostasis*, 105(5), 908–919. <https://doi.org/10.1160/TH11-02-0089>
5. Gonzalez-Juanatey, J. R., Alvarez-Sabin, J., Lobos, J. M., Martinez-Rubio, A., Reverter, J. C., Oyaguez, I., Gonzalez-Rojas, N. ve Becerra, V. (2012). Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Revista Española de Cardiología*, 65(10), 901–910. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2012.06.003>
6. Kamel, H., Easton, J. D., Johnston, S. C. ve Kim, A. S. (2012a). Cost-effectiveness of apixaban vs warfarin for secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neurology*, 79(14), 1428–1434. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826d5fe8>
7. Kamel, H., Johnston, S. C., Easton, J. D. ve Kim, A. S. (2012b). Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation and prior stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 43(3), 881–883. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.641027>
8. Kansal, A. R., Sharma, M., Bradley-Kennedy, C., Clemens, A., Monz, B. U., Peng, S. Y., Roskell, N. ve Sorensen, S. V. (2012a). Dabigatran versus rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Canada: Comparative efficacy and cost-effectiveness. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(3), 575–589. <https://doi.org/10.1160/TH12-06-0388>
9. Kansal, A. R., Sorensen, S. V., Gani, R., Robinson, P., Pan, F., Plumb, J. M. ve Cowie, M. R. (2012b). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in UK patients with atrial fibrillation. *Heart*, 98(8), 573–578. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300646>
10. Langkilde, L. K., Asmussen, M. B. ve Overgaard, M. (2012). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation:

Applying RE-LY to clinical practice in Denmark. *Journal of Medical Economics*, 15(4), 695–703. <https://doi.org/10.3111/13696998.2012.673525>

11. Lee, S., Mullin, R., Blazawski, J. ve Coleman, C. I. (2012a). Cost-effectiveness of apixaban compared with warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Plos One*, 7(10), e47473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047473>
12. Lee, S., Anglade, M. W., Pham, D., Pisacane, R., Kluger, J. ve Coleman, C. I. (2012b). Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *The American Journal of Cardiology*, 110(6), 845–851. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.011>
13. Lee, S., Anglade, M. W., Meng, J., Hagstrom, K., Kluger, J. ve Coleman, C. I. (2012c). Cost-effectiveness of apixaban compared with aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation among patients unsuitable for warfarin. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 5(4), 472–478. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.112.965251>
14. Andrikopoulos, G. K., Fragoulakis, V. ve Maniadakis, N. (2012). Economic evaluation of dabigatran etexilate in the management of atrial fibrillation in Greece. *Hellenic Journal of Cardiology*, 53(6), 437–445.
15. Bergh, M., Marais, C. A., Miller-Janson, H., Stander, M. P. ve Salie, F. (2013). Economic appraisal of dabigatran as first-line therapy for stroke prevention in atrial fibrillation. *South African Medical Journal*, 103(4), 241–245. <https://doi.org/10.7196/SAMJ.6471>
16. Harrington, A. R., Armstrong, E. P., Nolan, P. E. ve Malone, D. C. (2013). Cost-effectiveness of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Stroke*, 44(6), 1676–1681. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.111.000402>
17. Canestaro, W. J., Patrick, A. R., Avorn, J., Ito, K., Matlin, O. S., Brennan, T. A., Shrank, W. H. ve Choudhry, N. K. (2013). Cost-effectiveness of oral anticoagulants for treatment of atrial fibrillation. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(6), 724–731. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.113.000661>
18. Chang, A. M., Ho, J. C., Yan, B. P., Yu, C. M., Lam, Y. Y. ve Lee, V. W. (2013). Cost-Effectiveness of Dabigatran Compared With Warfarin for Stroke Prevention in Patients With Atrial Fibrillation—A Real Patient Data Analysis in a Hong Kong Teaching Hospital. *Clinical Cardiology*, 36(5), 280–285.
19. Coyle, D., Coyle, K., Cameron, C., Lee, K., Kelly, S., Steiner, S. ve Wells, G. A. (2013). Cost-effectiveness of new oral anticoagulants compared with warfarin in preventing stroke and other cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Value in Health*, 16(4), 498–506. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.01.009>
20. Davidson, T., Husberg, M., Janzon, M., Oldgren, J. ve Levin, L. Å. (2013). Cost-effectiveness of dabigatran compared with warfarin for patients with atrial

fibrillation in Sweden. *European Heart Journal*, 34(3), 177–183. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs157>

21. Kleintjens, J., Li, X., Simoons, S., Thijs, V., Goethals, M., Rietzschel, E. R., Asukai, Y., Saka, Ö., Evers, T., Faes, P., Vansieleghem, S. ve De Ruyck, M. (2013). Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in the Belgian healthcare setting. *Journal of Medical Economics*, 16(4), 701–712. <https://doi.org/10.1007/s40273-013-0087-9>
22. Pletscher, M., Plessow, R., Eichler, K. ve Wieser, S. (2013). Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 143, w13732. <https://doi.org/10.4414/sm.w.2013.13732>
23. Silva Miguel, L., Rocha, E. ve Ferreira, J. (2013). Economic evaluation of dabigatran for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 32(7-8), 555–565. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2015.09.009>
24. Wouters, H., Thijs, V. ve Annemans, L. (2013). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate in the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation in Belgium. *Journal of Medical Economics*, 16(7), 801–810. <https://doi.org/10.3111/13696998.2013.766200>
25. Chang, C. H., Yang, Y. H. K., Chen, J. H. ve Lin, L. J. (2014). Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in Taiwan. *Thrombosis Research*, 133(5), 804–810. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.02.024>
26. Chevalier, J., Delaitre, O., Hammes, F. ve de Pourville, G. (2014). Cost-effectiveness of dabigatran versus vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: A French payer perspective. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 107(7–8), 381–390. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.04.009>
27. Clemens, A., Peng, S., Brand, S., Brueckmann, M., Kansal, A., Lim, J., Noack, H., Sander, S., ve Sorensen, S. (2014). Efficacy and cost-effectiveness of dabigatran etexilate versus warfarin in atrial fibrillation in different age subgroups. *The American Journal of Cardiology*, 114(4), 577–583. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.015>
28. Jarungsuccess, S. ve Taerakun, S. (2014). Cost-utility analysis of oral anticoagulants for nonvalvular atrial fibrillation patients at the police general hospital, Bangkok, Thailand. *Clinical Therapeutics*, 36(10), 1421–1432. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.08.016>
29. Kongnakorn, T., Lanitis, T., Annemans, L., Thijs, V. ve Marbaix, S. (2014). Cost effectiveness of apixaban versus aspirin for stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in Belgium. *Clinical Drug Investigation*, 34(10), 709–721. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0224-z>

30. Kourlaba, G., Maniadakis, N., Andrikopoulos, G. ve Vardas, P. (2014). Economic evaluation of rivaroxaban in stroke prevention for patients with atrial fibrillation in Greece. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 12(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1478-7547-12-5>
31. Lanitis, T., Cotté, F. E., Gaudin, A. F., Kachaner, I., Kongnakorn, T. ve Durand-Zaleski, I. (2014a). Stroke prevention in patients with atrial fibrillation in France: Comparative cost-effectiveness of new oral anticoagulants (apixaban, dabigatran, and rivaroxaban), warfarin, and aspirin. *Journal of Medical Economics*, 17(8), 587–598. <https://doi.org/10.3111/13696998.2014.923891>
32. Lanitis, T., Kongnakorn, T., Jacobson, L. ve De Geer, A. (2014b). Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin and aspirin in Sweden for stroke prevention in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin. *Thrombosis Research*, 134(2), 278–287. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.05.027>
33. Morais, J., Aguiar, C., McLeod, E., Chatzitheofilou, I., Santos, I. F. ve Pereira, S. (2014). Cost-effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in the Portuguese setting. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 33(9), 535–544. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2014.02.020>
34. Rognoni, C., Marchetti, M., Quaglini, S., ve Liberato, N. L. (2014). Apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cost-effectiveness analysis. *Clinical Drug Investigation*, 34(1), 9–21. <https://doi.org/10.1007/s40261-013-0144-3>
35. Stevanović, J., Pompen, M., Le, H. H., Rozenbaum, M. H., Tieleman, R. G. ve Postma, M. J. (2014). Economic evaluation of apixaban for the prevention of stroke in non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Plos One*, 9(8), e103974. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103974>
36. Verhoef, T. I., Redekop, W. K., Hasrat, A., de Boer, A. ve Maitland-van der Zee, A. H. (2014). Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 14(6), 451–462. <https://doi.org/10.1007/s40256-014-0092-1>
37. Wang, Y., Xie, F., Kong, M. C., Lee, L. H., Ng, H. J. ve Ko, Y. (2014). Cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban compared with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 28(6), 575–585. <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6558-1>
38. Wisloff, T., Hagen, G. ve Klemp, M. (2014). Economic evaluation of warfarin, dabigatran, rivaroxaban, and apixaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*, 32(6), 601–612. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0152>
39. Wu, B., Kun, L., Liu, X. Y. ve He, B. (2014). Cost-effectiveness of different strategies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in a health resource-limited setting. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 28(1), 87–98. <https://doi.org/10.1007/s10557-013-6490-9>

40. Zheng, Y., Sorensen, S. V., Gonschior, A. K., Noack, H., Heinrich-Nols, J., Sunderland, T. ve Kansal, A. R. (2014). Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. *Clinical Therapeutics*, 36(12), 1955–1968. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.09.015>
41. Ademi, Z., Pasupathi, K. ve Liew, D. (2013). Cost-effectiveness of apixaban compared to warfarin in the management of atrial fibrillation in Australia. *European Journal of Preventive Cardiology*, 22(3), 344–353. <https://doi.org/10.1177/2047487313514019>
42. Magnuson, E. A., Vilain, K., Wang, K. J., Li, H. Y., Kwong, W. J., Antman, E. M., Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Cohen, D. J. ve ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. (2015). Cost-effectiveness of edoxaban vs warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *American Heart Journal*, 170(6), 1140–1150. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.09.011>
43. Esquivias, G. B., Albaladejo, G. E., Zamorano, J. L., Nicolás, L. B., Fontcuberta, C. C., de Salas-Cansado, M., Rubio-Rodriguez, D. ve Rubio-Terrés, C. (2015). Cost-effectiveness analysis comparing apixaban and acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain. *Revista Española de Cardiología*, 68(8), 680–690. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2014.08.010>
44. Costa, J., Fiorentino, F., Caldeira, D., Inês, M., Pereira, C. L., Pinheiro, L., Vaz-Carneiro, A., Borges, M. ve Gouveia, M. (2015). Cost-effectiveness of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation in Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 34(11), 627–635. <https://doi.org/10.1016/j.repce.2015.11.005>
45. de Souza, C. P. R., Santoni, N. B., de Melo, T. G., de Oliveira Figueiredo, M. J., da Costa Darrieux, F. C., Piegas, L. S. ve Martins, S. O. (2015). Cost-effectiveness and cost-utility analyses of dabigatran compared with warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and risk factors for stroke and systemic embolism within Brazilian private and public healthcare systems perspectives. *Value in Health Regional Issues*, 8, 36–45. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.02.003>
46. Galvani, G., Grassetto, A., Sterlicchio, S., Themistoclakis, S., Andrea, V., Giampaolo, Z. ve Domenico, M. (2015). Cost-effectiveness of dabigatran exilate in treatment of atrial fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*, 8(3), 1223. <https://doi.org/10.4022/jafib.1223>
47. Giorgi, M. A., Caroli, C., Giglio, N. D., Micone, P., Aiello, E., Vulcano, C., Blanco, J., Donato, B. Ve Quevedo, J. M. (2015). Estimation of the cost-effectiveness of apixaban versus vitamin K antagonists in the management of atrial fibrillation in Argentina. *Health Economics Review*, 5(1), 37. <https://doi.org/10.1186/s13561-015-0052-8>
48. Janzic, A., ve Kos, M. (2015). Cost effectiveness of novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation depending on the quality of warfarin

- anticoagulation control. *Pharmacoeconomics*, 33(4), 389–402. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0246-7>
49. Kamae, I., Hashimoto, Y., Koretsune, Y., Tanahashi, N., Murata, T., Phatak, H., Liu, L. Z., Tang, A. C., Wang, P. F. ve Okumura, K. (2015). Cost-effectiveness analysis of apixaban against warfarin for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan. *Clinical Therapeutics*, 37(12), 2831–2845. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.007>
 50. Kongnakorn, T., Lanitis, T., Annemans, L., Thijs, V., Goethals, M., Marbaix, S. ve Wautrecht, J. C. (2015). Stroke and systemic embolism prevention in patients with atrial fibrillation in Belgium: Comparative cost effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin. *Clinical Drug Investigation*, 35(11), 709–718. <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0253-7>
 51. Krejczy, M., Harenberg, J., Wehling, M., Obermann, K. ve Lip, G. Y. (2015). Cost-effectiveness of anticoagulation in patients with nonvalvular atrial fibrillation with edoxaban compared to warfarin in Germany. *European Heart Journal Supplements*, 17(3), 876923. <https://doi.org/10.1155/2015/876923>
 52. Lip, G. Y., Lanitis, T., Mardekian, J., Kongnakorn, T., Phatak, H. ve Dorian, P. (2015). Clinical and economic implications of apixaban versus aspirin in the low-risk nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*, 46(7), 1891–1898. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.009995>
 53. Mensch, A., Stock, S., Stollenwerk, B. ve Müller, D. (2015). Cost effectiveness of rivaroxaban for stroke prevention in German patients with atrial fibrillation. *Pharmacoeconomics*, 33(8), 783–795. <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0236-9>
 54. Rognoni, C., Marchetti, M., Quaglini, S. ve Liberato, N. L. (2015). Edoxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 39(2), 148–160. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1104-3>
 55. Ademi, Z., Pasupathi, K. ve Liew, D. (2016). Clinical and cost effectiveness of apixaban compared to aspirin in patients with atrial fibrillation: An Australian perspective. *Applied Health Economics and Health Policy*, 14(3), 265–277. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0283-9>
 56. Shah, A., Shewale, A., Hayes, C. J. ve Martin, B. C. (2016). Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Stroke*, 47(6), 1555–1561. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.115.012325>
 57. Nguyen, E., Egri, F., Mearns, E. S., White, C. M. ve Coleman, C. I. (2016). Cost-effectiveness of high-dose edoxaban compared with adjusted-dose warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation patients. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(9), 906–914. <https://doi.org/10.1002/phar.1746>

58. Salata, B. M., Hutton, D. W., Levine, D. A., Froehlich, J. B. ve Barnes, G. D. (2016). Cost-effectiveness of dabigatran (150 mg twice daily) and warfarin in patients ≥ 65 years with nonvalvular atrial fibrillation: A societal perspective. *The American Journal of Cardiology*, 117(2), 232–237. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.09.048>
59. Athanasakis, K., Boubouchairopoulou, N., Karampli, E., Tarantilis, F., Savvari, P., Bilitou, A. ve Kyriopoulos, J. (2016). Cost effectiveness of apixaban versus warfarin or aspirin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation: A Greek perspective. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 16(5), 365–376. <https://doi.org/10.1007/s40256-016-0204-1>
60. Lanás, F., Castro, C., Vallejos, C., Bustos, L., de La Puente, C., Velasquez, M. ve Zaror, C. (2016). Latin American Clinical Epidemiology Network Series – Paper 2: Apixaban was cost-effective vs. acenocoumarol in patients with nonvalvular atrial fibrillation with moderate to severe risk of embolism in Chile. *Journal of Clinical Epidemiology*, 74, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.05.018>
61. Rubio-Terrés, C., Graefenhain de Codes, R., Rubio-Rodríguez, D., Evers, T. ve Grau Cerrato, S. (2016). Cost-effectiveness analysis of rivaroxaban versus acenocoumarol in the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Spain. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 4(2), 84–94. <https://doi.org/10.36469/9823>
62. Aoudia, Y., Kongnakorn, T., Merinopoulou, E., Bettayeb, M. S. ve Kherraf, S. A. (2017). Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Algeria. *Journal of Health Economics and Outcomes Research*, 5(1), 20–28. <https://doi.org/10.36469/9797>
63. Cowper, P. A., Sheng, S., Lopes, R. D., Anstrom, K. J., Stafford, J. A., Davidson-Ray, L., Al-Khatib, S. M., Ansell, J., Dorian, P., Husted, S., McMurray, J. J. V., Steg, P. G., Alexander, J. H., Wallentin, L., Granger, C. B., ve Mark, D. B. (2017). Economic analysis of apixaban therapy for patients with atrial fibrillation from a US perspective: Results from the ARISTOTLE randomized clinical trial. *JAMA Cardiology*, 2(5), 472–479. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0065>
64. Hernandez, I., Smith, K. J. ve Zhang, Y. (2017). Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function. *Thrombosis Research*, 150, 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.10.006>
65. Liu, C. Y. ve Chen, H. C. (2017). Cost-effectiveness analysis of apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation in Taiwan. *Clinical Drug Investigation*, 37(1), 71–85. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0487-7>
66. Vilain, K. A., Yang, M. C., Tan, E. C. H., Wang, K., Li, H., Hsu, W. H., Giugliano, R. P., Cohen, D. J., Magnuson, E. A. ve ENGAGE AF -TIMI48 Investigators. (2017). Cost-effectiveness of edoxaban vs. warfarin in patients with atrial fibrillation based on results of the ENGAGE AF–TIMI 48 trial: Taiwanese

perspective. *Value in Health Regional Issues*, 12, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.03.011>

67. van Hulst, M., Stevanovic, J., Jacobs, M. S., Tieleman, R. G., Kappelhoff, B. ve Postma, M. J. (2018). The cost-effectiveness and monetary benefits of dabigatran in the prevention of arterial thromboembolism for patients with non-valvular atrial fibrillation in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*, 21(1), 65–73. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1372222>
68. Hospodar, A. R., Smith, K. J., Zhang, Y. T. ve Hernandez, I. (2018). Comparing the cost effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with well-managed warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation patients at high risk of bleeding. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 18(5), 383–392. <https://doi.org/10.1007/s40256-018-0279-y>
69. de Jong, L. A., Groeneveld, J., Stevanovic, J., Rila, H., Tieleman, R. G., Huisman, M. V., Postma, M. J. ve van Hulst, M. (2019). Cost-effectiveness of apixaban compared to other anticoagulants in patients with atrial fibrillation in the real-world and trial settings. *Plos One*, 14(10), e0222658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222658>
70. Dwiprahasto, I., Kristin, E., Endarti, D., Pinzon, R. T., Yasmina, A., Atthobari, J., Pratiwi, W., Kartika, Y. Ve Trijayanti, C. (2019). Cost effectiveness analysis of rivaroxaban compared to warfarin and aspirin for stroke prevention in atrial fibrillation (SPAF) in the Indonesian healthcare setting. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 30(1), 74–83. <https://doi.org/10.14499/indonesianjpharm30iss1pp74>
71. Hersi, A. S., Osenenko, K. M., Kherraf, S. A., Aziz, A. A. ve Sambrook, R. J. (2019). Cost-effectiveness of apixaban for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, 39(4), 265–278. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2019.265>
72. Hori, M., Tanahashi, N., Akiyama, S., Kiyabu, G., Dorey, J. ve Goto, R. (2020). Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting. *Journal of Medical Economics*, 23(2), 167–176. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1688821>
73. Kim, H., Kim, H., Cho, S. K., Kim, J. B., Joung, B. ve Kim, C. (2019). Cost-effectiveness of rivaroxaban compared to warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation. *Korean Circulation Journal*, 49(3), 252–264. <https://doi.org/10.4070/kcj.2018.0220>
74. Lekuona, I., Anguita, M., Zamorano, J. L., Rodríguez, J. M., de Soroa, P. B. ve Pérez-Alcántara, F. (2019). Would the use of edoxaban be cost-effective for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Spain? *Revista Española de Cardiología*, 72(1), 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2018.03.024>
75. Mendoza, J. A., Silva, F. A. ve Rangel, L. M. (2019). Cost-effectiveness of new oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation from adverse events

perspective. *Revista Colombiana de Cardiología*, 26(1), 11–18.
<https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.10.011>

76. Rattanachotphanit, T., Limwattananon, C., Waleekhachonloet, O., Limwattananon, P. ve Sawanyawisuth, K. (2019). Cost-effectiveness analysis of direct-acting oral anticoagulants for stroke prevention in Thai patients with non-valvular atrial fibrillation and a high risk of bleeding. *PharmacoEconomics*, 37(12), 1461–1473. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0741-3>
77. Thom, H. H. Z., Hollingworth, W., Sofat, R., Wang, Z., Fang, W., Bodalia, P. N., Bryden, P. A., Davies, P. A., Caldwell, D. M., Dias, S., Eaton, D., Higgins, J. P. T., Hingorani, A. D., Lopez-Lopez, J. A., Okoli, G. N., Richards, A., Salisbury, C., Savović, J., Stephens-Boal, A., ... Welton, N. J. (2019). Directly acting oral anticoagulants for the prevention of stroke in atrial fibrillation in England and Wales: Cost-effectiveness model and value of information analysis. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 11, 437–452. <https://doi.org/10.1177/2381468319866828>
78. Bowrin, K., Briere, J.-B., Levy, P., Millier, J., Tardu, J. ve Toumi, M. (2020a). Real-world cost-effectiveness of rivaroxaban and apixaban vs VKA in stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the UK. *Journal of Market Access & Health Policy*, 8(1), 1782164. <https://doi.org/10.1080/20016689.2020.1782164>
79. Bowrin, K., Briere, J.-B., Fauchier, L., Coleman, C., Millier, A., Toumi, M., Clay, E. ve Levy, P. (2020b). Real-world cost-effectiveness of rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in the context of stroke prevention in atrial fibrillation in France. *Plos One*, 15(3), e0225301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225301>
80. de Pouvourville, G., Blin, P. ve Karam, P. (2019). The contribution of real-world evidence to cost-effectiveness analysis: Case study of dabigatran etexilate in France. *The European Journal of Health Economics*, 20(7), 1041–1052. <https://doi.org/10.1007/s10198-019-01123-5>
81. Dilokthornsakul, P., Nathisuwan, S., Krittayaphong, R., Chutinet, A. ve Permsuwan, U. (2020). Cost-effectiveness analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in Thai patients with non-valvular atrial fibrillation. *Heart, Lung and Circulation*, 29(5), 688–697. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2019.02.187>
82. Liao, C. T., Lee, M. C., Chen, Z. C., Ku, L. J. E., Wang, J. D. ve Toh, H. S. (2020). Cost-effectiveness analysis of oral anticoagulants in stroke prevention among patients with atrial fibrillation in Taiwan. *Acta Cardiologica Sinica*, 36(1), 1–12. [https://doi.org/10.6515/acs.202001_36\(1\).20190511a](https://doi.org/10.6515/acs.202001_36(1).20190511a)
83. Walter, E., Voit, M. ve Eichhober, G. (2021). Cost-effectiveness analysis of apixaban compared to other direct oral anticoagulants for prevention of stroke in Austrian atrial fibrillation patients. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 21(3), 523–531. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1798233>

84. Wang, C. Y., Pham, P. N., Thai, T. N. ve Brown, J. D. (2020). Updating the cost effectiveness of oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation based on varying stroke and bleed risk profiles. *PharmacoEconomics*, 38(7), 713–725. <https://doi.org/10.1007/s40273-020-00960-0>
85. Hallinen, T., Soini, E., Asseburg, C., Linna, M., Eloranta, P., Sintonen, S. ve Kosunen, M. (2021). Cost-effectiveness of apixaban versus other direct oral anticoagulants and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among Finnish patients with non-valvular atrial fibrillation. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 13, 239–251. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S317078>
86. Wei, H., Cui, C., Cui, X., Liu, Y. ve Li, D. (2021). Cost-effectiveness analysis of dabigatran, rivaroxaban and warfarin in the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation in China. *BMC Health Services Research*, 21, 1219. <https://doi.org/10.1186/s12913-021-06084-1>
87. Jaberri, N., Kavosi, Z., Hooshmandi, E., Moradi, N., Keshavarz, K. ve Borhani-Haghighi, A. (2021). The study of cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation who developed ischemic stroke. *Stroke Research and Treatment*, 2021, 5534873. <https://doi.org/10.1155/2021/5534873>
88. Lorenzoni, V., Pirri, S. ve Turchetti, G. (2021). Cost-effectiveness of direct non-vitamin K oral anticoagulants versus vitamin K antagonists for the management of patients with non-valvular atrial fibrillation based on available “real-world” evidence: The Italian National Health System perspective. *Clinical Drug Investigation*, 41(12), 1041–1053. <https://doi.org/10.1007/s40261-021-01002-z>
89. Wu, Y., Zhang, C. ve Gu, Z. C. (2021). Cost-effectiveness analysis of direct oral anticoagulants vs. vitamin K antagonists in the elderly with atrial fibrillation: Insights from the evidence in a real-world setting. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 675200. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.675200>
90. Aghoram, R., Kumar, S. M., Rajasulochana, S. R., Kar, S. S. ve Aggarwal, R. (2022). Cost-utility analysis of dabigatran and warfarin for stroke prevention among patients with nonvalvular atrial fibrillation in India. *Value in Health Regional Issues*, 28, 25–32. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2022.04.007>
91. Azahar, S. N., Sulong, S., Wan Zaidi, W. A., Muhammad, N., Kamisah, Y. ve Masbah, N. (2022). Direct medical cost of stroke and the cost-effectiveness of direct oral anticoagulants in atrial fibrillation-related stroke: A cross-sectional study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1078. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031078>
92. Cervantes, C. E., Martí-Almor, J., Cabeza, A. I. P., Bowrin, K., Llorac Moix, A., Genís Gironès, M., Gasche, D., Millier, A., Tardu, J., Toumi, M. ve Briere, J. B. (2022). Real-world cost-effectiveness analysis of NOACs versus VKA for stroke prevention in Spain. *Plos One*, 17(5), e0266658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266658>
93. Choi, J. H., Kim, W., Kim, Y. T., Cho, J., Shin, S. Y., Kim, C., ve Kim, J. B. (2022). Cost-effectiveness of direct oral anticoagulant vs. warfarin among atrial

fibrillation patients with intermediate stroke risk. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9, 849474. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.849474>

94. Zhao, Y. J., Lin, L., Zhou, H. J., Tan, K. T., Chew, A. P., Foo, C. G., Oh, C. T. D., Lim, B. P. ve Lim, W. S. (2016). Cost-effectiveness modelling of novel oral anticoagulants incorporating real-world elderly patients with atrial fibrillation (65–74 years). *International Journal of Cardiology*, 220, 343–349. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.06.087>
95. Peng, K., Li, Y. ve Chan, E. W. (2023). Cost-effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation in Hong Kong. *Value in Health Regional Issues*, 32, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2023.02.003>
96. Zhou, H., Nie, X. N., Jiang, M. H. ve Dong, W. H. (2022). Cost-effectiveness of anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in mainland China. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47(11), 2062–2071. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13575>
97. Syeed, M. S., Nonthasawadsri, T., Nelson, R. E., Chaiyakunapruk, N. ve Nathisuwan, S. (2023). Integrating real-world evidence in economic evaluation of oral anticoagulants for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in a developing country. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 23(3), 245–257. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00570-z>
98. You, J. H. (2014). Novel oral anticoagulants versus warfarin therapy at various levels of anticoagulation control in atrial fibrillation—a cost-effectiveness analysis. *Journal of General Internal Medicine*, 29(2), 438–446. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2639-2>
99. Bellin, A., Berto, P., Themistoclakis, S., Chandak, A., Giusti, P., Cavalli, G., Bakshi, S., Tessarin, M., Deambrosis, P. ve Chinellato, A. (2019). New oral anti-coagulants versus vitamin K antagonists in high thromboembolic risk patients. *Plos One*, 14(10), e0222762.
100. Li, X., Tse, V. C., Lau, W. C., Cheung, B. M., Lip, G. Y., Wong, I. C. ve Chan, E. W. (2016). Cost-effectiveness of apixaban versus warfarin in Chinese patients with nonvalvular atrial fibrillation: A real-life and modelling analyses. *Plos One*, 11(7), e0157129. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157129>
101. Krejczyk, M., Harenberg, J., Marx, S., Obermann, K., Frolich, L., ve Wehling, M. (2013). Comparison of cost-effectiveness of anticoagulation with dabigatran, rivaroxaban and apixaban in patients with non-valvular atrial fibrillation across countries. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 36(4), 436–445. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0989-6>
102. Krittayaphong, R. ve Permsuwan, U. (2024). Employing real-world evidence for the economic evaluation of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation in Thailand. *Applied Health Economics and Health Policy*, 22(1), 59–69. <https://doi.org/10.1007/s40258-024-00891-3>

103. Tajik, A., Abbasi, A., Goudarzi, Z., Izadi-Moud, A. ve Varmaghani, M. (2024). Cost-effectiveness of novel oral anticoagulants compared to warfarin in patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 47(2), 150–161. <https://doi.org/10.1002/clc.24311>
104. Hallinen, T., Soini, E. J., Linna, M. ve Saarni, S. I. (2016). Cost-effectiveness of apixaban and warfarin in the prevention of thromboembolic complications among atrial fibrillation patients. *Springer Plus*, 5(1), 1356. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3024-5>
105. Ng, S. S., Nathisuwan, S., Phrommintikul, A. ve Chaiyakunapruk, N. (2019). Cost-effectiveness of warfarin care bundles and novel oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in Thailand: A societal perspective. *Thrombosis Research*, 181, 110–116. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.11.012>

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: İlknur KAR

ÖĞRENİM DURUMU

Öğrenim Derecesi	Öğrenim Yeri	Öğrenim Yılı
Doktora	Sakarya Üniversitesi İşletme Enstitüsü Sağlık Yönetimi Bölümü	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	9 Eylül Üniversitesi/ /Sosyal Bilimler Enstitüsü/Hastane ve Sağlık Kuruluşları Yönetimi	2016-2018
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Sağlık Yönetimi Bölümü	2009-2014
Lise	Teğmen Ali Rıza Akıncı Lisesi	2007

İŞ DENEYİMİ

Yıl	Yer	Görev
2014-2015	Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Satın Alma Müdürlüğü	Satın Alma Sorumlusu

YABANCI DİL

İngilizce

ESERLER

Kar, İ. ve Demireli, E. (2021). Veri zarflama analizi ile etkinlik ölçümü İzmir ili devlet hastanelerinde bir uygulama. *Akademik Araştırmalar ve Çalışmalar Dergisi (AKAD)*, 13(24), 122-136.

Özveri, O., Kabak, M., İdin, İ. ve Ulufer, Y. (2019). İzmir’de ağız ve diş sağlığı merkezlerinde algılanan ve beklenen hizmet kalitesinin ölçülmesi. *Organizasyon ve Yönetim Bilimleri Dergisi*, 11(1), 51-64

Yalçın, B., Kar, İ. ve Karataş, G. G., (2025). *The impact of the aging population on the sustainability of health financing: A systematic review of Turkey and OECD countries*, International Health Sciences and Management Conference (IHMC), 21-24 May 2025 Sivas, Türkiye.

- Akbolat, M., Kar, İ. ve Karataş, G. G., (2025), *Economic sustainability of healthcare services in Turkey: A systematic literature review*, International Health Sciences and Management Conference (IHMC), 21-24 May, 2025 Sivas, Türkiye.
- Akbolat, M., Kar, İ. ve Karataş, G. G., (2025), *Sustainability in healthcare and green practices: A systematic evaluation of Turkey's healthcare system*, Sustainability, Quality, Digitalization and Current Research Conference, 04-06 April, 2025, Barcelona, Spain.
- Kar, İ., Akbolat M. ve Kar, A. (2024) *OECD ülkelerinin sağlık hizmetleri kullanım düzeyi, sağlık sonuçları ve sağlığın medikal olmayan belirleyicileri açısından değerlendirilmesi*, 7. Uluslararası 17. Ulusal Sağlık ve Hastane İdaresi Kongresi, 17-19 Ekim 2024, Balıkesir, Türkiye.
- Kar, İ., Kar, A. ve Muratoğlu, M. (2022). *Assessment of the relations among employer attractiveness, work engagement and intention to quit: an application in the insurance sector*, International Congress on Social Sciences & Humanities September 02-04, 2022 Ege University, Izmir, Turkey,
- Karataş, G. G. ve Kar, İ (2025), Yönetim bilimi için yeni kavram ve kuram önerileri. M. H. Mücevher (Ed.), *Sağlık kuruluşlarında dijital uyum yönetimi* içinde (1. Baskı). Özgür Yayınları
- Kar, A. ve Kar, İ. (2023). Sağlık ve yapay zeka. Ö. Özer ve O. Özkan (Ed.) *Sağlıkta dijital yaklaşımlar* içinde (1. Baskı). Gazi Kitabevi Yayınları
- Kar, İ. ve Kar, A. (2024). Sağlık İletişim Becerileri, Eğitimi ve İletişime Yönelik Engeller. C. Çakmak (Ed.) *Sağlık iletişimi ve sağlık sektörüne yansımaları* içinde (1. Baskı). Gazi Kitabevi Yayınları
- Kar, A. ve Kar, İ. (2024). Rehabilit Edici Sağlık Hizmetleri Yönetimi. F. Budak. (Ed.) *Sağlık hizmetleri yönetimi* içinde (1. Baskı). Nobel Akademik Yayıncılık