



**Gazdálkodástani
Doktori Iskola**

TÉZISGYŰJTEMÉNY

Balogh Orsolya

**Krónikus betegségek biológiai terápiájának
alkalmazásával kapcsolatos gazdasági
megfontolások**

című Ph.D. értekezéséhez

Témavezető:

Dr. Brodszky Valentin, Ph.D.

egyetemi docens

Budapest, 2014

Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék

TÉZISGYŰJTEMÉNY

Balogh Orsolya

**Krónikus betegségek biológiai terápiájának
alkalmazásával kapcsolatos gazdasági
megfontolások**

című Ph.D. értekezéséhez

Témavezető:

Dr. Brodszky Valentin, Ph.D.

egyetemi docens

© Orsolya Balogh

Tartalomjegyzék

I.	A kutatás háttere és a téma jelentősége	5
II.	Alkalmazott módszerek.....	10
III.	Eredmények.....	15
IV.	Főbb hivatkozások.....	36
V.	A szerző publikációi a témában	46

Táblajegyzék

1.	Táblázat: Betegségteher vizsgálatok pikkelysömör betegségben, biológiai terápiával kapcsolatos költségtényezők eredményei 2010 decemberéig, saját empirikus kutatásunk eredményeivel összehasonlítva	25
2.	Táblázat: A hasznosság (EQ-5D index értéke) és a demográfiai, klinikai és életminőség magyarázó változók közötti kapcsolat többváltozós regressziós modellje.....	29
3.	Táblázat: Szenárió elemzések eredményei	34

Ábrajegyzék

1. Ábra: Biológiai terápiák hatásosságának statisztikai elemzése kevert meta-analízis módszerével.....18
2. Ábra: Biológiai szerek biztonságosságának (súlyos nem kívánt események) statisztikai elemzése kevert meta-analízis alkalmazásával20

I. A kutatás háttere és a téma jelentősége

A biotechnológiai úton előállított gyógyszerek több, mint 20 éve vannak jelen a gyógyszerpiacon. Az orvostudomány számos területét, köztük a krónikus betegségek kezelését is forradalmasították, ugyanakkor magas előállítási költségeik miatt fokozott nyomást gyakorolnak az egészségbiztosítási rendszerekre. A biológiai hatóanyagokból előállított gyógyszerek költségesek, a gyógyszerkiadások 2-5%-át teszik ki, és gyorsan fejlődő szegmensei a piacnak. Az utóbbi években megnövekedett a klinikai igény a biológiai szerek szélesebb használata iránt, azonban az egészségügyi finanszírozásnak akadályokkal kell szembenéznie az erőforrások korlátozottsága miatt (megengedhetőség), tehát eltérés jelentkezik a gazdaságilag megengedhető, valamint a terápiásan elérhető lehetőségek között. Ezért megnövekedett a jelentősége az olyan típusú egészség-gazdaságtani elemzéseknek, ahol az egységnyi ráfordítás mellett elérhető egészségnyereséget vizsgáljuk.

Az európai uniós szintű, centralizált gyógyszer-befogadási és klinikai irányelvek ellenére az országok között különbségek találhatók a finanszírozási gyakorlat, a terápiás eljárások, valamint a betegek ezen gyógyszerekhez való hozzáférése között. Alapvetően nem tekinthetjük homogén csoportnak Közép-Kelet Európa (KKE) országait, azonban közös, hogy a biológiai gyógyszerek által generált finanszírozási teher nyomást gyakorol mindegyik ország egészségügyi rendszerére. A krónikus betegségekben szenvedő betegek számának növekedése magával vonja az egészségügyi kiadások növekedését, mindemellett az egészségügyi rendszereknek meg kell felelnie a folyamatosan változó, valamint az utóbbi években kiszámíthatatlanabbá váló gazdasági környezetnek.

Mivel a biológiai szerek bevezetése és folyamatos fejlesztése világszinten megnövelte az egészség-gazdaságtani vizsgálatok számát, a kulcskérdés az, hogy a különböző költség-hatékonysági, hatásossági, költségvetési hatások eredményei átvihetők és alkalmazhatók-e az említett európai országok

egészségügyi rendszereiben, valamint milyen tanulságok vonhatóak le ezen tanulmányokból Magyarországon, amely limitált kapacitással bír az egészség-gazdaságtani elemzések elvégzése terén? A biológiai gyógyszerek terápiás alkalmazásáról rendelkezésre álló tudás mind Magyarországon, mind a KKE országokban limitált, továbbá jelentős eltérések figyelhetők meg a kezelt betegek számában, ezért a dolgozatomban többek között ország-specifikus adatokat szeretnék szolgáltatni, valamint bővíteni az ezzel kapcsolatos szakirodalmat. A kutatás jelentőségét kiemeli az a tény, hogy megfelelő beavatkozások tervezéséhez jól megalapozott, reprodukálható, megbízható elemzések és adatok szükségesek.

Ebből kiindulva disszertációm fő célkitűzése, hogy több tudást és betekintést nyújtsak a biológiai terápiák alkalmazásának hatásairól. Bár a disszertációban elsősorban Magyarországra vonatkozóan vonok le következtetéseket, a vizsgált téma különösen fontos azon más országok számára is, ahol hasonló kihívásokkal

kerülnek szembe a biológiai gyógyszerek bevezetésével kapcsolatosan, így például a KKE országok esetében.

A disszertáció cikkgyűjtemény formában íródott, felépítése és fejezetei fő célkitűzésem köré rendeződnek. A disszertáció törzse öt önálló publikációt tartalmaz. A fejezeteket a kutatási programom során megjelent cikkek, valamint egy könyvfejezet alkotják. A bevezető és az összefoglaló fejezetek (**1. 2. és 3. fejezetek**) adnak egységes keretet az értekezésnek, ahol ismertetésre kerülnek a kutatási kérdések, a disszertáció módszertani háttere, valamint bemutatom, hogy a kutatási eredményeim milyen új tudományos eredményekkel járulnak hozzá a kutatott területhez. A disszertáció törzsét alkotó négy fejezet négy különböző módszertant és kutatási kérdést foglal magába. A **4. fejezetben** több, már alkalmazott és egy új biológiai hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát hasonlítottam össze statisztikai módszerekkel két betegség esetében. Az **5. fejezetben** egy hazai, empirikus, kérdőíves adatgyűjtésen alapuló kutatás bemutatására került sor, ami magyarországi mintán biológiai szerekekkel kezelt és nem

kezelt pikkelysömörös betegek betegségterhét vizsgálta társadalmi nézőpontból. Hazánkban elsőként készült felmérés a betegséghez kapcsolódó költségekről biológiai terápiás pikkelysömörben szenvedő betegek körében. A **6. fejezet**ben a pikkelysömörös betegek hasznosságát és életminőségét vizsgáltam. Elemeztem a kutatásban alkalmazott általános és betegség-specifikus életminőség kérdőívek, valamint a betegség súlyosságának mérésére használt mércék közötti kapcsolatot. Megvizsgáltam hogyan befolyásolják a hasznosságot a legfontosabb klinikai, demográfiai és egészségügyi szolgáltatás igénybevételi változók. A **7. fejezet**ben egy új biológiai szer piacra lépésének költségvetési hatásait elemeztem rheumatoid arthritis (RA) betegségben, 3 éves időtávon 6 KKE országban, Bulgáriában, a Cseh és a Szlovák Köztársaságokban, Magyarországon, Lengyelországban és Romániában. Az utolsó, összefoglaló fejezetben (**8. fejezet**) szemléltettem, hogy a disszertáció megállapításai hogyan járulnak hozzá új tudományos eredményekkel a kutatott témához, a biológiai gyógyszerek egészség-gazdaságtanához.

II. Alkalmazott módszerek

A disszertáció törzsét alkotó négy fejezet négy különböző módszertant és kutatási kérdést foglal magába. A következőkben röviden ismertetem az egyes fejezetekben alkalmazott módszereket. A disszertáció **4. fejezetében** több, már alkalmazott és egy új biológiai hatóanyag hatásosságát és biztonságosságát hasonlítottuk össze statisztikai módszerekkel Arthritis Psoriatica (PsA) és Spondylitis Ankylopoetica (SPA) betegségekben. Az elemzéshez szisztematikus irodalomkereséssel azonosítottuk a releváns randomizált, kontrollált vizsgálatokat (RCT). Az összehasonlításához direkt és indirekt meta-analízist alkalmaztunk. A direkt összehasonlítás során minden tanulmányban a relatív kockázatot, relatív különbséget, a kezelni szükséges betegek számát tekintettük át a megfelelő, 95%-os konfidencia intervallumra tett kritérium mellett. A kevert összehasonlítás során Bayes-i módszeren alapuló statisztikai modell alkalmazásával minden egyes kezelésnél meghatároztuk a relatív hatékonyságot.

A disszertáció **5. fejezete** a középsúlyos, súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek költségterhének (COI) felmérését mutatja be. Hazai betegek körében beavatkozás nélküli, keresztmetszeti kérdőíves felmérést végeztünk két bőrgyógyászati klinikán. A kutatásba bekerült betegek (n=200) egy saját fejlesztésű kérdőívet töltöttek ki, amelyben felmértük a demográfiai tényezőket, foglalkoztatottságot, a betegség fennállási idejét, az alkalmazott kezeléseket. Ezen kívül a betegek vizuális analóg skálán (VAS) értékelték betegségük aktivitását. Felmértük továbbá az elmúlt 12 hónapra vonatkozó járóbeteg-ellátási és kórházi igénybevételi adatokat, a betegszállításhoz igénybevett erőforrás felhasználásokat, illetve a betegek önálló hozzájárulását (saját kifizetéseiket) betegségük kezeléséhez. Adatokat gyűjtöttünk az informális ellátásról, valamint felmértük a betegség okozta munkatermelékenység csökkenést és a munkából való kiesés miatt felmerült költségeket egy erre kifejlesztett kérdőív (Work Productivity and Activity Impairment) segítségével. A mintát három alcsoportra osztottuk fel, a kérdőív kitöltésének időpontjában alkalmazott kezelések alapján: szisztémás kezelésben

nem részesülő betegek (NST), szisztémás kezelésben részesülő betegek (TST) és biológiai kezelésben részesülő betegek (BST). Kiszámoltuk a betegséggel kapcsolatos direkt egészségügyi, direkt nem egészségügyi és indirekt költségeket. A költségszámítás társadalmi nézőpontból történt, 2012-es árakon, az indirekt költségeket a súrlódási költség (FCA) és az emberi tőke (HCA) módszerrel határoztuk meg.

A disszertáció **6. fejezetében** a már említett pikkelysömörös betegek hasznosságát és életminőségét vizsgáltuk. Elemeztük a kutatásban alkalmazott általános (EQ-5D) és betegség-specifikus (Dermatology Life Quality Index - DLQI) életminőség kérdőívek, valamint a betegség súlyosságának mérésére használt mutatók (Psoriasis Area and Severity Index - PASI) közötti kapcsolatot. Az említett mérőszámok közötti összefüggés erősségét Spearman-féle korrelációs mérőszámmal fejeztük ki. Mann–Whitney U-tesztrel vizsgáltuk az EQ-5D, DLQI és PASI eloszlásának különbségét demográfiai és klinikai változók mentén. Kétváltozós lineáris regresszióval modelleztük a DLQI és az EQ-5D hasznosságok közötti kapcsolatot, illetve többváltozós

modellel vizsgáltuk, hogyan befolyásolják a hasznosságot a legfontosabb klinikai, demográfiai és egészségügyi szolgáltatás igénybevételét mérő változók.

A disszertáció **7. fejezetében** egy új biológiai szer (bioszimiláris infliximab) piacra lépésének költségvetési hatásait vizsgáltuk meg RA betegségben 3 éves időtávon 6 kiválasztott országban, Bulgáriában, a Cseh és a Szlovák Köztársaságokban, Magyarországon, Lengyelországban és Romániában. A költségvetési hatáselemzéshez ország-specifikus adatokat tartalmazó prevalencia alapú modellt építettünk. Két szélsőséges scenáriót alkalmaztunk: Bioszimiláris scenárió 1 (BSc1): A már terápiás alkalmazásban lévő originális infliximab cseréje nem megengedett a bioszimiláris infliximab piacra lépése után a mintában lévő betegek körében. Csak azok a betegek kaphatnak kezelést az új szerrel, akiknél a piacra lépést követően új biológiai terápiát indítanak. Bioszimiláris scenárió 2 (BSc2): A már terápiás alkalmazásban lévő infliximab cseréje megengedett a bioszimiláris infliximab piacra lépését követően, de csak a kezelés megkezdését követő 6. hónap után. A második scenárió esetében, a vizsgált minták

betegeinek 80%-ánál kötelező a váltás az eredeti biológiai szerről a bioszimiláris infliximabra, továbbá a terápiát újonnan kezdő betegek számára engedélyezett a bioszimiláris infliximab alkalmazása első vonalbeli kezelésként. Végül egyirányú érzékenységi-vizsgálatot végeztünk 10%-kal megváltoztatva a modell különböző paramétereit: a bioszimiláris infliximab beszerzési költségét, a kezdeti populáció méretét és növekedési ütemét, a biológiai gyógyszeres kezelésének felfüggesztési arányait, valamint az infliximab és bioszimiláris infliximab közötti váltás arányát.

III. Eredmények

A disszertációm képező közleményekben az elsők között szolgáltatam empirikus hasznosság, betegség-költség és költségvetési hatás adatokat olyan krónikus betegségekről, ahol biológiai terápiában részesülhetnek betegek. A dolgozat egyfajta szintetizált tudást kíván nyújtani a terápiák alkalmazásáról, egészség-gazdaságtani elemzések felhasználásával.

A tézisgyűjtemény következő részében összefoglalom a kutatásom eredményeit. Ennek során minden fő célkitűzéshez kapcsolódóan bemutatom a hipotézis(ek)e)t, összefoglalom és tárgyalom az eredményeket, kitérek az egészség-politikai döntéshozatali következményekre, valamint a kutatással kapcsolatos limitációkra is.

1. Hipotézis: a) PsA betegségben az alkalmazásban lévő biológiai szerek hatásossága és biztonságossága közel azonos. b) SPA betegségben a vizsgált új és a már alkalmazásban lévő hatóanyagok hasonló

eredményeket mutatnak hatásosság és biztonságosság terén. Továbbá az új hatóanyag placebohoz viszonyítva hatásosabbnak és biztonságosabbnak minősül.

Célkitűzés

Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) több biológiai hatóanyag terápiás alkalmazását engedélyezte már PsA és SPA betegségekben. 2013 szeptemberében egy új biológiai szer (bioszimiláris infliximab) lépett piacra, elsőként Európában SPA betegségben. Tudomásunk szerint még nem közöltek SPA betegségben olyan meta-analízist, ahol a már alkalmazásban lévő biológiai szerek hatásosságát és biztonságosságát hasonlították volna össze az új szerrel. Első célkitűzésem adatokat szolgáltatni a fent említett témákban.

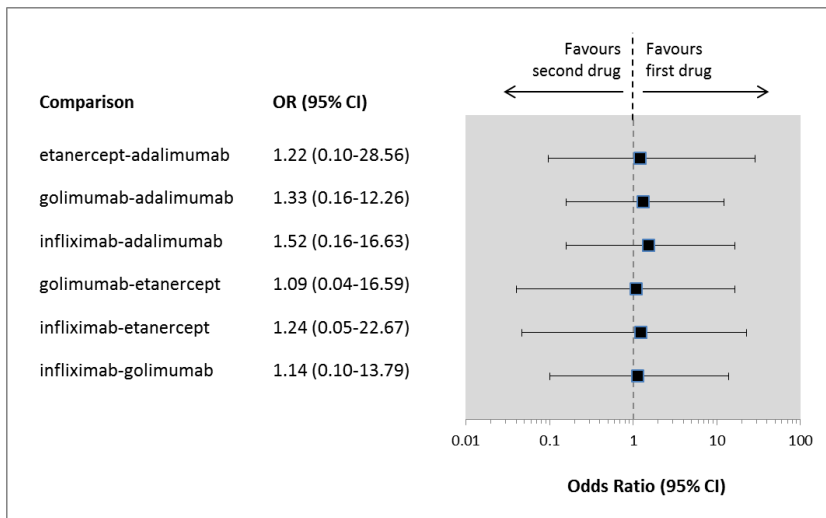
Eredmények

A PsA betegségben alkalmazott biológiai szerek egymáshoz viszonyított hatásainak felmérését 7 RCT alapján végeztük el. A statisztikai elemzés során mind a direkt, mind a kevert meta-analízis azt mutatta, hogy a

szerek hatásossága minden vizsgált végpontban hasonló, kivétel egy végpont (PsARC¹) esetében, ahol a négy vizsgált biológiai szernél eltérést találtunk, ugyanis a hatóanyag (adalimumab) alacsonyabb hatásosságot mutatott a többi szerhez képest. Következtetesként levonható, hogy a hipotézis első fele részben teljesült, hiszen egy végpont kivételével minden esetben hasonló hatásosságot figyelhettünk meg a vizsgált biológiai szereknél (lásd **1. Ábra**). Az SPA betegségben elsőként közzétett meta-analízist bioszimiláris infliximab bevonásával. Az eredmények alapján mind a meglévő hatóanyagok, mind az új szer közel hasonló hatásosságot és biztonságosságot mutattak (lásd **2. Ábra**), jelentősen meghaladva a placebo kezelés hatásosságát, ezzel bizonyítva a hipotézis második felének helyességét.

¹ PsARC: Arthritis Psoriaticában alkalmazott betegség-specifikus mérőszám

1. Ábra: Biológiai terápiák hatásosságának statisztikai elemzése kevert meta-analízis módszerével



Egészség-politikai jelentőség

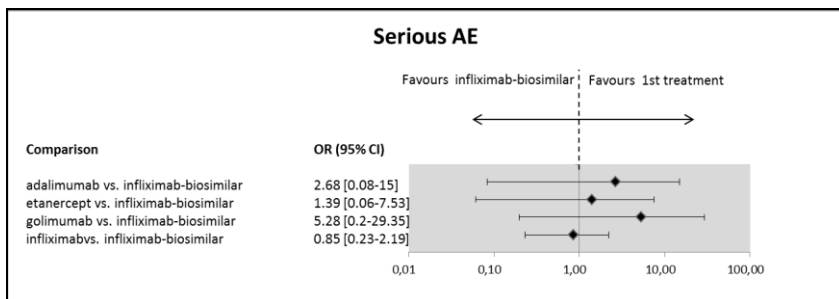
Egyes hatóanyagok egy kiválasztott országban végzett kutatásból származó hatásossági és biztonságossági paramétereinek átruházhatósága egy másik országba további megfontolásokat igényel. Ez különösen igaz a KKE országokra, ahol eltérő gazdasági fejlettséggel, egészségügyi és társadalmi rendszerekkel találkozhatunk. A fent említett adatokkal további elemzésekhez

biztosítottunk bemeneti adatokat, valamint kutatásunk során bebizonyosodott, hogy az új biológiai szer hasonló hatásossággal és biztonságossággal rendelkezik. Figyelembe véve, hogy az új szer alacsonyabb piaci áron érhető el, mint a már alkalmazásban lévő szerek, így alkalmazásával költségmegtakarítás érhető el, tehát a finanszírozónak érdekesebb ezt a szert támogatni.

Limitációk

A meta-analízisek potenciális gyengesége abból a tényből származik, hogy az elemzésekhez felhasznált kutatások eltérhetnek a beteg populáció jellemzői, valamint a vizsgálatok felépítése mentén.

2. Ábra: Biológiai szerek biztonságosságának (súlyos nem kívánt események) statisztikai elemzése kevert meta-analízis alkalmazásával



Az ábrán a kezelések közötti esélyhányadosokat (odds ratio, OR) közöljük. Amennyiben a becsült érték 1-nél alacsonyabb, a bioszimiláris infliximab biztonságosabb (bár statisztikailag lehet, hogy nem szignifikáns).

2. Hipotézis: A biológiai terápia jelentős pénzügyi terhet ró a társadalomra, továbbá a hagyományos terápiák alacsonyabb kezelési költségeket eredményeznek, mint a biológiai terápiák.

Célkitűzés

Második célkitűzésem során középsúlyos-súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek költségterhét (COI) vizsgálom meg; ehhez hazai, beavatkozás nélküli,

keresztmetszeti kérdőíves felmérésünk eredményei szolgálnak alapul.

Eredmények

A felmérésben résztvevő betegek nagy aránya biológiai kezelésben részesült (N=103, 52%) a kérdőív kitöltésének időpontjában. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár legfrissebb elérhető adatai alapján² 2010-ben 682 pikkelysömörös beteg kapott biológiai terápiát Magyarországon; az adatok tehát azt mutatják, hogy kutatásunkban a kezelt betegek nagy arányát sikerült elérnünk. A költségszámítás eredményeként azt találtuk, hogy a teljes éves egy főre jutó költség HCA megközelítést alkalmazva 9 254 euró, míg FCA megközelítést alkalmazva 8 305 euró (SD 7 705 euró) (1 euró=285 Ft). A direkt költségek az összegek 86% és 96 %-át tették ki. A legjelentősebb költségtényezőt a biológiai szerek jelentették 7 339 euró éves egy főre jutó költséggel. Az átlagköltségek

2

http://www.oep.hu/pls/portal/docs/PAGE/SZAKMA/OEPHUSZAK_EUSZOLG/TIBI%20EGY%C3%89B/SZAKMAI%20ELLEN%C5%90RZ%C3%89S/BIOL_TH_2006_2010_PUBLIKUS4.PDF

szignifikáns eltérést mutattak a különböző kezelési csoportokban (NST, TST és BST) mindkét megközelítést (HCA, FCA) alkalmazva ($p < 0.001$). Figyelembe véve azt, hogy pikkelysömör betegségben az első biológiai szerek terápiás alkalmazását 2004-ben engedélyezték, azzal a feltételezéssel élünk, hogy a 2010 januárjában lezárt, utolsó nagy szisztematikus betegségköltség (COI) irodalomkeresés által közölt eredményekben biológiai kezelt betegek mintái is megjelennek. Ennek ellenére az összefoglaló nem közölt adatokat biológiai kezeltéről. A keresés kibővítése érdekében szisztematikus irodalomkeresést végeztünk 2010 január és 2013 decemberi dátumokkal a korábbi kutatás keresőszavait felhasználva. Keresésünk további kilenc publikációt hozott (lásd **1. Táblázat**), ebből hét közölt adatokat biológiai terápiában részesülő betegekről. A tanulmányokban szinte minden esetben magasabb költségeket közöltek biológiai terápia esetén, mint amit hazai eredményeink mutattak. Hipotézisemmel megegyezően a biológia terápiák növelték a pikkelysömörrel kapcsolatos direkt költségek mértékét. Empirikus kutatásunkkal elsőként közöltünk

pikkelysömör betegségben költségteher adatokat a KKE régióból, továbbá miénk volt a legnagyobb minta Európában, ami biológiai kezelteket vizsgált.

Egészség-politikai jelentőség

Kutatásunk rávilágított a pikkelysömör betegség hazánkat érintő jelentős gazdasági terheire, továbbá arra, hogy nemzetközi összehasonlításban a magyarországi költségek alacsonyabbak. Vizsgálatunkkal további kutatásokhoz nyújtottunk input adatokat, továbbá kiindulópontként szolgál a magyarországi pikkelysömör kezelés gazdasági hatásainak felbecsüléséhez.

Elősegítettük a pikkelysömörben szenvedő betegek egészségi állapotának, betegség progressziójának pontosabb megismerését és először közöltünk adatokat a betegség-terhéről. Ezen kutatási eredmények ismerete kiemelten hasznos az orvos-szakmai döntéshozatal és a szakmai irányelvek kialakítása során és szükséges az érték-alapú finanszírozási döntések meghozatalához.

Limitációk

A kérdőívezés két magyarországi bőrgyógyászati klinikán folyt és csak járóbeteg szakrendelésen megjelent betegeket tartalmaz. A minta összetételét illetően felmerülhetnek hiányosságok, hiszen enyhe tünetekkel jelentkező betegek nem, míg súlyos tünetekkel rendelkező betegek alulreprezentáltak jelennek meg a mintában. Továbbá a retrospektív kérdőívezésből is fakadhatnak torzítások.

1. Táblázat: Betegségteher vizsgálatok pikkelysömör betegségben, biológiai terápiával kapcsolatos költségtényezők eredményei 2010 decemberéig, saját empirikus kutatásunk eredményeivel összehasonlítva

Kutatás	Módszer	Minta	N_{teljes}/ N_{biológiai} kezelt	Átlagos direkt költség/beteg/év TST / BST	Átlagos indirekt költség/bet eg/év TST / BST	Teljes átlagköltség/beteg/év TST / BST
Fonia et al. 2010, Egyesült Királyság	retrospektív kutatás	súlyos psoriasis	76/76	€4,742 / €13,505	n.r.	n.a.
Driessen et a. 2010, Hollandia	retrospektív kutatás	középsúlyos, súlyos psoriasis	67/67	€10,146 / €17,712	n.r.	n.a.
Ghatnekar et al. 2012, Svédország	követéses vizsgálat	súlyos psoriasisos betegek	164/27	€7,812/ €18,457	€5,208/ €2,051	€13,020/ €20,508
Le Moigne et al. 2013, Franciaország	biztosító adatbázis a	átlag psoriasis populáció	1,924/69	€3,356 / €16,214	n.r.	n.a.

Kutatás	Módszer	Minta	N_{teljes}/ N_{biológiai} kezelt	Átlagos direkt költség/beteg/év TST / BST	Átlagos indirekt költség/bet eg/év TST / BST	Teljes átlagköltség/beteg/év TST / BST
Balogh et al. 2014, Magyarország (saját kutatás)	keresztme tszeti kérdőívez és	középsúlyos, súlyos psoriasis 2 hazai bőrgyógyászati klinikán	200/103	€1,428/ €14,363	€960 / €1,427	€2,388/ €15,790

n.r.: nem közöltek adatot; n.a.: nem alkalmazható a kutatásra

3. Hipotézis Az általános és betegség-specifikus életminőség mércék, valamint a betegség súlyosságát mérő mérce korrelálnak a hasznossággal.

Célkitűzés

Tudomásunk szerint eddig nem készült olyan empirikus tanulmány a KKE országokban, amely biológiai kezelt pikkelysömörös betegek életminőségével és betegségterhével foglalkozott. Hazai, empirikus kutatásunk az első ilyen jellegű vizsgálat. Harmadik célkitűzésem a kutatásban alkalmazott általános és betegség-specifikus életminőség kérdőívek, valamint a betegség súlyosságának mérésére használt mutatók közötti kapcsolat feltárására irányul. Továbbá annak mérése, hogyan befolyásolják a hasznosságot a legfontosabb klinikai, demográfiai és egészségügyi szolgáltatás igénybevételi változók.

Eredmények

Tanulmányunkban elsőként világítottunk rá EQ-5D általános életminőség-mércével arra az összefüggésre, miszerint a látható testfelületen jelentkező pikkelysömörrel élő betegek életminősége rosszabb, mint azoké a betegeké, akiknek tünetei nem látható helyen (pl. ruhával fedett részek) jelentkeznek. Ezt az összefüggésünket nem csupán a betegség-specifikus DLQI index eredményeivel, hanem az általános életminőség-mércéként használt EQ-5D index eredményeivel is alá tudjuk támasztani. Az EQ-5D értékek közepes negatív korrelációt mutattak a DLQI, PASI értékekkel, valamint a betegek értékelésén alapuló betegség aktivitást mérő VAS-val ($0.29 < r_s < 0.5$). Erős szignifikáns korrelációt találtunk ugyanakkor a DLQI, PASI, valamint a VAS között. Többváltozós modellünk 48.8%-ban magyarázta az EQ-5D varianciáját (korrigált $R^2=0.488$, ANOVA $p<0.001$). Hipotézisem beigazolódott, a feltárt összefüggések nagyobb arányban magyarázták a hasznosság varianciáját, mint amit a szakirodalomban eddig közöltek (lásd 2. Táblázat).

2. Táblázat: A hasznosság (EQ-5D index értéke) és a demográfiai, klinikai és életminőség magyarázó változók közötti kapcsolat többváltozós regressziós modellje

	Hasznosság (EQ-5D index értéke)		
	Nem sztenderdizált regressziós együttható	Sztenderdizált regressziós együttható	p
Konstans	1.026		<0.001
Életkor		-	-
Nem (nő)	-0.090	-0.145	0.014
BMI³	-	-	-
Pikkelysömör fennállási idő (év)	-0.004	-0.169	0.006
DLQI	-0.080	-0.190	0.023
VAS értékek	-	-	-
Krónikus, plakkos pikkelysömör	-0.089	-0.151	0.029
Tenyér és talpi érintettség	-0.347	-0.269	<0.001
Fejbőr érintettség	0.152	0.252	0.001
Arthritis Psoriatica	-0.134	-0.212	0.002
Háziorvosi vizit pikkelysömör miatt az elmúlt hónapban	-0.160	-0.227	<0.001
Kórházi	-0.104	-0.160	0.013

³ Body Mass Index (BMI)

	Hasznosság (EQ-5D index értéke)		
	Nem sztenderdizált regressziós együttható	Sztenderdizált regressziós együttható	p
kezelés pikkelysömör miatt az elmúlt 12 hónapban			
Otthoni segítség igénybevétele az elmúlt hónapban	-0.139	-0.160	0.021

Egészség-politikai jelentőség

Tanulmányunkkal megerősítettük az általános és betegség-specifikus kérdőívek és a súlyosság mércék között korábban, más szerzők által már publikált korreláció meglétét. A biológiai kezeléseknél köszönhetően az életminőség vizsgálatok során egy új, jobb egészségi állapotban lévő beteg populációval nézhetünk szembe, korábban feltáratlan, a betegek életminőségét befolyásoló lehetséges magyarázó tényezők sorait ismerhettük meg. Regressziós modellünk lehetőséget ad a hasznosság kiszámítására a pikkelysömör betegség olyan új terápiás

beavatkozásainak értékelése során is, amikor nem áll rendelkezésre preferencia alapú életminőség kérdőívekkel mért terápiás haszon. A hasznosságmérés során nyert adatokkal költség-hatékonysági elemzésekhez tudunk input adatokat nyújtani.

Limitációk

Mintánkban az életminőség értékek jobbnak bizonyultak, mint amit korábbi tanulmányokban hasonló keresztmetszeti felmérések során találtak. A magas számok feltehetően a nagyarányú biológiai kezelt betegekre vezethetőek vissza, akik a kezelésnek köszönhetően jobb életminőségről számoltak be, mint a biológiai kezelésben nem részesülők. Ugyanakkor a biológiai betegek magas számát a kezelést folytató klinikák magas színvonalú ellátása is okozhatja.

4. Hipotézis: A bioszimiláris infliximab bevezetése jelentős költségvetési megtakarításokat eredményezhet az egészségügyi kasszáknak.

Célkitűzés

2013 szeptemberében egy új biológiai hatóanyag (bioszimiláris infliximab) piacra lépését engedélyezte az EMA több krónikus betegségben, köztük RA-ban is. A hatóanyag elsőként a KKE piacokon került forgalomba. Negyedik célkitűzésem, hogy olyan modellt építsek, aminek segítségével megbecsülhető a biológiai terápiák költségvetési hatása 6 KKE országban 3 éves időtávra.

Eredmények

A költségvetési hatáselemzés vizsgálatához prevalencia alapú modellt építettünk. Az első scenárió esetében (BSc1) azt találtuk, hogy a vizsgált időszakban 15,3 millió euró megtakarítás érhető el az új biológiai szer alkalmazásával. A második scenárió esetében, ahol a jelenlegi kezelést a piacra lépést követően azonnal felválthatták az új hatóanyaggal, összesen 20,8 millió euró megtakarítás realizálódott 3 év alatt (lásd 3. Táblázat). Amennyiben az így keletkezett megtakarítást

további betegek kezelésére fordítanánk, akkor BSc1-ben további 1,205 új beteg, valamint BSc2-ben 1,790 új beteg juthatna hasonló terápiához. Az érzékenység vizsgálat eredményeit azt mutatják, hogy modellünkben a legfőbb költségtényezők rendre a kezelni szükséges populáció nagysága, valamint a bioszimiláris szer beszerzési költsége volt. (20.1% és 18.6%).

Egészség-politikai jelentőség

Első esetben végeztünk költségvetési hatáselemzést a bioszimiláris infliximab KKE piacokra való bekerülését követően. A vizsgálatban többféle lehetséges kimenetet azonosítottunk. A bioszimiláris infliximab, mint alternatív kezelési lehetőség RA-ban jelentős költségmegtakarítást jelenthet az egészségügyi kiadások terén, mert alacsonyabb költségen elérhető, mint a már alkalmazásban lévő szerek, így a finanszírozónak érdekesebb ezt a szert támogatnia.

3. Táblázat: Szenárió elemzések eredményei

	Költségvetési hatás (euró)				RA kezelt betegek száma, amennyiben a megtakarítást további betegek bioszimiláris infliximab kezelésére költjük		
	1. év	2. év	3. év	Teljes összeg	1. év	2. év	3. év
Bioszimiláris szenárió 1	-945,241	- 4,782,462	- 9,612,331	- 15,340,034	165	672	1,205
Bioszimiláris szenárió 2	- 2,394,545	- 6,968,620	- 11,463,059	- 20,826,224	242	1,002	1,790

Limitációk

A költségvetési hatáselemzés vizsgálatára használt modell lehetséges torzítása, hibái miatt eredményeinket fenntartásokkal célszerű kezelni. Egyrészt minden modell a valóság leegyszerűsített formája; a modellben az erőforrás-felhasználásra és a betegek átlagos kezelési költségeire vonatkozó adatokat vettük figyelembe, nem számoltunk olyan tényezőkkel, mint a betegek jellemzői, a betegség súlyossága vagy bármely más betegséggel kapcsolatos tényező (pl. kísérőbetegség). A modell

továbbá nem veszi figyelembe az indirekt költségekben jelentkező változásokat, amit a munkától való távolmaradás változása okozhat. Dinamikus kohort megközelítést alkalmaztunk, vagyis minden ciklusban valamennyien elhagyták a modellt és új betegek léptek be helyettük.

IV. Főbb hivatkozások

Ades, A. E. et al [2006]: Bayesian methods for evidence synthesis in cost-effectiveness analysis.

Pharmacoeconomics, 24, 1-19

Anis, A. H., Rahman, T. ,Schechter, M. T. [1998]: Using pharmacoeconomic analysis to make drug insurance coverage decisions.

Pharmacoeconomics, 13, 119-126

Arrow, K. J. ,Lind, R. C. [1970]: Uncertainty and the Evaluation of Public Investment Decisions.

American Economic Review, 60, 364-78

Baji, P. et al [2014]: Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*, Suppl 1, 10.1007/s10198-014-0595-3.

Balogh, O. et al [2014]: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ*, Suppl 1, S101-

109.10.1007/s10198-014-0599-z

Barbieri, M., Wong, J. B. ,Drummond, M. [2005]: The cost effectiveness of infliximab for severe

- treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*, 23, 607-18.2367 [pii]
- Boncz, I. [2006]: Népegészségügyi programok egészség-gazdaságtani elemzése. Doktori értekezés tézisei. Pécs
- Bouckaert, G. ,Halligan, J. [2007]: *Managing performance: international comparisons*, Routledge
- Briggs, A. ,Sculpher, M. [1995]: Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health economics*, 4, 355-371
- Briggs, A. H. [2000]: Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, 17, 479-500
- Brouwer, W. B., Koopmanschap, M. A. ,Rutten, F. F. [1997]: Productivity costs in cost-effectiveness analysis: numerator or denominator: a further discussion. *Health Economics*, 6, 511-514
- Brouwer, W. B. et al [1999]: The valuation of informal care in economic appraisal. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 15, 147-160
- Busse, R. et al [2002]: Best practice in undertaking and reporting health technology assessments.

International journal of technology assessment in health care, 18, 361-422

Cohen, J. [1992]: A power primer. *Psychol Bull*, 155-159

Cunningham, S. J. [2001]: An introduction to economic evaluation of health care. *Journal of Orthodontics*, 28, 246-250

Cutler, D. M. ,McClellan, M. [2001]: Is technological change in medicine worth it? *Health affairs*, 20, 11-29

Dakin, H. [2013]: Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database. *Health Qual Life Outcomes*, 11, 151.10.1186/1477-7525-11-151

Dauden, E. et al [2012]: Validation of a new tool to assess health-related quality of life in psoriasis: the PSO-LIFE questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*, 10, 56.10.1186/1477-7525-10-56

Dolan, P. [1997]: Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*, 35, 1095-108

Drummond, M. [1992]: Cost-of-illness studies. *Pharmacoeconomics*, 2, 1-4

Drummond, M. F. et al [2005a]: Methods for the Economic Evaluation of Health Care

Programmes. New York, Oxford University Press, 3rd Edition.

- Drummond, M. ,Sculpher, M. [2005b]: Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical care*, 43, II-5-II-14
- Eddy, D. M. [1992]: Cost-effectiveness analysis: is it up to the task? *JAMA*, 267, 3342-3348
- Farfan-Portet, M.-I. et al [2014]: Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures? *The European Journal of Health Economics*, 15, 223
- Gabriel, S. E. ,Michaud, K. [2009]: Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*, 11, 229.ar2669 [pii]10.1186/ar2669
- Goldman, D. P. et al [2005]: Consequences of health trends and medical innovation for the future elderly. *Health Affairs-Millwood Va Then Bethesda Ma-*, 24, W5
- Gulácsi, L., Boncz, I. ,Drummond, M. [2004]: Issues for countries considering introducing the ‘fourth hurdle’; The case of Hungary. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 20, 337-341.

- Gulácsi, L., Boncz, I., Drummond, M. [2005]: chapter:
14. Az egészség-gazdaságtani és
technológiaelemzési vizsgálatok eredményeinek
felhasználhatósága hazánkban. *Medicina Ltd
Budapest,*
- Gulácsi, L. [2007]: The time for cost-effectiveness in the
new European Union member states: the
development and role of health economics and
technology assessment in the mirror of the
Hungarian experience. *The European Journal of
Health Economics*, 8, 83-88
- Gulácsi, L. et al [2009]: History of health technology
assessment in Hungary. *International journal of
technology assessment in health care*, 25, 120-
126
- Gulácsi, L. [2012]: Egészség-gazdaságtani elemzés in:
Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés
szerk: Gulácsi László, Budapest, Medicina
Könyvkiadóiadó.
- Gulácsi, L., Orlewska, E., Péntek, M. [2012]: Health
economics and health technology assessment in
Central and Eastern Europe: a dose of reality. *The
European Journal of Health Economics*, 13, 525-
531

- Heredi, E. et al [2014]: Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ*, Suppl 1, S111-119.10.1007/s10198-014-0600-x
- Hutton, J. et al [2006]: Framework for describing and classifying decision-making systems using technology assessment to determine the reimbursement of health technologies (fourth hurdle systems). *International journal of technology assessment in health care*, 22, 10-18
- Jones, D. [1992]: Meta-analysis of observational epidemiological studies: a review. *Journal of the royal society of medicine*, 85, 165-168
- Jonsson, E. ,Banta, D. [1999]: Management of health technologies: an international view. *Bmj*, 319, 1293
- Kobelt, G. [2002]: *Health economics: an introduction to economic evaluation*, Office of health economics London
- Koopmanschap, M. A. et al [1995]: The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*, 14, 171-89.0167629694000445 [pii]

- Koopmanschap, M. A. ,Rutten, F. F. [1996]: A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics*, 10, 460-6
- Liljas, B. [1998]: How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 13, 1-7
- Lofland, J. H., Pizzi, L. ,Frick, K. D. [2004]: A review of health-related workplace productivity loss instruments. *Pharmacoeconomics*, 22, 165-184
- Lu, G. ,Ades, A. E. [2004]: Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*, 23, 3105-24
- Lu, G., Brazier, J. E. ,Ades, A. E. [2013]: Mapping from disease-specific to generic health-related quality-of-life scales: a common factor model. *Value Health*, 16, 177-84.10.1016/j.jval.2012.07.003
- Martelli, F. et al [2007]: Health technology assessment agencies: an international overview of organizational aspects. *International journal of technology assessment in health care*, 23, 414-424
- Mason, J. M. [1994]: Cost-per-QALY League Tables. *Pharmacoeconomics*, 5, 472-481

- Mattei, P. L., Corey, K. C., Kimball, A. B. [2013]:
Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the
Dermatology Life Quality Index (DLQI): the
correlation between disease severity and
psychological burden in patients treated with
biological therapies. *J Eur Acad Dermatol
Venereol.*10.1111/jdv.12106
- Mauskopf, J. A. et al [2007]: Principles of good practice
for budget impact analysis: report of the ISPOR
Task Force on good research practices--budget
impact analysis. *Value Health*, 10, 336-47
- Mihaylova, B. et al [2010]: Review of statistical methods
for analysing healthcare resources and costs.
Health Economics, 20, 897-916
- Moh [2012]: Ministry of Health - National Health
Insurance Fund's prospectus of the monthly
payment of financing of curative and preventing
care.
- Molodecky, N. A. et al [2012]: Increasing incidence and
prevalence of the inflammatory bowel diseases
with time, based on systematic review.
Gastroenterology, 142, 46-54 e42; quiz
e30.S0016-5085(11)01378-3 [pii]
10.1053/j.gastro.2011.10.001

OECD [2014]: Health Statistics.

http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT 39.

Orlewska, E. ,Gulacsi, L. [2009]: Budget-impact analyses: a critical review of published studies.

Pharmacoeconomics, 27, 807-27

Pawson, R., Tilley N. [2007]: Realistic Evaluation.

SAGE Publications, Inc. London ISBN:

9780761950080

Péntek, M. et al [2007]: Costs of rheumatoid arthritis in

Hungary. *J Rheumatol*, 34, 1437

Péntek, M. et al [2014]: Biologic therapy in

inflammatory rheumatic diseases: issues in

Central and Eastern European countries. *Eur J*

Health Econ, Suppl 1, 10.1007/s10198-014-0592-

6.

Reilly, M. C., Zbrozek, A. S. ,Dukes, E. M. [1993]: The

validity and reproducibility of a work

productivity and activity impairment instrument.

Pharmacoeconomics, 4, 353-65

Rossi, P. H. ,Lipsey, M. W. [2004]: *Evaluation: A*

Systematic Approach, SAGE

Van De Vooren, K. et al [2014]: A critical systematic

review of budget impact analyses on drugs in the

EU countries. *Applied health economics and health policy*, 12, 33-40.10.1007/s40258-013-0064-7

Van Houwelingen, H. C., Arends, L. R. ,Stijnen, T.
[2002]: Advanced methods in meta-analysis:
multivariate approach and meta-regression.
Statistics in medicine, 21, 589-624

Weinstein, M. C. [1990]: Principles of cost-effective
resource allocation in health care organizations.
*International Journal of Technology Assessment
in Health Care*, 6, 93-103

Weinstein, M. et al [1996]: Cost-effectiveness in health
and medicine. *New York: Oxford University* 55.

Yach, D. et al [2004]: The global burden of chronic
diseases: overcoming impediments to prevention
and control. *Jama*, 291, 2616-2622

V. A szerző publikációi a témában

Összesített IF a vonatkozó publikációkból: 7,652

Angol nyelvű publikációk

Könyvek, könyvfejezetek, konferencia előadások, absztraktok:

Baji, P., Balogh, O. ,Brodszky, V. [2013]: Clinical efficacy and safety of biological medications of rheumatoid arthritis In: Márta Péntek: Systematic review and analysis of evidences on effectiveness and cost-effectiveness of infliximab and comparator biologicals for Rheumatoid Arthritis. 8-46

Balogh, O. ,Brodszky, V. [2013]: Epidemiology, clinical characteristics and health status assessment in Psoriatic Arthritis In: Valentin Brodszky: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriatic Arthritis. 1-12

Balogh, O. [2013]: Clinical efficacy and safety of biologicals in Psoriatic Arthritis In: Valentin Brodzky: Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriatic Arthritis. 13-38

Brodzky, V. et al [2013]: Budget Impact Analysis of Biosimilar Infliximab Treatment for Rheumatoid Arthritis in Six Central European Countries. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16, A558

Brodzky, V. et al [2013]: Indirect Comparison of the Effect of Biologics in Patients with Psoriasis; A Meta-Analysis of Randomized, Double Blind Clinical Trials in Bayesian Framework. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16, A501-A502

Brodzky, V. et al [2013]: Budget Impact Analysis of Biosimilar Infliximab Treatment for Rheumatoid Arthritis in Six Central European Countries. *Value in health : the journal of the International*

Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 16, A558

Brodzky, V. et al [2013]: Evaluating the Efficacy of Biosimilar Infliximab with the ACR50 Response in Patients with Rheumatoid Arthritis; A Meta-Analysis in Bayesian Framework. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16, A556

Péntek, M. et al [2012]: PMH35 EQ-5D Utilities and Productivity of Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Review of the Literature and a Cross-Sectional Survey in Hungary. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 15, A340

Folyóirat cikkek:

Baji, P. et al [2014]: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *The European Journal of Health Economics*, 15, 45-52.10.1007/s10198-014-0593-5

Brodzky, V. et al [2014]: Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. *The European Journal of Health Economics*, 15, 65-71.10.1007/s10198-014-0595-3

Balogh, O. et al [2014]: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ*, Suppl 1, S101-109.10.1007/s10198-014-0599-z

Heredi, E. et al [2014]: Exploring the relationship between EQ-5D, DLQI and PASI, and mapping EQ-5D utilities: a cross-sectional study in psoriasis from Hungary. *Eur J Health Econ*, Suppl 1, S111-119.10.1007/s10198-014-0600-x

Magyar nyelvű publikációk

Könyvek, könyvfejezetek, konferencia előadások, absztraktok:

Balogh, O. et al [2013]: Psoriasisban szenvedő betegek életminőségének keresztmetszeti felmérése, nagy esetszámú magyarországi mintán. Magyar

Dermatológiai Társulat 86. Nagygyűlése,
Budapest, 2013. december 12.

Gulácsi, L. et al [2013]: A biológiai terápiák költség-
hasznossága psoriasisban; szisztematikus
folyóiratkeresés és elemzés. Magyar
Dermatológiai Társulat 86. Nagygyűlése,
Budapest, 2013. december 12.

Balogh, O., Hevér, N. [2011]: Határokon átívelő
egészségügy – Trendek és kihívások az Európai
Unióban. *KözGazdaság* VI.