

Слово к Консенсусу по QALY

Michael Drummond, DPhil¹, Diana Brixner, BPharm, PhD², Marthe Gold, MD, MPH³, Paul Kind⁴, Alistair McGuire, PhD⁵, Erik Nord, PhD⁶ (Consensus Development Group)

¹ — University of York, York, UK

² — University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

³ — City University of New York Medical School, New York, NY, USA

⁴ — University of York, York, UK

⁵ — London School of Economics, London, UK

⁶ — Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway

Переводчик:

Вилюм Ирина Александровна — ассистенту, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Рецензент:

Белоусов Дмитрий Юрьевич — генеральный директор ООО «Центра фармакоэкономических исследований», г. Москва

Ключевые слова: распределение ресурсов, качество жизни, оценка состояния здоровья

Toward a Consensus on the QALY

Keywords: resource allocation, quality of life, health state valuation

Введение

Материалы предыдущих статей Специального выпуска «Экономической оценки в здравоохранении» — «Выдвигаем QALY на первый план: строим прагматический путь» (статьи 2—6) были представлены на Семинаре по развитию ISPOR с аналогичной темой, который состоялся в Филадельфии 6-8 ноября 2007 года. После обсуждения статей, была сформирована рабочая группа по развитию консенсуса, в состав которой вошли представители авторского коллектива каждой статьи. Это было необходимо для выявления точек соприкосновения по ключевым вопросам.

Учитывая разнообразие мнений, высказанных на этом семинаре, как следует из представленных статей, стало очевидно, что достичь согласия в специфических вопросах, касающихся, к примеру, способов измерения QALY, или вспомогательных инструментов для его оценки, будет крайне тяжело. Скорее, Группа сочла, что самое верное решение заключается в достижении соглашения по нескольким принципиальным глобальным вопросам и обозначении противоречий в виде набора вопросов, подлежащих дальнейшему исследованию. В целом, восемь основных постановлений Семинара были вполне согласованы, что определило

множество дискуссий среди участников. Эти постановления изложены ниже, наряду с основными вопросами, вызвавшими дискуссию.

Постановления Консенсуса

QALY представляет собой один из обоснованных подходов к оценке здоровья и разработке решений в здравоохранении

Это утверждение содержит два важных момента. Во-первых, QALY, в нынешнем звучании, концентрируется на здоровье, а не на благополучии в целом. Это является его сильной стороной, учитывая, что основной целью большинства систем здравоохранения является улучшение именно здоровья населения.

Во-вторых, данным постановлением признается, что есть и другие подходы к разработке решений в здравоохранении, которые должны быть рассмотрены вместе с QALY. Они не были рассмотрены в деталях, но, по данным литературы, можно утверждать, что равенство и социальная справедливость также являются определяющими принципами при распределении ресурсов здравоохранения. В ходе обсуждения было отмечено, что для уточнения сути и роли данных принципов требуются дальнейшие исследования (см. постановление 5).

В системе медицинского обслуживания QALY может использоваться на различных уровнях

Во время конференции выяснилось, что, по мнению участников, QALY потенциально способствует принятию различных типов решений.

Традиционно, QALY применяли для обеспечения процесса распределения ресурсов среди различных групп населения. С другой стороны, некоторые участники предложили использовать QALY для определения способов лечения отдельных пациентов или их групп. В контексте частной системы здравоохранения, QALY мог бы быть использован для обоснования решений о страховом покрытии или уровнях доплат.

Важно обозначить данные возможности использования QALY, так как единственным источником разногласий остаётся контингент, по которому учитываются значения для вычисления QALY. Так, например, в связи с тем, что QALY часто используют для разработки популяционных решений, обычно в качестве целевого контингента для выявления предпочтений по здоровью выбирают представителей общей популяции. С другой стороны, для принятия клинических решений, с определением оптимального способа лечения для различных состояний, как правило, используют данные, полученные при опросе непосредственно пациентов.

В ходе обсуждения было отмечено, что, несмотря на определенный опыт применения QALY в разработке решений по распределению ресурсов (к примеру, работа, проведенная в Национальном Институте здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) в Великобритании), остаются мало исследованными другие области для принятия решений с помощью QALY. Таким образом, роль QALY, как универсального инструмента для принятия решений, должна стать приоритетным направлением для исследований, возможно, методом ситуационного анализа и в различных условиях. Участники конференции отметили, что в странах, где правительство не является основным источником финансирования здравоохранения, решения о распределении ресурсов имеют менее широкую базу, что рождает необходимость определить, как лиц, принимающих решения в таких условиях, так и способы для наилучшего применения QALY.

Также в ходе дискуссии было отмечено, что, несмотря на заявления о необходимости межотраслевой правительственной инициативы, относительно мало известно о взаимосвязи между состоянием здоровья и благополучия. Более того, мало известно о побочных эффектах различных медицинских вмешательств, а также о последствиях практических мероприятий в области здравоохранения, программ служб социальной защиты, образования, или защиты окружающей среды.

Если цель состоит в оптимизации использования всех ресурсов в рамках общественных программ, понадобится разработка расширенной модели QALY, как меры благосостояния. Тем не менее, это остаётся вопросом для дальнейшего исследования и не должно заставлять нас пренебрегать QALY как важным компонентом текущего процесса принятия решений в здравоохранении.

Необходимо учитывать как предпочтения, полученные с опытом, так и *ex ante*

Одним из основных дискуссионных вопросов во время семинара заключался в том, могут ли лица, не находившиеся в определённых состояниях здоровья, адекватно оценивать их (это обсуждение перекликается с предметом дискуссии, состоявшейся на 11-й Ежегодной международной встрече ISPOR в мае 2006 г.).

Этот вопрос непосредственно связан с другим, который обсуждался в рамках 2-го постановления Консенсуса, о том, что представители широкой общественности едва ли могли испытать все состояния здоровья, служащие предметом оценки, однако они могут иметь друзей или родственников, перенесших их. Таким образом, для некоторых исследователей допустимо принимать во внимание данные по общей популяции в том случае, если они заняты глобальным распределением ресурсов, в то же время следует согласиться с приоритетом данных, полученных от лиц, испытавших те или иные состояния здоровья, ввиду лучшего их понимания проблемы.

Рабочая группа отметила несколько нерешенных вопросов относительно измерения экспериментальной полезности. Так, например, в исследованиях по оценке полезности среди пациентов и инвалидов, многие авторы сообщают о нежелании респондентов жертвовать хоть сколько-нибудь продолжительностью жизни ради клинического улучшения, даже при наличии у них значительных проблем со здоровьем. Поэтому, несмотря на важность данной информации для разработки решений по организации медико-санитарной помощи, до сих пор не ясно, как её можно выразить в единицах принятой шкалы от 0 до 1 [1].

Тем не менее, Консенсус постановил, что обоснован учет предпочтений, как высказанных *ex ante*, лицами, никогда не испытывавшими данное состояние, так и предпочтений, основывающихся на опыте нахождения в определённом состоянии, в зависимости от задач разработчиков и принятых нормативов. В некоторых случаях, возможен сочетанный учёт предпочтений, при котором члены общей популяции могут быть проинформированы о точке зрения лиц, непосредственно перенесших состояние здоровья, служащее предметом оценки.

Рабочая группа не акцентировала внимание на технологических вопросах оценки предпочтений, однако отметила необходимость дальнейших исследований

индивидуальных предпочтений пациентов, их влияния на общественные взгляды и возможности применения для информирования широкой общественности.

Необходимо ставить вопросы распределения

Отношение цена/QALY отражает экономическую эффективность вмешательства. Следовательно, данное отношение есть скорее мера полезности, нежели справедливости. Проблемы учета понятий справедливости (другими словами, относительность предпочтений по продолжительности и качеству жизни, высказанных индивидами с разным состоянием здоровья и различным потенциалом к выздоровлению), которые не принимаются во внимания при расчете QALY, вызвали бурные обсуждения на семинаре. В процессе распределения ресурсов в группах больных эти вопросы звучат в контексте эффективности для здоровья. Учет данных соображений может существенно сместить общественные приоритеты в распределении ресурсов в сторону от отношения стоимость/ QALY. Данные проблемы имеют международное значение во всех сферах исследования и/или применения анализа экономической эффективности.

Рабочая группа обозначила три принципиально возможных пути решения проблемы распределения при оценке QALY. Во-первых, сам метод определения QALY должен включать поправку на распределение. К примеру, метод персональных уступок, в отличие от других методов, тем и отличается от остальных методов, что учитывает индивидуальные различия в предпочтениях лиц, имеющих состояния разной степени тяжести. Для включения в методику оценки QALY данных поправок методом персональных уступок и другими методами уже имеются как теоретические предпосылки, так и практический опыт.

Во-вторых, QALY, вычисляемый с помощью оценочных шкал, таких как визуальная аналоговая шкала (VAS), временных уступок (ТТО), или стандартного риска (SG) может быть взвешен в соответствии с распределением социальной справедливости, а не являться постоянной величиной, как это имеет место в настоящее время. Процесс «взвешивания» может основываться на исследовании предпочтений представителей популяции, или быть разработан с помощью группы присяжных. Данная работа будет включать поиск нормативных факторов (например, степень тяжести состояния, способность к выздоровлению, справедливость очередности), которые будут иметь приоритет при распределении весов.

В-третьих, QALY может быть сохранен в качестве меры производительности здравоохранения, тогда он включит распределительные вопросы посредством совещательного процесса разработки решений, который будет сопровождать процесс распределения ресурсов. Например, комитеты по разработке решений о выделении ресурсов на здравоохранение,

руководствуясь коэффициентами справедливого распределения, могли бы повысить экономическую эффективность некоторых вмешательств.

Хотя рабочая группа не пришла к единому мнению по предпочтительным подходам, были определены некоторые ключевые соображения для выбора. С одной стороны, существует потребность в четкости понимания QALY. Усложняя QALY путем включения системы весов, мы затрудняем его интерпретацию. В условиях, когда основным препятствием для успешного использования QALY является отсутствие понимания его со стороны разработчиков решений, усложнение его структуры лишь ухудшит ситуацию.

С другой стороны, количественная оценка с учетом распределительных коэффициентов может оказаться полезной для расчета общей стоимости вмешательств в здравоохранении. Если эти вопросы для разработчиков являются второстепенными наряду с расчетом стоимости, они не могут быть адекватно рассмотрены.

Существует потребность в научных исследованиях по сравнению различных подходов для включения распределительных аспектов в процесс принятия решений по распределению ресурсов. К примеру, как учет предпочтений *ex ante* может служить для оценки QALY с помощью метода персональных уступок? Какую роль должны играть дистрибутивные вопросы: быть принятыми во внимание при фактической количественной оценке общего QALY (расчет равновесных значений), или служить дополнением в процессе принятия решений? Насколько реально разработать соответствующие равновесные значения?

Всеобщее признание на семинаре получил тот факт, что дистрибутивные вопросы занимают центральное положение при распределении ресурсов, но при отсутствии эмпирических данных о наиболее удобном для разработчиков подходе, согласие в этом вопросе так и не было получено. В настоящее время статус-кво сохраняет дистрибутивные вопросы за пределами понятия экономической эффективности, и многие участники семинара высказались в поддержку приоритета традиционного QALY. Тем не менее, существует настоятельная необходимость привлечения внимания разработчиков к более эффективному использованию дистрибутивных аспектов в экономической оценке.

Различные методы оценки в здравоохранении дают различные результаты, что требует более глубокого изучения

Множество методов выявления предпочтений по состояниям здоровья принципиально делятся на две группы: 1) описательные системы; и 2) оценочные методики (например, ТТО, SG, VAS, РТО). Процесс характеристики состояния здоровья является важной предпосылкой для установления твердых оце-

нок. Хотя различные описательные системы имеют много общего, между ними существуют и важные различия (к примеру, Индекс полезности здоровья (HUI) не учитывает роль социального положения, а модель EQ-5D — уровень напряжения).

Взаимосвязь между различными подходами и обоснованностью их применения подлежит дальнейшему изучению. Более того, необходимо понять, в какой степени согласуются описательные системы и соответствующие системы количественной оценки, насколько они стабильны во времени и насколько специфично для разных направлений в медицине. Также, должны быть изучены эквиваленты перехода от одной описательной системы к другой (см. далее).

Основным назначением QALY служит оценка стоимости вмешательств с позиций полученной прибыли (или предотвращенных убытков) в области здравоохранения. В традиционной методике расчёта QALY эта оценка является косвенной: на основе предпочтений здоровых людей *ex ante* производится оценка состояний здоровья и соответствующей разницы между состояниями до и после вмешательства, так называемого коэффициента усиления («метод вычитания»). Основным недостатком данного подхода является учет оценки лиц, не имеющих заболевания, такая оценка стоимости лечения может оказаться ниже, чем пропорциональная величина эффекта от лечения [1]. Этот вопрос также требует изучения. Аналогичным образом, можно подвергнуть сомнению предположение (не напрямую связанное с расчетом QALY) о пропорциональности числа лет жизни и их стоимости. В этой области, как и во многих других, действует закон убывающей предельной полезности товаров (в данном случае: лет).

Прирост здоровья необходимо уравнивать по времени его достижения

Рабочая группа Консенсуса признает, что традиционный подход, предполагающий аккумуляцию эффектов для здоровья во времени довольно упрощён; а именно, значение, соответствующее определённому состоянию здоровья, умножается на время, проведенное в каждом состоянии. Необходимы дополнительные исследования линейной зависимости предпочтений от времени, а также разработка специальных шкал и профилей. Рабочая группа обращалась к опыту дискуссии об «эквивалентах здоровых лет» (HUEs) от 1980-х г., когда было признано, что HUEs представляют собой принципиально наилучший подход, но трудно применимый, в частности, в контексте изменения состояний здоровья в ходе оказания медико-санитарной помощи. Таким образом, вопросом не только практическим, но и теоретическим остаётся разработка методов уравнивания выгод для здоровья по времени, затраченному на их получение.

Необходим «Контрольный метод» для валидации QALY

Предпосылкой для возникновения данного постановления послужило то, что рабочая группа отметила, что QALY еще не полностью не раскрыл свой потенциал, в особенности, в аспекте его применения для разработки решений. Однако, учитывая количество имеющихся разногласий относительно предпочтительного подхода в оценке, группа полагает, что необходимо сравнение с неким «эталонным методом», впервые разработанным в США Группой специалистов по экономической эффективности в здравоохранении и медицине [2], что сопоставить значение обоих методов для применения в контексте различных заболеваний и вмешательств. Рассматривая референсный метод, необходимо использовать стандартизированный подход также и для оценки QALY, чтобы модель была пригодна для всех вариантов экономической оценки, без исключения. Это будет способствовать сопоставимости экономических оценок, не препятствуя дальнейшему совершенствованию методологии QALY.

Участники Консенсуса убеждены в том, что данный шаг необходимо предпринять для завершения дебатов. В противном случае, подобные семинары будут проходить еще 20 лет. Тем не менее, члены рабочей группы не рекомендовали ни один метод в качестве референсного, отметив, что 1) каждый может выбрать показатель, или комплекс показателей, и принять их; 2) каждый может провести процедуру «перекрестного сопоставления» (или трансляции) между наиболее распространенными показателями, таким образом, что, в принципе, любой метод будет применим [3]; или 3) каждый вправе создать группу, включающую как методистов, так и разработчиков решений, которая рассмотрит варианты показателей и выделит наилучший.

Рабочая группа признала, что поиск эталонного метода таит в себе потенциальные методологические и практические риски. К примеру, все существующие показатели (такие как EQ-5D, HUI) базируются на конкретных атрибутах состояния здоровья / нездоровья. Таким образом, избрав один из показателей, мы неминуемо смещаем фокус глобального распределения ресурсов здравоохранения в пользу тех мероприятий, которые максимально влияют на его атрибуты. Это смещение может быть сведено к минимуму путём разработки базового подхода, который был бы основан на нескольких показателях, но это более дорогостоящий подход (так как требует набора первичных данных, в ходе клинических испытаний). Однако, несмотря на признание описанных рисков, участники консенсуса не нашли альтернативного выхода для дальнейшего развития.

Как и следовало ожидать, это постановление вызвало немало дискуссий. Несколько участников семинара не согласились, что выбор эталонного ме-

тогда необходим для дальнейшей работы. Другие считали, что, при определении эталонного подхода, не обязательно ограничивать себя набором существующих показателей, каждый из которых имеет свои недостатки. Некоторые считали, что следует дождаться результатов проводимых перекрестных исследований [3] прежде, чем сделать следующий шаг.

Заключение

Постановления Консенсус, приведенные выше, представляют собой соглашение по ряду «горячих» вопросов. Большинство из них были приняты практически единогласно, хотя в ряде вопросов требовались уточнения. Наибольшие разногласия вызвало последнее постановление, когда несколько участников не смогли одобрить необходимость разработки эталонного метода для оценки QALY на данный момент времени. Подавляющее большинство, однако, высказалось в пользу данного шага, который представляется возможным путем для совершенствования применения QALY при анализе экономической эффективности.

В ходе обсуждения основных вопросов и последующих дискуссий среди участников семинара был составлен список вопросов, которые могут служить предметом для дальнейших исследований. Они приведены в табл. 1.

Обсуждение: ищем пути вперед

Сформулировав ряд постановлений и сгенерировав список вопросов для дальнейших исследований, дискуссия коснулась некоторых практических вопросов, подлежащих решению для совершенство-

вания QALY. Многие из них вращались вокруг настоящей и будущей разработки решений для здравоохранения по обе стороны Атлантики. Избранные вопросы были связаны с проблемами «операционного характера», в частности разработкой эталонного метода для оценки QALY.

Применение QALY в современных условиях

Было высказано суждение о том, что следует отдавать предпочтение наблюдению за работой таких организаций, как, в частности, NICE в Великобритании, которые в настоящее время используют QALY [4]. Например, есть ли доказательства того, что это позволяет принимать «лучшие» решения? Считают ли сами сотрудники NICE себя состоятельными для решения данной задачи? Что ещё важно учитывать в процессе принятия решений наряду с показателями прироста относительной рентабельности (ICER)? Каков опыт участия граждан в процессе принятия решений в составе Совета Граждан NICE?

Проблемы:

использование QALY в избранных ситуациях

Как уже было отмечено, большинство пользователей QALY являются членами централизованной, финансируемой из единого фонда, системы здравоохранения, такой как Британская национальная Служба здравоохранения. Несколько участников Консенсуса выразили сомнение о значении QALY в децентрализованных системах здравоохранения, таких как в Соединенных Штатах, где улучшение здоровья населения не является главным приоритетом (а зависит от индивидуальных возможностей).

Таблица 1

Области дальнейших исследований по применению QALY

1.	Применение экономических задач к разработке решений для здравоохранения
2.	Наблюдения применения QALY на разных уровнях системы здравоохранения
3.	Наблюдения опыта применения QALY в децентрализованных, финансируемых из частных фондов системах оказания медицинской помощи
4.	Вклад составляющей здоровья в широкое понятие благосостояния
5.	Роль расширенной модели QALY, включающей не только показатели здоровья
6.	Соотношение оценок, полученных от лиц, находящихся или находившихся в том или ином состоянии здоровья, и оценок, собранных в общей популяции, по этим же состояниям
7.	Методы информирования членов общей популяции об опыте пациентов, перенесших то или иное состояние
8.	Сопоставление основных методов оценки состояния здоровья с учетом дистрибутивных аспектов
9.	Анализ поправочных дистрибутивных коэффициентов
10.	Качественные исследования общественного мнения в отношении дистрибутивных вопросов
11.	Оценка полезности для здоровья и состояний здоровья
12.	Исследование линейной зависимости предпочтений от времени и поиск способов получения шкал соответствия и профилей
13.	Разработка эталонного метода или серии эталонных методов для сопоставления с QALY

Однако, другие участники отметили, что основные плательщики (к примеру, WellPoint), и крупные управляемые медицинские организации (такие как Kaiser-Permanente) охватывают «сообщество» отдельных лиц, которые по численности могут сравниться с численностью населения многих европейских странах. Некоторые из этих организаций уже определили степень воздействия терапии на качество жизни в процессе принятия решений [5, 6]. Было также отмечено, что, хотя в прошлом необходимость экономического анализа и встречала сопротивление, настроение в Соединенных Штатах претерпевало изменения по мере снижения доступности медицинской помощи как в государственном, так и частном секторе здравоохранения. Тогда членами широкой общественности [7] и разработчиками решений [8, 9] была признана необходимость учета ограничений системы здравоохранения. Данные ограничения явились предметом нынешних дискуссий о новой американской федеральной инициативе по проведению сравнительных исследований эффективности различных мероприятий в здравоохранении, дополненных анализом эффективности затрат [10].

Участники семинара выделили следующие направления для дальнейшей деятельности: 1) выяснить требования разработчиков решений по использованию QALY и экономического анализа; 2) информировать их в отношении преимуществ и ограничений метода; и 3) провести наблюдения процесса разработки решений по различным направлениям, для подбора оптимальных методов. Матрица для разработки решений в здравоохранении, приведённая в предыдущей статье Специального выпуска, будет служить полезной отправной точкой для выявления ситуаций, в которых требуются эти исследования.

Разработка эталонного метода оценки QALY

Так как большинство участников семинара высказались в пользу данной разработки, предметом дискуссии явился путь осуществления данной задачи. Во-первых,

Кто должен руководить данной разработкой? Должна ли она осуществляться международными усилиями, во главе с такой организацией, как ISPOR, или

должна опираться на серию региональных исследований, учитывая различные потребности разработчиков решений и различные традиции (как, например, в Соединенных Штатах и Европе) в использовании тех или иных инструментов? Были предложены следующие ответственные органы в США: Агентство по охране здоровья и качеству медицинской помощи, Медицинский Институт и Национальный Институт Здоровья. Данный вопрос не был решён окончательно.

Во-вторых, то, кто должен войти в состав группы по разработке эталонного подхода? Общее мнение состояло в том, что состав данной группы должен быть как можно шире и включать экономистов, эпидемиологов, разработчиков решений по общественному здоровью, служащих и управляющих в здравоохранении, членов правительства.

Наконец, необходимо определить временные рамки? Несколько участников предположили, что, если необходимость получения дополнительных данных будет служить предлогом для отказа от разработки эталонного метода, он никогда не будет создан. Консенсус состоял в том, что действия должны предприниматься безотлагательно, при условии пересмотра любых решений через несколько лет.

Заключение

Семинар был успешным по двум причинам. Во-первых, широкому обсуждению были подвергнуты перспективы использования QALY.

Во-вторых, был достигнут консенсус по ряду принципиальных вопросов и разработана программа дальнейших исследований.

Однако, обозначить единственный путь для развития представлялось мало вероятным, что, учитывая разнообразие взглядов, не удивительно. Тем не менее, по мнению большинства, QALY должен более широкое признание со стороны разработчиков решений, необходимо предпринимать усилия по выдвигению данного вопроса на первый план. По мнению большинства, основные усилия должны быть направлены на развитие эталонного метода для оценки QALY. Если это в конечном итоге произойдет, настоящий семинар будет поворотной точкой в развитии QALY.

Литература

1. Nord E., Daniels N., Kamlet M. QALYs: some challenges. *Value Health* 2008;12(Suppl. 1):S10—5.
2. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C., eds. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
3. Fryback D.G., Paltal M., Cherepov D., et al. Cross-walks among five self-reported summary health utility indexes: progress and prospects. *Med Decis Making* 2008;28:E24.
4. Rawlins M.D., Culyer A.J. National institute for clinical excellence and its value judgments. *BMJ* 2004;329:224—7.
5. Aspinall S.L., Good C.B., Glassman P.A., Valentino M.A. The evolving use of cost-effectiveness analysis in formulary management within the Department of Veteran Affairs. *Med Care* 2005;43(Suppl. 7):S20—6.
6. Wu W.K., Sause R.B., Zacker C. Use of health-related quality of life information in managed care formulary decision-making. *Res Social Adm Pharm* 2005;1:579—98.
7. Gold M.R., Sofaer S., Siegelberg T. Medicare and CEA; time to ask the taxpayers. *Health Aff (Millwood)* -2007;5:1399—406.
8. Sofaer S., Bryan S., Gold M.R. Decision-makers' attitudes toward cost-effectiveness analysis. Abstract. *Academy Health*, Orlando, July 5, 2007.
9. Neumann P.J., Palmer J.A., Daniels N., et al. Panel on integrating cost-effectiveness considerations into health policy decisions. *Am J Manag Care* 2008;14:185—8.
10. American College of Physicians. Information on cost-effectiveness: an essential product of a national comparative effectiveness program. *Ann Intern Med* 2008;149:956—61.