

**KRÓNIKUS IMMUNOLÓGIAI BETEGSÉGEK
EGÉSZSÉGÜGYI KÖZGAZDASÁGTANI és
TECHNOLÓGIAELEMZÉSI VIZSGÁLATA**

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Dr. Gulácsi László

**BUDAPESTI CORVINUS EGYETEM
KÖZGAZDASÁGTUDOMÁNYI KAR
EGÉSZSÉGÜGYI KÖZGAZDASÁGTAN TANSZÉK**

Budapest, 2015

Új eredmények összefoglalása:

Metaanalízis alkalmazásával először közöltük, hogy hogy nem mutatható ki szignifikáns különbség az arthritis psoriatica (AP) terápiájában alkalmazott adalimumab, etanercept és infliximab klinikai hatásossága között, és nem szignifikáns a klinikai hatásosság és biztonságosság végpontokon a különbség a rheumatoid arthritisben (RA) és spondylitis ankylopoeticában (SPA) alkalmazott biohasznos és a biológiai szerek között.

Először igazoltuk, hogy AP-ban a funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS, BASDAI), és a beteg és az orvos véleményét kifejező VAS skálák szoros összefüggést mutatnak a generikus (EQ-5D) és betegség-specifikus (PsAQoL) életminőséggel.

RA-ban elsőként publikáltunk biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintést. Európában elsőként vizsgáltuk a systemás sclerosis (SSc) közvetlen és közvetett költségeit és másodikként végeztünk AP betegségteher vizsgálatot. Hazánkban elsőként vizsgáltuk az RA betegek életminőségét és betegségterhét, valamint a biológiai terápiára kerülő betegek jellemzőit.

Psoriasis esetén elsőként bizonyítottuk, hogy azoknak a betegeknek rosszabb az életminősége, akiknél a psoriasis a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkedik el, és elsőként vizsgáltuk a betegek élettartamukkal és egészséggel összefüggő életminőségükkel kapcsolatos várakozásait. Psoriasisban az EQ-5D és DLQI prediktorai közül eddigi legtöbb változót azonosítottunk a szakirodalomban.

Elsőként becsültük a biológiai terápiák költség-hasznosságát krónikus immunológiai betegségekben és elemeztük a technológiaelemzés módszertanát Közép-Kelet-Európa országaiban.

Rövidítések listája

ACR	American College of Rheumatology
AP	Arthritis psoriatica
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BIA	Budget Impact Analysis
BST	Biológiai szisztémás terápia
CD	Crohn betegség
DAS	Disease Activity Score
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
DSS	Disease Severity Scale
EScSG	European Scleroderma Study Group Activity Index
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HTA	Health Technology Assessment
HRQOL	Health Related Quality of Life
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
PsAQoL	Psoriatic Arthritis Quality of Life
QALY	Quality Adjusted Life Year
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
RA	Rheumatoid Arthritis
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire
SPA	Spondylitis ankylopoetica
SSc	Systemás sclerosis
TNF-alfa	Tumor nekrosis faktor-alfa
TST	Tradicionalis szisztémás terápia VAS Visual Analogue Scale

Tartalom

1	BEVEZETÉS	4
2	CÉLKITŰZÉSEK	5
2.1	A klinikai hatásosság és biztonságosság metaanalízise rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica megbetegedések esetén	5
2.2	Életminőség és betegségteher felmérések immunológiai háttérű gyulladásos megbetegedésekben	5
2.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések	6
2.4	Egészségügyi technológiaelemzés Közép- Kelet Európában. 7	
3	MÓDSZEREK	8
3.1	Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése	8
3.2	Életminőség és betegségteher felmérések	9
3.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések	11
3.4	Egészségügyi technológiaelemzés Közép és Kelet Európában	12
4	EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS	13
4.1	Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése: biológiai terápiák	13
4.2	Életminőség és betegségteher felmérések; immunológiai háttérű gyulladásos betegségek	14
4.3	Egészségügyi közgazdaságtani elemzések; költség-hatékonyság és költségvetési hatás	23
4.4	Egészségügyi technológiaelemzés: egészségpolitika és finanszírozás	25

5	Új eredmények	27
6	Az értekezést megalapozó in extenso közlemények	31
7	Scientometriai adatok	35

1 BEVEZETÉS

Az elmúlt két évtizedben nagyon hatásos és költséges gyógyszerek jelentek meg a krónikus immunológiai (és más) betegségek terápiájában, ez jelentős változásokat okozott az orvosi, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozás területén.

Ezeknek a gyógyszereknek megjelenése számos kórkép kezelésében igen jelentős változásokat eredményezett. Az új terápiák klinikai hatásossága és hatás/mellékhatás aránya olyan kedvező, ami korábban elképzelhetetlen volt. Az új szerek megjelenése lehetővé tette a terápiás célok megváltoztatását is. A krónikus gyulladásos ízületi betegségekben például korábban a cél a tünetek csökkentése, a betegség-progresszió lassítása, a szövődmények elkerülése volt, ma pedig a cél teljes remisszió elérése és a károsodások megelőzése. A terápia eredménye olyan területeken is jelentkezik, amelyekre korábban, terápiás lehetőség hiányában, kevesebb figyelem irányult, ide tartoznak az életminőség, munkaképesség és a társadalmi hatás. Ugyanakkor a sokszor hosszú távon folyamatosan jelentkező, magas gyógyszerköltség miatt a finanszírozási szempontok is a mindennapi betegellátás, az orvosi döntések szerves részévé váltak.

Ezzel párhuzamosan gyorsan fejlődött az egészségügyi közgazdaságtan és az egészségügyi technológiaelemzés, amelyek célja az egészségügyi döntéshozatal segítése, és amelyek mára az orvostudomány és az egészségügy integráns részévé váltak.

Az értekezés egymástól független, különböző betegségekben végzett kutatások eredményeit tartalmazza.

2 CÉLKITŰZÉSEK

2.1 A klinikai hatásosság és biztonságosság metaanalízise rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica megbetegedések esetén

Kutatásunk célja biológiai terápiák hatásosságának és biztonságosságának elemzése RCT-k vizsgálatok alapján:

- RA: a rituximab és a TNF-alfa gátlók csoportjába tartozó adalimumab, etanercept és infliximab szerek klinikai hatásosságának összehasonlítása;
- AP: a TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) klinikai hatásosságának összehasonlítása;
- RA és SPA: az elsőként regisztrált biohasonló TNF-alfa gátló (infliximab-biohasonló) és a biológiai terápiák klinikai hatásosságának és biztonságosságának az összehasonlítása. RA-ban az abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, (originátor) infliximab, rituximab és tocilizumab, míg SPA-ban adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab RCT-ket hasonlítottuk össze.

2.2 Életminőség és betegségteher felmérések immunológiai hátterű gyulladásos megbetegedésekben

Kutatásunkat három immunológiai hátterű, krónikus reumatológiai betegség, az RA, AP, SSc és psoriasis területén végeztük.

Az **RA esetén** három különböző kutatást végeztünk:

- A reumatológiai centrumokban kezelt általános RA populáció (2004) és a biológiai terápiára kerülő betegek (2009-2010) klinikai, életminőség és betegségteher jellemzőinek felmérése.
- A biológiai terápiához való hozzáférés összehasonlítása más országokkal, különös tekintettel a KKE országokra.
- A biológiai szisztémás terápiák adherenciájának vizsgálata.

Az **AP** területén az általános és a betegség-specifikus életminőséget (EQ-5D, PsAQoL) és funkcionális állapotot (HAQ) leíró mércék kapcsolatának vizsgálata. Annak elemzése, hogy az RA-ban alkalmazott betegség-aktivitás (DAS28) és funkcionális állapot (HAQ) mércék és eredmények hogyan alkalmazhatók az AP területén.

SSc megbetegedés során a diffúz cutan (dcSSc) és a limitált cutan (lcSSc) alcsoportokba sorolható betegek betegségterhének felmérése és összehasonlítása az RA-val és AP-vel.

A **psoriasis** területén két kutatást végeztünk:

- A közép súlyos és súlyos psoriasis esetén a tradicionális szisztémás (TST) és a biológiai gyógyszeres terápiában (BST) részesülő betegek összehasonlítása, az életminőség meghatározó tényezőinek elemzése. Az egészségi állapottal összefüggő életminőséggel, a terápia eredményével és az élethosszal kapcsolatos szubjektív várakozások vizsgálata. Az AP-val társuló psoriasisos betegek életminőségének és betegségköltségeinek vizsgálata.
- Egy iráni psoriasis centrum betegeinek felmérése a hazai kérdőív alkalmazásával.

2.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések

Három különböző kutatást végeztünk:

- Költség-hatékonyság és költségvetési hatás vizsgálata. Célunk egy biológiai terápia, a rituximab költség-hatékonyságának és költségvetési hatásának az elemzése volt RA-ban, hazai adatok alapján.

- Szisztematikus folyóirat keresés végzése a költségvetési hatáselemzés nemzetközi szakirodalmának elemzése céljából.
- Más országban végzett költség-hasznossági elemzések eredményeinek áthelyezhetősége Közép és Kelet Európa (KKE) országaiba. Célunk az RA, AP, SPA, Crohn betegség (CD), colitis ulcerosa (CU) és psoriasis biológiai terápiája költség-hasznosságának becslése hat országban: Bulgária, Lengyelország, Magyarország, Románia, Cseh Köztársaság. Módszertani célunk a nemzetközi szakirodalomban rendelkezésre álló költség-hasznossági eredmények áthelyezhetőségének vizsgálata. Arra a kérdésre is keressük a választ, hogy az ezekben a kórképekben alkalmazható biológiai szerek, becslésünk eredményei alapján költség-hatékonyak-e ezekben az országokban.

2.4 Egészségügyi technológiaelemzés Közép- Kelet Európában

Kutatásunk célja a KKE országaiban alkalmazott HTA módszertanának összehasonlítása, és összevetése a fejlett országok gyakorlatával. A HTA orvos-szakmai, egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozásra gyakorolt hatásának elemzése ezekben az országokban.

3 MÓDSZEREK

3.1 Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése

RCT-k alapján a vizsgált gyógyszerek hatásosságát és biztonságosságát placebóhoz illetve komparátorokhoz viszonyítva, direkt metaanalízist, indirekt metaanalízist és Bayesi kevert összehasonlítást végeztünk.

- A rituximab és a TNF-alfa gátlók hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása RA-ban: a szisztematikus folyóirat keresést 2006.06.20-án zártuk, és indirekt metaanalízist végeztünk a rituximab és a TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) hatásosságának összehasonlítása RA-ban ACR20 végpontban az RCT 24. hetében.

- A TNF-alfa gátlók hosszú távú (6 hónap) hatásosságának összehasonlítása ACR50 végpontban, az AP terápiájában. A szisztematikus folyóirat keresést 2007.12.-04-én zártuk. Az elemzést megismételtük 2012-ben (keresés zárása: 2012.04.15.), az RCT-k 12-16. hetében végeztük el az eredmények összehasonlítását, az ACR20, ACR50, ACR70, PsARC hatásossági és a visszavonás bármely okból, a visszavonás nemkívánatos és súlyos nemkívánatos mellékhatások miatt biztonságossági végpontokban.

c) A biológiai és biohasonló terápiák hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása RA és SPA esetén (a keresést 2013.08.20-án zártuk). A hatásossági kimenet RA-ban az ACR20 és ACR50 volt a vizsgálat 24. hetében, abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, infliximab-biohasonló, rituximab és tocilizumab szerekre. SPA-ban az elemzés kiterjedt az adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab és az infliximab-biohasonló RCT-kre és az ASAS20 végpontban történt az összehasonlítás a vizsgálat 12. és 24. hetében. Elemeztük a súlyos nemkívánatos eseményeket is. Mindkét esetben indirekt metaanalízist végeztünk.

3.2 Életminőség és betegségteher felmérések

Beavatkozással nem járó, keresztmetszeti kérdőíves vizsgálatokat végeztünk, fekvőbeteg háttérrel rendelkező szakrendeléseken megjelent betegek bevonásával. A betegség-súlyosság, funkcionális állapot, betegség-progresszió és az általános és betegség-specifikus életminőség mérése céljából, a kérdőívek validált magyar nyelvű verzióit használtuk. A betegek demográfiai- és betegség-jellemzőit, általános egészségi állapotát, terápiáját (és a terápia monitorizálását), és az egészségügyi szolgáltatások igénybevételét (háziorvosi és szakorvosi vizitek, kórházi felvételek, diagnosztika), a megbetegedés betegségterhét, a betegek foglalkoztatási viszonyait saját fejlesztésű kérdőív használatával nyert adatok alapján elemeztük. A betegségteher elemzése során a direkt egészségügyi, a direkt nem egészségügyi és az indirekt költségeket vizsgáltuk. A költségszámítást társadalmi perspektívából végeztük.

Az **RA** területén három különböző vizsgálatot végeztünk:

- Két kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Először, az általános RA populáció vizsgálata céljából, 2004-ben egymást követően megjelenő felnőtt (≥ 18 éves) RA betegeket válogattunk be hat reumatológiai centrumban. Második felmérésünket 2009-2010-ben végeztük, tíz reumatológiai centrum részvételével. A vizsgálatba egymást követően megjelenő, olyan felnőtt (≥ 18 éves), RA diagnózisú biológiai naiv beteget válogattunk be, akik a kérdőíves vizsgálatot követően biológiai terápiára kerültek. A betegség-aktivitás méréseire a DAS28-t, az ízületi funkcionális állapotot a HAQ-DI (továbbiakban HAQ), az általános egészségi állapotot az EQ-5D és a betegséggel összefüggő életminőséget a RAQoL (2004-es vizsgálat) önkitöltős kérdőívekkel vizsgáltuk és elemeztük a mércék, valamint a mércék és a költségek közötti kapcsolatot.

- A szakirodalom és szakértői panel segítségével összehasonlítottuk a biológiai terápiára kerülés esélyét a KKE országokban.
- A szakirodalom szisztematikus áttekintése és elemzése segítségével vizsgáltuk a biológiai terápiák adherenciáját.

AP betegek beválogatásával 2007-2008-ban egymást követően megjelenő felnőtt (≥ 18 éves) nyolc reumatológiai centrumban, kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Vizuális Analóg Skála (VAS) alkalmazásával mértük az orvos véleményét az AP betegség-aktivitásáról, a beteg véleményét az ízületi fájdalomról, és a beteg véleményét a betegségről. Az életminőség mérésére az EQ-5D és a PsAQoL kérdőíveket használtuk, a betegek funkcionális állapotát HAQ, a bőrtünetek súlyosságát PASI segítségével mértük. Elemeztük a mércék közötti, valamint a mércék és a költségek közötti kapcsolatot, és az AP betegségterhét.

Az egymást követő felnőtt (≥ 18 éves) **SSc betege** (dcSSc és lcSSc alcsoportok) kiterjedő kérdőíves felmérést és betegdokumentáció elemzést végeztünk 1 centrumban, amely során vizsgáltuk a megbetegedés egészségi állapotra, életminőségre és gyakorolt hatását. A beteg követésére az ún. SHAQ indexet, a betegség súlyosságának mérésére a Disease Severity Scale (DSS)-t használtuk. Az SSc betegségterhét összehasonlítottuk az RA és AP betegséggel.

A **psoriasis** területén két különböző vizsgálatot végeztünk:

- 2012-2013-ban két egyetemi bőrgyógyászati klinika járóbeteg szakrendelésén psoriasis betegek bevonásával kérdőíves vizsgálatot végeztünk. Olyan betegeket válogattunk be, akinél a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) >10 és a Dermatology Life Quality Index (DLQI) >10 ,

vagy tradicionális szisztémás terápiában (TST) vagy biológiai szisztémás terápiában (BST) részesültek. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség mérésére az EQ-5D kérdőívet használtuk. Elemeztük az EQ-5D, DLQI és a PASI mércék közötti összefüggéseket és megkíséreltük azonosítani a legfontosabb magyarázó változókat. Saját fejlesztésű kérdőívvel gyűjtöttünk adatokat a betegek egészséggel összefüggő életminőségével és várható élettartamával kapcsolatos várakozásairól, és vizsgálatuk a főbb meghatározó tényezőket. Elemeztük az AP-val társuló psoriasis betegek csoportját.

- 2013-ban egy iráni bőrgyógyászati klinika betegeinek bevonásával vizsgálatot végeztünk, a Magyarországon használt kérdőívvel csaknem megegyező kérdőívvel. A biológiai terápiákra vonatkozó kérdéseket hagytuk ki, mivel ez a terápia nem állt rendelkezésre.

3.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések

Három különböző kutatást végeztünk:

- A rituximab költség-hatékonyságát és költségvetési hatását elemeztük RA terápiája esetén, hazai adatok alapján;
- A költségvetési hatáselemzés területén szisztematikus folyóirat keresést végeztünk, amely során a 2000. január és 2008. november között a PubMed adatbázisban található tanulmányokat tekintettük át.

- Költség-hasznossági eredmények áthelyezése más országokból:

Azonosítottuk a KKE országaiban a biológiai szerek (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab) árait. Kiválasztottuk a referencia országot és ennek adatai alapján meghatároztuk a KKE országaiban a "költség-hatékony árat". Ezután szisztematikus folyóirat kereséssel azonosítottuk a költség-hasznossági publikációkat a hat vizsgált diagnózisban: RA, AP, SPA, CD,

CU és a psoriasis. A referencia országot egy saját fejlesztésű kritérium rendszer és a vizsgált hat immunológiai megbetegedés biológiai terápiájával kapcsolatos szisztematikus folyóirat keresés eredménye alapján választottuk ki. Becsültük a hat KKE országban a hat vizsgált biológiai terápia költség-hasznosságát (költség/QALY érték). Majd ezeket összevetettük az egyes országok finanszírozási irányelveivel, annak érdekében, hogy válaszolni tudjunk arra a kérdésre, hogy az általunk becsült költség-hasznosság alapján ezek a szerek megfelelnek-e a támogatandó szerekre vonatkozó finanszírozási kritériumoknak.

3.4 Egészségügyi technológiaelemzés Közép és Kelet Európában

A HTA hazai és régióbeli helyzetének, gyakorlatának elemzése során a folyóirat keresés mellett áttekintettük az egyes KKE országokban rendelkezésre álló, nemzetközi adatbázisok által nem referált, általában nem angol nyelvű publikációkat, jogszabályokat, rendeleteket, minisztériumi, finanszírozói és más közleményeket, web oldalakat, adatbázisokat.

4 EREDMÉNYEK, MEGBESZÉLÉS

4.1 Klinikai hatásosság és biztonságosság elemzése: biológiai terápiák

RA-ban a rituximab és a TNF-alfa gátlók hatásosságának összehasonlítása során hét, adalimumab, az etanercept, az infliximab és a rituximab RCT-ket vontunk be a vizsgálatba. A szakirodalomban elsőként indirekt metaanalízissel kimutattuk, hogy RA terápiájában ezeknek a szereknek a hatásossága ACR20 végpontban nem különbözik szignifikánsan

AP-ben a TNF-alfa gátlók hatásosságának összehasonlítása során egy adalimumab, etanercept és infliximab RCT került elemzésre. A vizsgált szerek klinikai hatásossága között ACR50 végpontban, a 24. héten mérve, nem mutatható ki szignifikáns különbség. 2012-ben hét adalimumab, etanercept, golimumab és infliximab RCT-t elemeztünk ACR végpontban a vizsgálatok 12.-16. hetében. A terápiák klinikai hatásosságában és a súlyos mellékhatások gyakoriságában szignifikáns különbség nem mutatható ki.

Elsőként hasonlítottuk össze Bayesi kevert összehasonlítás segítségével a biológiai és az infliximab-biohasonló terápiák hatásosságát és biztonságosságát **RA-ban és SPA-ban**. 36 RA RCT-t válogattunk be az elemzésbe, 23 RCT RA-ban és 13 SPA-ban. A hatásosság tekintetében nem volt szignifikáns különbség az RA (ACR20, ACR50) és SPA (ASAS20 a 12. héten, ASAS20 a 24. héten) megbetegedésekben alkalmazható biológiai szerek és biohasonló TNF-alfa gátló között. Ugyanez mondható el a biztonságosság végpontok: „összes nemkívánatos esemény”, „súlyos nemkívánatos esemény”, „súlyos fertőzés” esetén is.

4.2 Életminőség és betegségteher felmérések; immunológiai hátterű gyulladásos betegségek

RA: biológiai terápia nélküli (2004) és biológiai terápiát kezdő betegek keresztmetszeti vizsgálata (2009-2010)

Klinikai jellemzők és terápia: A 2004-es vizsgálatunkba beválogatott 255 biológiai terápia nélküli beteg életkor átlaga 55,5 (SD 12,3), a betegség-fennállás átlaga 9,0 (SD 9,3) év, a nők aránya 82,5%, a betegség-aktivitás (DAS28) 5,1, a betegség progresszióját jellemző HAQ 1,38 volt. A 2009-2010 felmérés, biológiai terápiát kezdő 116 betegének életkora 52,3 (SD 11,7), a betegség-fennállás 9,3 (SD 8,3) év, a nők aránya 85,5 %, a DAS28 értéke 6,2, a HAQ 1,48 volt. A betegek 74,1% (2004) illetve 68,5% (2009-2010) részesült monoterápiában, az MTX-et 12,11 (SD 4,21) mg/hét dózisban kapták (2004). Biológiai terápián levő beteg nem volt a mintákban.

Betegség-költség: Az RA betegek (2004-ben) éves átlagos összes költsége 1,04 millió (SD 0,84) Ft/beteg. A közvetlen egészségügyi, a közvetlen nem egészségügyi és a közvetett költség 287 ezer (27,5%), 184 ezer (17,7%) illetve 572 ezer (54,8%) Ft/beteg/év volt. Az aktív betegek ($DAS \geq 3,2$) költsége átlag 1,08 millió (SD 0,86) Ft/beteg/év volt, a többieké ($DAS < 3,2$) átlag 882 ezer (SD 0,76) Ft/beteg/év. Mindkét mintában magas volt a rokkantnyugdíjasok aránya, 36% és 47%.

Betegség-aktivitás és funkcionális állapot: A 2004-es és a 2009-2010-es vizsgálat esetén a DAS28 magas, 5,1 illetve 6,2 volt, azaz mindkettő elérte az EULAR szerinti súlyos betegség-aktivitás értéket, a betegség-aktivitás nemzetközi összehasonlításban is súlyosnak bizonyult.

A HAQ értékelése során figyelembe kell venni, hogy a károsodások kialakulása összefüggést mutat a betegség-fennállás hosszával. A biológiai

terápiák megjelenése előtti szakirodalmi adatok szerint 5-10 éves betegség-fennállás esetén a HAQ átlag 0,5-1,8 közötti, 10 évnél hosszabb betegség-fennállásnál pedig 0,8-2,4 volt. Ezekkel az adatokkal összehasonlítva 2004-es vizsgálatunkban az átlag 9 éves betegség-fennállás mellett mért HAQ átlag 1,38 volt, azaz a nemzetközi, biológiai terápia nélküli kohorszok 12 éves betegség-fennállásnál várható értékhez közelített, illetve azt meghaladta. A 2009-2010-es HAQ eredmény (9,3 év betegség-fennállás mellett a HAQ átlag 1,48) a biológiai terápia naív, első TNF-alfa gátló gyógyszert kezdő RA betegek jellemzőit tartalmazó nemzetközi regiszterekkel vethetők össze.

Általános és betegség-specifikus életminőség: Az EQ-5D index átlaga 0,46 volt (2004) és 0,35 (2009-2010), amely minden korcsoportban szignifikáns egészségi állapot csökkenést jelez. Az EQ-5D index kategóriák alapján az RA betegek közel felének az egészségi állapota a „rossz” és „nagyon rossz”. Az RA az átlagpopulációhoz és más betegcsoportokhoz viszonyítva is súlyos betegség. A 2009-2010-es vizsgálat HAQ értéke azt igazolta, hogy a biológiai terápiára kiválogatott betegek egészségi állapota rosszabb, mint a 2004-es vizsgálatunkba beválogatott, általános RA betegpopulációt reprezentáló RA betegeké, a rosszabb EQ-5D érték is ezzel hozható összefüggésbe. A biológiai terápiára kerülő betegek életminősége rosszabb, betegsége súlyosabb, mint az általános RA populációé, és az egészségügyi közgazdaságtan által használt EQ-5D elég érzékeny mérce ahhoz, hogy a két beteg populációt elkülönítse egymástól.

Betegség-progresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre: Szoros korrelációt találtunk a HAQ és a DAS28, az általános egészségi állapot (EQ-5D), a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) és a költségek között. A

betegség progressziójával rosszabbodik az általános egészségi állapot és életminőség. A magasabb betegség-aktivitás rosszabb funkcionális állapottal jár.

Biológiai terápia a KKE országokban: 2013-as adatok alapján összehasonlítottuk az RA biológiai terápiához való hozzáférést hat KKE országban és igen jelentős eltéréseket találtunk. Az eltérések az egyes országokban használatos szakmai irányelvek minimális különbségeivel nem magyarázhatók, és az egészségügyi technológiaelemzési előírások sem különböznek lényegesen.

A biológiai terápiák adherenciája; compliance és perzisztencia: Tudomásunk szerint publikációnk az első biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintés a nemzetközi szakirodalomban. A Csak TNF-alfa gátlókkal kapcsolatos közleményeket találtunk (adalimumab, etanercept, infliximab). A perzisztencia az összes vizsgálat szerint idővel folyamatosan csökken, 12 hónappal a terápia kezdete után 65-87%-os, 48 hónap múlva ez az arány 41-56%. Az átlagos terápián töltött idő 291 -316 nap között változik, a medián 347 - 464 nap között van. A compliance vizsgálata során a 80% cut-off pont gyakran használatos, a compliance és a non-compliance elkülönítésére. Azonban ez a cut-off pont lehet, hogy irreleváns. Nem tudjuk, hogy mi lenne a klinikailag releváns cut-off pont, azaz, hogy mi az a szükséges gyógyszer hatás, amely lehetővé teszi az optimális klinikai hatást.

AP biológiai terápiás és anélküli vegyes betegcsoport, keresztmetszeti felmérés, 2007-2008

Klinikai jellemzők és terápia: A beválogatott 183 beteg átlagos életkora 50,1 (SD 12,9) év, közülük 105 nő (57,4%) volt. A betegek átlagos életkora a diagnózis felállításakor 30,7 (SD 9,8), illetve 40,9 (SD 13,3) év volt, a psoriasis illetve az AP esetében. Az ízületi gyulladás lokalizációja szerint leggyakoribb az axialis forma (52,2%) volt. A HAQ pontszám 1,0 volt. A betegek 92,3%-nak bőrtünetei is voltak a felmérés időpontjában, az átlagos PASI index 6,5 (SD 10,1) enyhe betegség súlyosságot jelez. Az EQ-5D index 0,47, a PsAQoL mérce 7,7 volt.

Betegség-költség: Az AP teljes költsége 1,39 millió (SD 1,89) Ft/beteg/év volt. A legnagyobb költség a rokkantnyugdíjazás indirekt költsége volt (49,2%). Ezt követte a biológiai terápiák költsége, ami a teljes költség 18,1%-át tette ki. A direkt egészségügyi költség 469 ezer Ft/beteg/év volt, a teljes költség 33,7%-a. Az indirekt költség 726 ezer Ft/beteg/év, a teljes költség 52,1%-a. Összesen 77 (42,1%) beteg került kórházi felvételére, a kórházi felvételek átlagos száma 0,6 (SD 0,9) volt. Magas volt a rokkantnyugdíjasok aránya, a betegek 81%-a (148 beteg) munkaképes korú, a rokkantnyugdíjasok száma 58 (31,7%) volt.

Betegség-aktivitás és funkcionális állapot: A betegség-aktivitás perifériás ízületi érintettség esetén közepes volt (DAS28 alapján), axiális megjelenés esetén magas volt (BASDAI alapján). Mintánkban az átlagos DAS28 pontszám 4,7, ez az érték közepes betegség-aktivitásnak felel meg az EULAR beosztás szerint. A betegek funkcionális állapota károsodott, amit az emelkedett HAQ pontszám (1,0) jelez.

Általános és betegség-specifikus életminőség: A betegek életminősége csökkent, a generikus EQ-5D és a betegség-specifikus PsAQoL mércék szerint. A betegek életminősége (EQ-5D) minden korcsoportban szignifikánsan rosszabb, mint az általános lakosságé (a különbség 0,37 pont). A legnagyobb különbség (0,47 pont) a 45-54 éves korcsoportban volt. Ez a különbség igen jelentős életminőség csökkenésre utal. A betegek közel fele nagyon rossz vagy rossz állapotba sorolható életminősége alapján, és kevesebb, mint tizedének az egészségi állapota mondható jónak. Korábban, hazai EQ-5D eredmények nem álltak rendelkezésre AP-ban.

Az életminőség, betegség-aktivitás és funkcionális állapot kapcsolata: A súlyosabb állapothoz mindhárom mérce esetében, mindig szignifikánsan magasabb érték tartozott. Standardizált különbségek a PsAQoL-nál voltak a legnagyobbak. A korrelációs elemzés azt mutatja, hogy mind az EQ-5D, mind a HAQ, mind a betegség-specifikus PsAQoL pontszám között erős kapcsolat ($R > 0,5$) volt megfigyelhető. A betegség-aktivitás, a beteg és az orvos véleménye VAS skálák közepesen erős vagy erős kapcsolatban álltak a vizsgált változókkal. A betegség-fennállás és a bőrtünetek gyenge kapcsolatot mutattak az életminőséggel és a funkcionális állapottal.

Az egészségi állapotot meghatározó változók

A HAQ pontszám áll a legszorosabb kapcsolatban a betegek általános életminőségével EQ-5D kérdőívvel mérve ($R = -0,681$). Eszerint 1 HAQ pontszám romlás az EQ-5D index 0,33 csökkenésével jár együtt. A HAQ után AP-ban - axiális érintettség esetén - a BASDAI van a legszorosabb kapcsolatban az EQ-5D index-szel ($R = -0,653$). Ha a BASDAI-t bevonjuk a HAQ mellé az életminőséget magyarázó változók közé, akkor a lineáris összefüggés magyarázó ereje növekszik. A két változó az életminőség

változás 75%-át ($R=0,755$) magyarázza, a kapcsolat a közepesnél erősebb ($R^2=0,571$). Az AP betegek psoriasis a PASI index-el mérve, enyhe fokú volt. Feltételezzük, hogy ez is hatással lehetett az EQ-5D index-el mért életminőségre, azonban ez nem volt szignifikáns. A betegség-specifikus életminőség (PsAQoL) is a HAQ pontszámmal ($R=0,619$) és a BASDAI index-szel ($R=0,614$) van a legszorosabb korrelációban. A két változó együttesen a betegség-specifikus életminőség változás 70%-t magyarázza. A HAQ és a BASDAI együttesen mind a betegség-specifikus mind a generikus életminőséget jól előrejelzik. A DAS28 szoros kapcsolatban van a betegek életminőségével, azonban a HAQ pontszám illetve a BASDAI még szorosabb összefüggést mutat.

Systemás sclerosis, keresztmetszeti felmérés, 2007

Klinikai jellemzők: A beválogatásra került 80 betegből átlagos életkora 57,4 (SD 9,6) év, a nők száma 72 (90,0%) volt. Közülük 60 (75%) ill. 20 (25%) beteg tartozott a limitált cutan illetve diffúz cutan SSc csoportba, a betegség-fennállás átlag 6,2 (SD 7,2) év illetve 6,2 (SD 4,8) év volt, 5 (6,3%) betegnél 2 évnél rövidebb ideje diagnosztizálták a betegséget.

Betegség-költség: A teljes betegség-költség átlag 2,41 millió Ft/beteg/év volt, az átlagos direkt egészségügyi, direkt nem egészségügyi, az indirekt költségek rendre 825 ezer, 232 ezer, 1,35 millió Ft/beteg/év (34,3%, 9,7%, 56%). Mindhárom költség-kategória magasabb volt a dcSSc betegeknél, a különbség rendre 572 ezer, 254 ezer és 825 ezer Ft/beteg/év. A direkt költségek vonatkozásában a különbség szignifikáns ($P=0,005$). Az utazási

költségek tették ki a direkt nem-egészségügyi költségek valamivel több, mint felét (125 650 t/beteg/év).

Kutatásunk az első felmérés Európában, amely SSc megbetegedésnek mind a közvetlen, mind a közvetett költségeit vizsgálta. Az EScSG Activity Index szoros korrelációt mutatott mindegyik költség-kategóriával, a betegség súlyosságát mérő Disease Severity Scale (DSS), a HAQ és az S-HAQ pedig a direkt költségekkel. A dcSSc alcsoportba sorolható betegek ellátásának költsége magasabb volt, mint a lcSSc alcsoportba sorolható betegeké, a közvetlen költségek különbsége szignifikánsnak bizonyult. A legnagyobb különbség az utazási költségek terén mutatkozott, mivel a dcSSc alcsoportba tartozó betegek sokkal gyakrabban vettek igénybe mentőszállítást és ezen betegek kórházi és informális ellátási költségei is meghaladták az lcSSc alcsoportba tartozó betegek hasonló költségeit. A meghatározó költség-tényezők elemzése során azt tapasztaltuk, hogy SSc-ben a betegség-aktivitás szignifikánsan meghatározza mind a közvetett mind a közvetlen költséget.

A közép súlyos és súlyos psoriasis betegek egészségi állapottal összefüggő, valamint az életminőséggel és az élethosszal kapcsolatos szubjektív várakozásainak elemzése, 2013

Klinikai jellemzők: Hazai felmérésünkben 200 beteg vett részt, az átlagos életkor 51 év (SD 13), betegség-fennállás 22 év (SD 11), a nők aránya 68 % volt. A betegek közül 36-an nem kaptak szisztémás terápiát (NST), 61-en tradicionális szisztémás (TST), 103-an pedig biológiai szisztémás terápiában (BST) részesültek. A BST alcsoportba tartozó betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak, mint az NST alcsoportba tartozók, átlagosan 49 (SD 12) és 56 évesek (SD 13). A BST és TST alcsoportba tartozó betegek esetén a betegség-fennállás szignifikánsan hosszabb volt, mint az NST betegeknél

($p=0,05$). A 200 beválogatott beteg közül 57 esetben állt fenn AP, 65%-uk férfi, átlagéletkoruk 54,3 év (SD 11,6), az átlagos betegség-fennállás 23,4 év (SD 12) volt.

Általános és betegség-specifikus életminőség: A BST betegek betegség-aktivitása és életminősége a legjobb a vizsgált alcsoportokban ($p<0,01$). A legnagyobb életminőség csökkenés azon betegek esetén volt mérhető, akiknél a psoriasis a nyakon és/vagy dekoltázs területén volt megfigyelhető. Az 57 arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis beteg EQ-5D index átlaga 0,48 (SD 0,4), az EQ VAS átlag pedig 57,6 (SD 21) volt. A DLQI pontszám átlag 9,3 (SD 7,7), a PASI index átlaga pedig 12,4 (SD 11,5) volt. A VAS-n a betegek szignifikánsan rosszabbra értékelték psoriasis betegségük aktivitását az orvosokhoz képest (47,9 vs. 35,5, $p<0,001$). A betegeket 3 alcsoportra bontottuk az alkalmazott terápiák szerint, az EQ-5D mérce nem mutatott szignifikáns eltérést a 3 csoport között, azonban a TST és BST csoportok rendre jobb DLQI, PASI és betegség-aktivitás VAS pontszámokat mutattak ($p<0,001$).

Betegség-költség: A BST betegek terápiás költsége is jelentősen magasabb, mint az a másik két alcsoportnál tapasztaltuk. Vizsgálatunk az ötödik olyan felmérés a szakirodalomban amely BST alcsoport betegségterhét vizsgálta, ezek között is saját felmérésünk a legnagyobb esetszámú. Az átlagos teljes költség 2 637 390 Ft./beteg/év (SD 2 423 070), ennek a 86 %-a direkt költség. A legfontosabb költségtényező a BST (átlagosan 2 091 605 Ft./beteg/év). Az átlagos költség az egyes terápiás csoportokban szignifikánsan különbözik, az egyes csoportokban az átlag (SD): az NST 623 010 Ft. (1 187 025), a TST

680 580 Ft. (1 170 210) és a BST csoportban 4 500 150 Ft. (1 714 560)/beteg/év, ($p < 0,001$).

A psoriasi mércék szenzitivitása és korrelációja: Felmérésünk eredménye szerint a három terápiás alcsoport (NST, TST, BST) között az általános életminőség tekintetében nincs szignifikáns különbség. A bőrtünetekre specifikus DLQI és a betegség-súlyosságot mérő PASI pontszámok azonban egyértelműen a BST alcsoport jobb betegség-specifikus életminőséget mutatták. A PASI index és a DLQI pontszám között erős korreláció figyelhető meg ($r_s = 0.81$, $p < 0.05$), alcsoport megkülönböztető képességük is igen jó. Azonban ezek korrelációja az EQ-5D-hez közepes, a DLQI esetén -0,48, a PASI index pedig -0,43 Spearman's korrelációt mutat, mindkettő szignifikáns ($p < 0,05$). Ennek oka az lehet, hogy az EQ-5D fontos tényezőket, például a bőrtünetek elhelyezkedéséből adódó különbségeket és a betegség okozta stigmatizációt nem tudja kellő szenzitivitással mérni.

Vizsgálatunk az első a szakirodalomban, amely bizonyítékokat szolgáltatott arról, hogy azoknak a betegeknek rosszabb az életminősége, akiknél a psoriasis a látható bőrfelületen helyezkedik el. Hazai felmérésünk eredményeit az iráni felmérés eredményei is megerősítették. A fontos meghatározó tényezők azonosítására irányuló kutatásunk során a közepsúlyos és súlyos psoriasisban a hasznosság veszteség 48,8%-át sikerült modelleznünk, amely 17,7%-kal több mint a nemzetközi szakirodalomban. Az eddigi legtöbb, összesen 8 olyan változót (például psoriasis az arcon, kéz és lábujj körmökön, dekoltázsban) azonosítottunk, amelyek a terápiával potenciálisan befolyásolhatók és egészség-nyereséggé alakíthatók. Kutatásunk legfontosabb eredménye az, hogy sikerült tíz olyan változót azonosítani, amelyek az EQ-5D variancia 48,8 %-át magyarázzák (ANOVA $p < 0,001$).

A betegek szubjektív várakozásai: A férfiak $2,73 \pm 11,14$ évvel több várható élettartamot, ezzel szemben a nők $5,23 \pm 9,34$ évvel kevesebb élettartamot várnak, mint az életkor és nem illesztett statisztikai élettartam ($p < 0,05$). Azok a betegek várnak rövidebb élettartamot a statisztikai átlagnál, akiknél a psoriasis tenyér-talpi megjelenése figyelhető meg, illetve inverzpsoriasis, PsA, és fejbőrpsoriasis áll fenn ($-4,01$, $-3,01$, $-2,67$, $-1,65$ év). Ezek közül azonban statisztikailag csak a fejbőr érintettségének hatása szignifikáns. Azokon a betegeken kívül, akiknél 4 vagy több altípusa is fennáll a psoriasisnak, és akik a kérdőíves felmérés idején kezdték a biológiai terápiát a többi beteg jövőbeni, egészségi állapotával kapcsolatos várakozásai nagyon alacsonyak voltak. Az életkor, az EQ-5D, EQ VAS, DLQI pontszám és a PASI index valamint a szubjektív élettartam között statisztikailag gyenge/közepes korreláció mutatható ki.

A betegek életminőségükkel kapcsolatos szubjektív várakozásai a következőket mutatják. A mintánkba beválogatott betegek 73%-, 97%-, 99%- és 100%-a volt 60, 70, 80 és 90 év alatti. A szubjektív élettartam válaszok alapján a 'feltételezett túlélők' a jövőbeni EQ-5D pontszámaikat 60 és 90 éves koruk között a következőképpen jelezték előre: $0,59 \pm 0,46$, $0,48 \pm 0,41$, $0,42 \pm 0,41$, és $0,2 \pm 0,47$. Megemlítendő, hogy a 'feltételezett túlélők' korra és nemre standardizált populációs átlaghoz képest pozitív EQ-5D pontszám eltérést jeleztek minden életkorban. A 'feltételezett nem-túlélők' pedig, EQ-5D értékei negatívan térnek el a populációs átlagtól, és ez így van még 60 éves korukban is.

4.3 Egészségügyi közgazdaságtani elemzések; költség-hatékonyság és költségvetési hatás

A rituximab költség-hatékonysága

A rituximab kezelés mellett az egy betegre eső átlagos költség 1,488 millió Ft-tal nagyobb, mint a tüneti ellátás esetében. Az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,155, a nyereség legnagyobb része az első két ciklusban jelentkezik. 1 QALY 9,5 millió Ft-ba kerül a modell alap paramétereit és élethossz értékelést figyelembe véve.

Egy ACR20 állapotban töltött beteg év – ami legalább olyan mértékű javulást jelent, amit a beteg érzékel – 4,1 millió Ft-ba kerül. ACR50 és ACR70 végpontok esetében ugyanez az összeg rendre 7,3 és 14,8 millió Ft.

A rituximab költségvetési hatása RA-ban

Vizsgálatunk idején évi 750 kezeléssel számolva becslésünk szerint 75 beteget érinthetett évente az RTX kezelés. A finanszírozónál jelentkező költségvetési hatást a betegszám, a gyógyszerköltségek és a monitorozási költségek alapján kalkuláljuk. Attól függően, hogy a TNF-alfa kezelést kapó betegek mekkora hányadát tekintjük jelöltnek a rituximab kezelésre, változik a költségvetési hatás. A legvalószínűbb esetben 147,3 millió Ft. a finanszírozó többletkiadása, aminek döntő része (98,6%) a gyógyszerkasszázt érinti. Az átlagos megtakarítás 100 beteget és a TNF-alfa gátlók azonos arányú felhasználását tekintve 35,1 millió Ft./év.

Más országokban végzett költség-hasznossági elemzések eredményeinek transzferálása

Referenciaként az Egyesült Királyságot (UK) választva, első lépésben azt vizsgáltuk, hogy a KKE országokban a biológiai szerek milyen árak mellett lennének ugyanolyan mértékben költség-hasznosak, mint az UK-ban. A KKE országokban a biológiai szerek lista árai 144–333% magasabbak annál az árnál (u.n. 'pro rata' árak), amely mellett a költség-hasznossága az adott országban megegyezne az adott szer UK költség-hasznosságával. Az UK-t

referencia országment választva becsültük az adott KKE országban az adott biológiai szer es diagnózis esetén a finanszírozási küszöböt.

A szisztematikus folyóirat keresés összesen 85 költség-hasznosság közleményt eredményezett, amelyek közül, előzetesen felállított kritériumok alapján 15-öt válogattunk be, és ezek alapján kalkuláltuk a biológiai szerek költség-hasznosságát (per capita GDP/QALY) az egyes KKE országokban. A költség-hatékonyság egyik kritériuma, amely lényegesen meghatározza a finanszírozási döntéseket, az hogy az új technológia által elérhető egységnyi egészség-nyereség (QALY) az adott ország hány egy főre eső nemzeti jövedelmének megfelelő összegből érhető el. Általában 2-3 GDP/fő/QALY értéket használják költségvetési küszöbnek a KKE országokban.

A vizsgált biológiai szerek per capita GDP/QALY értékei 0,42 – 6,4 között ingadoznak az egyes országokban a különböző vizsgált diagnózisokban (Bulgária: 0,97–6,38; Cseh Köztársaság: 0,42–2,76; Magyarország: 0,54–3,54; Lengyelország:0,59–3,90; Románia: 0,77–5,07; Szlovákia: 0,55–3,61).

4.4 Egészségügyi technológiaelemzés: egészségpolitika és finanszírozás

Az új technológiák esetén valamennyi országban megkövetelt a HTA eredmények felhasználása a finanszírozási döntések során. A jogi háttér és a HTA vizsgálatokba bevont technológiák köre az EU harmonizációnak megfelelően nagyon hasonló, a szervezeti felépítés és az emberi erőforrás kapacitás pedig nagyon eltérő az egyes KKE országokban.

A KKE országokban a HTA és egészségügyi közgazdasági vizsgálatok végzésének módszertani irányelvei hasonlóak. A pozitív finanszírozói döntések hivatalos kritériumai eltérők, mivel az országok eltérő mértékben támaszkodnak más országok HTA eredményeire. Egyik KKE országban sem találtunk olyan dokumentumot, ami arra utalt volna, hogy a HTA

eredményeket népegészségügyi (egészségpolitikai) prioritások képzése során folyamatosan felhasználnák, holott ez a HTA egyik fő célja a fejlett országokban. A gyógyszerekkel kapcsolatos HTA alapú döntések száma igen magas minden országban. Részletes információk és a döntések indokai egyedül Lengyelországban hozzáférhetőek, és csak ebben az országban elemzik és teszik közzé rendszeresen a HTA alapú döntések, a befogadás és elutasítás indokait és a döntéshozással kapcsolatos tapasztalatokat és eredményeket.

Összefoglalásképpen elmondható, hogy az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA célja, az orvos-szakma, és más egészségügyi szakmák, az egészségpolitika és a finanszírozás informálása, hatékonyság-nyereség elérése érdekében. A szakirodalom azt mutatja, hogy ennek a módszertannak a használatával megvan a lehetősége annak, hogy az aggregált egészség-nyereség költség-hatékony módon növekedjék [1, 43, 48, 349, 356, 357]. Az egészségügyi közgazdaságtan és a HTA célja, azaz a hatékonyság nyereség tehát elérhető. Kutatásaimmal ehhez kívántam hozzájárulni.

5 Új eredmények

1. Szisztematikus folyóiratkeresés és metaanalízis

Elsőként írtuk le, hogy az AP terápiájában alkalmazott adalimumab, etanercept és infliximab hatásossága között ACR50 végpontban nem mutatható ki szignifikáns különbség. Bizonyítottuk, hogy rituximab és a TNF-alfa gátlók (adalimumab, etanercept, infliximab) hatásossága és biztonságossága között, RCT vizsgálatok alapján nincs szignifikáns különbség RA-ban ACR20 végpontban. Elsőként igazoltuk, hogy RA-ban és SPA-ban, a biohasonló és a biológiai szerek (infliximab biohasonló, abatacept, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) hatásossága és biztonságossága között, RCT vizsgálatok alapján nem mutatható ki szignifikáns különbség ACR20 és ACR50, illetve ASAS20 végpontban.

2. Rheumatoid arthritis

Elsőként mértük fel az RA betegek demográfiai és klinikai jellemzőit, egészségi állapotát és betegségterhét hazánkban és régióinkban. Elsőként vizsgáltuk az RA betegek életminőségét hazánkban, és mutattuk ki hogy az RA betegek életminősége az azonos korú általános magyarországi lakossághoz hasonlítva, mindegyik korcsoportban szignifikáns rosszabb, és igazoltuk, hogy az RA okozta egészség-vesztés, más korábban már súlyos betegségként nyilvántartott betegségekhez képest is jelentős. Bizonyítottuk, hogy az EQ-5D-val jól elkülöníthető egymástól a biológiai terápiában nem részesülő, reumatológiai centrumokban kezelt általános RA populáció, a biológiai naiv, biológiai terápiára kerülő betegek populációjától (EQ-5D 0,46 vs. 0,35, a különbség szignifikáns). Igazoltuk, hogy a funkcionális és általános egészségi állapot közötti függvénykapcsolat és a HAQ

csoportonként EQ-5D index átlag értékek hasonlóak a nemzetközileg közölt értékekhez, ezért szakirodalomban közölt eredmények megalapozottan használhatók fel hazánkban.

3. Biológiai terápiák: adherencia, compliance és perzisztencia RA-ban

Tudomásunk szerint publikációnk az első biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintés a nemzetközi szakirodalomban. A szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy: a) a compliance és a non-compliance elkülönítésére szokásosan használt 80% határérték pont lehet, hogy irreleváns; b) valószínűleg, nem csak a 100% compliance tekinthető optimálisnak a terápiás cél elérése szempontjából; és c) a perzisztenciát a klinikai hatékonyság jellemzőjének (proxy) is tekinthetjük, azonban ez egyéb tényezőktől is függ, például a rendelkezésre álló biológiai szerek számától, ezért az összehasonlítás nagy óvatossággal végezhető.

4. Arthritis psoriatica

Először közöltük a szakirodalomban, hogy a funkcionális állapot (HAQ), a betegség-aktivitás (DAS, BASDAI), és a beteg és az orvos véleményét kifejező VAS skálák szoros összefüggést mutattak a generikus (EQ-5D), és a betegség-specifikus (PsAQoL) életminőséggel. Az EQ-5D és a PsAQoL értéke pedig a HAQ, BASDAI és a fájdalom mértékével volt a legszorosabb kapcsolatban. Európában másodikként végeztünk AP betegségteher vizsgálatot. A szimmetrikus polyarticularis forma esetében a legnagyobb a betegség-költség. A teljes költség a HAQ és a PsAQoL, a közvetlen egészségügyi költség a PASI pontszámmal, és az orvos véleményével a betegségről vannak a legszorosabb kapcsolatban. Bizonyítottuk, hogy AP-ben a HAQ pontszám hasonlóan jól jelzi az életminőség alakulást, mint RA-

ban, és a kapcsolat erőssége is hasonló. Hazánkban és régióinkban elsőként publikáltuk, hogy a betegek életminősége csökkent, mind a generikus EQ-5D (0,47), mind a betegség-specifikus PsAQoL (7,7) mércék szerint, a betegek életminősége (EQ-5D mércével mérve) jelentősen rosszabb, mint az általános lakosságé (a különbség 0,37 pont).

5. Systemás sclerosis

Elsőként vizsgáltuk Európában az SSc megbetegedés közvetlen és közvetett költségeit. A betegség-aktivitás a legfontosabb költséget meghatározó tényező, a betegség-súlyosság pedig a közvetlen költséggel mutat jó korrelációt. Az EScSG Activity Index szoros korrelációt mutatott mindegyik költség-kategóriával, a betegség súlyosságát mérő Disease Severity Scale (DSS), a HAQ és az S-HAQ pedig a direkt költségekkel.

6. Középsúlyos és súlyos psoriasis

Vizsgálatunk az első, amely bizonyítékokat szolgáltatott arról, hogy azoknak a betegeknek rosszabb az életminősége, akiknél a psoriasis a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkedik el. A szakirodalomban az eddigi legtöbb, összesen tíz olyan változót azonosítottunk, amelyek az EQ-5D és DLQI lehetséges prediktorai. Ezek az EQ-5D varianciájának 48,8%-át magyarázzák, amely 17,7%-kal több, mint amit megelőzően közöltek a nemzetközi szakirodalomban. Elsőként vizsgáltuk a szakirodalomban a betegek élettartamukkal kapcsolatos szubjektív várakozásait, amely azt mutatta, hogy a férfiak $2,73 \pm 11,14$ évvel több várható élettartamot, ezzel szemben a nők $5,23 \pm 9,34$ évvel kevesebb élettartamot várnak, mint az életkor és nem illesztett statisztikailag várható élettartam. Elsőként vizsgálatuk a betegek életminőséggel kapcsolatos várakozásait, a betegek a kérdőíves felmérést követő 6 hónapban átlagosan $0,1 \pm 0,23$ EQ-5D pontszám

javulást várnak, amely megfelel a klinikailag minimálisan fontos különbségnek (0,09 EQ-5D).

7. Költség-hatékonyság és költségvetési hatás

Hazánkban és régióinkban először közöltünk eredményeket a rituximab költség-hatékonyságáról és költségvetési hatásáról RA-ban.

8. Költség-hatékonysági eredmények áthelyezhetősége a Közép-Kelet Európába

Elsőként becsültük a költség-hatékony árat és a biológiai terápiák költség-hasznosságát az RA, AP, SPA, CD, CU és psoriasis diagnózisok esetén a KKE országokban és bizonyítottuk, hogy a betegségek biológiai terápiája nagyrészt a 3 GDP/fő/QALY finanszírozási küszöb alatt van.

9. A HTA szerepe a Közép-Kelet Európában

Elsőként elemeztük a HTA módszertanát és szerepét a KKE országokban. Bizonyítottuk, hogy a HTA integráns része az orvosi, egészségügyi döntéshozásnak, alkalmazásuk hatékonyság-nyereség elérésére vezethet.

6 Az értekezést megalapozó in extenso közlemények

A felsorolt in extenso közlemények megtalálhatók a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mtmt.hu/> címen.

Az in extenso közlemények PhD fokozat megszerzése után készültek.

Az in extenso közlemények összesített impakt faktora: 73,851

In extenso közlemények ahol Gulácsi László első vagy utolsó szerző: 49,528

Gulácsi, L.: Biological and biosimilar therapies in inflammatory conditions: challenges for the Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ. 2014, 15 Suppl 1, 1-4 **IF(2013): 1,913**

Gulácsi, L.: Future challenges for health economics and health technology assessment of biological drugs. Eur J Health Econ. 2010, 11, 235-8 **IF: 1,755**

Brodszky, V., Péntek, M., **Gulácsi, L.**, Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. Scand J Rheumatol. 2008, 37, 399-400. **IF: 2,345**

Péntek, M., Kobelt, G., Czirják, L., Szekanecz, Z., Poor, G., Rojkovich, B., Polgar, A., Genti, G., Kiss, C. G., Brodszky, V., Majer, I., **Gulácsi, L.:** Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. J Rheumatol. 2007, 34, 1437. **IF: 3,151**

Péntek, M., Horváth, C., Boncz, I., Falusi, Z., Toth, E., Sebestyén, A., Majer, I., Brodszky, V., **Gulácsi, L.:** Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999-2003. Osteoporos Int. 2008, 19, 243-9. **IF: 4,290**

Péntek, M., Poór, G., Wiland, P., Olejarova, M., Brzosko, M., Codreanu, C., Brodszky, N., **Gulácsi, L.:** Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. Eur J Health Econ. 2014, 15 Suppl 1, S35-43. **IF(2013): 1,913**

Brodszky, V., Bálint, P., Géher, P., Hodinka, L., Horváth, G., Koó, E., Péntek, M., Polgár, A., Sesztak, M., Szántó, S., Ujfalussy, I., **Gulácsi, L.:** Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. Rheumatol Int. 2009, 30, 199-205. **IF: 1,493**

Brodszky, V., Pentek, M., Balint, P. V., Geher, P., Hajdu, O., Hodinka, L., Horváth, G., Koó, E., Polgár, A., Seszták, M., Szántó, S., Ujfalussy, I., **Gulácsi, L.**: Comparison of the Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQoL) questionnaire, the functional status (HAQ) and utility (EQ-5D) measures in psoriatic arthritis: results from a cross-sectional survey. *Scand J Rheumatol.* 2010, 39, 303-9. **IF: 2,594**

Minier, T., Péntek, M., Brodszky, V., Ecseki, A., Polgar, A., Czirják, L., **Gulácsi, L.**: Cost-of-illness of patients with systemic sclerosis in a tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2010, 49, 1920-8 **IF: 4,171**

Moradi, M., Rencz, F., Brodszky, V., Moradi, A., Balogh, O., **Gulacsi, L.** Health status and quality of life in patients with psoriasis: an Iranian cross-sectional survey, *Arch Iran Med*, 2015. 18,3, 153-9. doi.: 0151803/AIM.004, **IF(2013): 1,11**

Brodszky, V., Orlewska, E., Pentek, M., Kárpáti, K., Skoupa, J., **Gulácsi, L.**: Challenges in economic evaluation of new drugs: experience with rituximab in Hungary. *Med Sci Monit.* 2010, 16, SR1-5. **IF: 1,699**

Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Balogh O, Herédi E, Herszény K, Jókai H, Brodszky V, **Gulácsi L**, Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014., doi: 10.1111/jdv.12884, **IF(2013): 3,105**

Orlewska, E., **Gulácsi, L.**: Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics.* 2009, 27, 807-27 **IF: 2,612**

Gulácsi, L., Rotar, A. M., Niewada, M., Loblova, O., Rencz, F., Petrova, G., Boncz, I., Klazinga, N. S.: Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 13-25 **IF(2013): 1,913**

Gulácsi, L., Rencz, F., Pentek, M., Brodszky, V., Lopert, R., Hever, N. V., Baji, P.: Transferability of results of cost utility analyses for biologicals in inflammatory conditions for Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, S27-34 **IF(2013): 1,913**

Gulacsi, L., Boncz, I., Drummond, M.: Issues for countries considering introducing the "fourth hurdle": the case of Hungary. *Int J Technol Assess Health Care.* 2004, 20, 337-41. **IF: 1,039**

Gulacsi, L., Brodszky, V., Pentek, M., Varga, S., Vas, G., Boncz, I.: History of health technology assessment in Hungary. *Int J Technol Assess Health Care.* 2009, 25 Suppl 1, 120-6 **IF: 1,794**

Gulácsi, L., Orlewska, E., Pentek, M.: Health economics and health technology assessment in Central and Eastern Europe: a dose of reality. *Eur J Health Econ.* 2012, 13, 525-31 **IF:2,095**

Gulácsi, L., Péntek, M.: HTA in Central and Eastern European countries; the 2001: A Space Odyssey and efficiency gain. *Eur J Health Econ.* 2014. **IF(2013): 1,913**

Péntek, M., Brodszky, V., Gulácsi, A. L., Hajdu, O., van Exel, J., Brouwer, W., **Gulacsi, L.:** Subjective expectations regarding length and health-related quality of life in Hungary: results from an empirical investigation. *Health Expect.* 2012. **IF: 2,110**

Gulacsi, L.: 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. *Eur J Health Econ.* 2007, 8, 83-8.

Baji, P., Péntek, M., Czirják, L., Szekanecz, Z., Nagy, G., **Gulácsi, L.,** Brodszky, V.: Efficacy and safety of infliximab-biosimilar compared to other biological drugs in rheumatoid arthritis: a mixed treatment comparison. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 53-64. **IF(2013): 1,913**

Baji, P., Péntek, M., Szántó, S., Géher, P., **Gulácsi, L.,** Brodszky, V.: Comparative efficacy and safety of biosimilar infliximab and other biological treatments in ankylosing spondylitis: systematic literature review and meta-analysis. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 45-52. **IF(2013): 1,913**

Rencz, F., **Gulácsi, L.,** Tamási, B., Kárpáti, S., Péntek, M., Baji, P., Brodszky, V., Health related quality of life and its determinants in pemphigus: a systematic review and meta-analysis, *Br J Dermatol.* 2015 Apr 20. doi: 10.1111/bjd.13848. [Epub ahead of print] **IF(2013): 4,1**

Péntek, M., **Gulácsi, L.,** Rojkovich, B., Brodszky, V., van Exel, J., Brouwer, W. B.: Subjective health expectations at biological therapy initiation: a survey of rheumatoid arthritis patients and rheumatologists. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 83-92. **IF(2013): 2,095**

Balogh, O., Brodszky, V., **Gulácsi, L.,** Herédi, E., Herszényi, K., Jókai, H., Kárpáti, S., Baji, P., Remenyik, E., Szegedi, A., Hollo, P.: Cost-of-illness in patients with moderate to severe psoriasis: a cross-sectional survey in Hungarian dermatological centres. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 101-9. **IF(2013): 1,913**

Heredi, E., Rencz, F., Balogh, O., **Gulácsi, L.**, Herszenyi, K., Hollo, P., Jokai, H., Karpati, S., Pentek, M., Remenyik, E., Szegedi, A., Brodszky, V.: 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.* 2014, 15 Suppl 1, S111-9 **IF(2013): 1,913**

Mandel, M. D., Balint, A., Lovasz, B. D., **Gulácsi, L.**, Strbak, B., Golovics, P. A., Farkas, K., Kurti, Z., Szilagyi, B. K., Mohas, A., Molnar, T., Lakatos, P. L.: Erratum to: Work disability and productivity loss in patients with inflammatory bowel diseases in Hungary in the era of biologics. *Eur J Health Econ.* 2014, 15 Suppl 1, 129. **IF(2013): 1,913**

Wimo, A., Jonsson, L., Gustavsson, A., McDaid, D., Ersek, K., Georges, J., **Gulácsi, L.**, K., Kenigsberg, P., Valtonen, H.: The economic impact of dementia in Europe. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011, 26, 825-32. **IF: 2,419**

Péntek, M., **Gulácsi, L.**, Rozsa, C., Simo, M., Iljicsov, A., Komoly, S., Brodszky, V.: Health status and costs of ambulatory patients with multiple sclerosis in Hungary. *Ideggyogy Sz.* 2012, 65, 316-24. **IF: 0,348**

Péntek, M., Bereczki, D., **Gulácsi, L.**, Mikudina, B., Aranyi, Z., Juhos, V., Baji, P., Brodszky, V.: [Survey of adults living with epilepsy in Hungary: health-related quality of life and costs]. *Ideggyogy Sz.* 2013, 66, 251-61 **IF: 0,348**

Tamás, G., **Gulácsi, L.**, Bereczki, D., Baji, P., Takats, A., Brodszky, V., Pentek, M.: Quality of life and costs in Parkinson's disease: a cross sectional study in Hungary. *PLoS One.* 2014, 9, e107704. **IF(2013): 3,53**

Rencz, F., Brodszky, V., Pentek, M., Bereczki, D., **Gulácsi, L.**: Health state utilities for migraine based on attack frequency: a time trade-off study. *Neurol Sci.* 2014. 36,2, 197-202. **IF(2013): 1,495**

Rencz, F., Péntek, M., Bortlik, M., Zagorowicz, E., Hlavaty, T., Śliwczynski, A., Diculescu, M.M., Kupcinskas, L., Gecse, K.G., **Gulácsi L.**, Lakatos, P.L., Biological therapy in inflammatory bowel diseases: access in Central and Eastern Europe, *World J Gastroenterol.* 2015, 21,6, 1728-37. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1728, **IF(2013):2,1**

Rencz F, Holló P, Kárpáti S, Péntek M, Remenyik É, Szegedi A, Herédi E, Brodszky V, **Gulácsi L.** Moderate to severe psoriasis patients' subjective future expectations regarding health-related quality of life and longevity, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, published online: 10 DEC 2014 DOI: 10.1111/jdv.12884. **IF (2013): 3,105**

7 Scientometriai adatok

Gulácsi László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2015.06.11.)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	245	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	51	430	609
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	2	8	14
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	183	123	209
rövid közlemény	---	4	18	18
II. Könyv	14	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	4	---	---	---
idegen nyelvű	---	2	12	14
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	2	1	1
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	10	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	9	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	1	---	---
III. Könyvrészlet	22	---	---	---
idegen nyelvű	---	17	11	13
magyar nyelvű	---	49	4	7
Felsőoktatási tankönyvrészlet	---	6	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	0	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II-III)	---	9	1	1
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-V)⁴	331	---	607	885

V. További tudományos művek	45	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	43	29	37
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	11	20
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	15	---	11	27
--	-----------	-----	----	----

Összesített impact faktor⁴	100,4	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	658	969
Hirsch index¹	17	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	4	---	---	---
a) Szerző⁴	---	1	1	2
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	3	1	3

Speciális scientometriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	119
Utolsó szerzős tudományos cikkek száma	76
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impact faktor összege	62,5
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2002-) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	153
Impact faktora összege	99,3
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	183
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	134
Impact faktor összeg	98,2
Idézetések száma	634
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	54 (5,57%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	584
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impact faktor összege	3,2
Idézettsége	7
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	3