

Tisztelt Mihályi Péter Professzor Úr!

Köszönöm az MTA doktori értekezésem igen alapos bírálatát!

Köszönöm, hogy a benyújtott értekezésemet megfelelőnek tartja az MTA doktora cím megszerzéshez és nyilvános védésre javasolta.

A bírálatban felvetett kérdésekre, javaslatokra, kritikákra az alábbiakban válaszolok.

Az értekezés felépítése

Bíráló 3. oldal: „Közgazdászként úgy gondolom azonban, hogy súlyos hiányossága az öt betegség bemutatásának az, hogy

a) a szerző nem hangsúlyozza egyértelműen, hogy itt nem pusztán hosszan tartó (krónikus) betegségekről van szó, hanem olyan betegségekről, amelyek az orvostudomány mai állása szerint valójában gyógyíthatatlanok.

b) nem kap az olvasó semmiféle információt az öt betegség előfordulási gyakoriságáról és mortalitásukról.

Alapvető fontosságú lett volna, hogy az értekezés olvasóit a betegségek prevalenciája és incidenciája tárgykörében a szerző hiteles információval lássa el. E nélkül ugyanis felmérhetetlen a HTA értékelés számszerű végeredményének a gazdasági hatása – akár a múlt, akár a jövő tekintetében.”

Válasz: Köszönöm, hogy felhívta a figyelmemet arra, hogy a dolgozatban nem került kellőképpen hangsúlyozásra, hogy olyan betegségekről van szó, amelyek jelenleg gyógyíthatatlanok.

Több, az értekezésben terjedelmi okokból nem említett publikációban foglalkoztunk a rheumatoid arthritis (RA) és más vizsgált betegségek prevalenciájával (Péntek 2014; Géher 2006; Péntek 2006; Péntek 2007; Péntek 2008). A háziorvosi, a járóbetegellátás és az OEP adatbázisok vizsgálata alapján először írtuk le, hogy az RA prevalenciája feltehetően 0,5% hazánkban (Lepp-Gazdag 2002). Kutatásunk eredményeit később, nagy mintán végzett felmérés eredménye is megerősítette (Kiss 2005). Egyetérték a Bírálóval abban, hogy a mortalitás lényeges szempont az elemzések során. A mortalitás szerepe az RA biológiai terápiájának költséghatékonysági modelljeiben témában tanulmányt közöltünk (Péntek 2006).

Bíráló 4. oldal: „A 6.4.2 szakasz egy rövid áttekintést ad a HTA helyzetéről négy volt szocialista országban (Bulgária, Csehország, Lengyelország, Románia), illetve kapunk egy rövid összehasonlítást a magyar helyzettel is. Véleményem szerint ez hét oldal terjedelmű, rövid rész szerkezetileg kilóg az értekezésből, vagy ha a jelölt mindenképpen fontosnak tartja a leírt eredményeket, akkor azokat helyesebb lett volna a dolgozat elejére tenni.”

Válasz: Köszönöm, egyetértetek a Bírálóval, a HTA (Health Technology Assessment) eredményekről az egyes országok rövid összefoglalását a dolgozat elejére is lehetett volna tenni.

Bíráló 5. oldal: „Közgazdász szemmel ezekhez a megállapításokhoz, illetve az értekezésben (újra)közölt, 2. számmal jelzett ábrához a következőket tartom indokoltnak hozzátenni:

- A négy biológiai gyógyszer áráról, illetve az árak különbségéről az értekezés ezen helyén nem adott a szerző tájékoztatást. Csak feltételezni tudom, hogy mind a négy gyógyszer ára magas, mert a biológiai gyógyszerek általában igen drágák. Akárhogy is van, más a jelentősége a végeredménynek, ha ezek a különbségek elhanyagolhatóak, mint akkor, ha az árkülönbségek lényegesek. Ha az ár-érték arány a négy szernél azonos, akkor indokoltnak tűnhet, hogy egy adott ország gyógyító-intézményei egyféle gyógyszert szerezzenek be és megpróbáljanak a nagyobb mennyiségre hivatkozva árengedményt kapni.

-Úgy tűnik, hogy valójában minden vizsgálat esetében elég kisszámú tanulmány metaanalízisére került sor. Így például az AP esetében ARC20-nál 7 tanulmány, ARC50-nél 3 tanulmány, majd egy későbbi ARC20, ARC50 és ARC70 kritériumnak megfelelő vizsgálat esetén 7 cikk került összehasonlításra. Lehetséges, hogy az összehasonlított tanulmányok egyenként igen magas betegszámot (esetszámot) reprezentáltak, de az értekezés erről sem adott pontos tájékoztatást. A témában kevésbé járatos olvasó számára mindenképpen hasznos lett volna egy olyan összehasonlító táblázat közzlése, amely az 53-59. oldalon közölt eredményeket egyetlen táblázatba sűrítve mutatja be, ami áttekinthetőbbé tette volna annak vizsgálatát, hogy az eredeti publikációkban mikor mennyi tanulmány került összehasonlításra, s az egyes tanulmányok mekkora esetszámot fedtek le.

- Az értekezés módszertani részében hosszan tárgyalja a jelölt az indirekt összehasonlítások módszerét, vagyis – ha jól értem –, azt az esetet, amikor nem az összes ismert és hasonló hatásmechanizmussal működő terápiát hasonlítják össze (A, B, C, D, E stb.), hanem csak páronkénti összehasonlításra van mód (A vagy B, C vagy E stb.). A közgazdasági irodalomban egyáltalán nem elfogadott ez a módszer. Sőt, az ún. Arrow-féle lehetetlenségi elv éppen azt mondja ki, hogy amennyiben a választási alternatívák halmaza legalább háromelemű, akkor az egyöntetű választás nem lehetséges, vagyis az A,B,C stb. elemek biztosan nem rendezhetők sorba, s a végeredmény attól függ majd, hogy a páronkénti összehasonlítást milyen sorrendben végezzük el. Ennek a kérdésnek a diszkussziójára talán érdemes lett volna kitérni.”

Válasz:

- A 2. ábra az értekezés 6.1.1. fejezetében szerepel az 54. oldalon, amelyek címe: „Adalimumab, etanercept, infliximab és rituximab terápia klinikai hatásossága rheumatoid arthritisben; indirekt összehasonlítás”. Az ACR20 klinikai végpontot vizsgáltuk (Brodszky 2010). A négy biológiai szer ára az ábrán nem került említésre, mivel az elemzés célja a biológiai szerek klinikai hatásosságának és biztonságosságának elemzése volt metaanalízissel. A Bíráló véleményével egyetértetek, ezek az információk a technológiaelemzés későbbi fázisában az árra vonatkozó információval együtt értelmezhetők. Vizsgálatunk idején a Remicade (infliximab), az Enbrel (etanercept), a Humira (adalimumab) és a Mabthera (rituximab) terápia költsége 3,471, 3,749, 3,594 és 1,452 millió Ft/beteg/év volt, ezek az adatok az értekezés 21.

táblázatában, a 130. oldalon kerültek feltüntetésre. A teljes éves terápiás költség számításakor figyelembe kell venni egyes szereknél a betegek testsúlyát, a dózis emelés lehetőségét, a monitorozás, az esetleges veszteség (felbontott ampulla felhasználása) és a gyógyszerbeadás költség konzekvenciáit is.

- Az arthritis psoriatica (AP) ACR50 mérce esetén 3 RCT-t elemeztünk (Brodszky 2008), majd később 7 RCT került összehasonlításra (Brodszky 2013), az utóbbi eredményét mutatja a 3. ábra (55. oldal). Az elemzés elvégzésekor nem állt rendelkezésre több, a beválogatási kritériumainknak is megfelelő RCT a szakirodalomban. Az RCT-kbe placebo és a biológiai ágon 87-90 beteg (minimum 30, maximum 150) került beválogatásra. A különböző esetszámú klinikai vizsgálatok eredményeit a metaanalízis eltérő súllyal veszi figyelembe, a nagyobb minta kisebb konfidencia intervallumot jelent, emiatt a konklúzió sokkal megbízhatóbb. Egyetértek a Bírálóval, egy részletesebb leírás jobban követhetővé tette volna a vizsgálat menetét.

- Az indirekt metaanalízis kérdése fontos szakmai módszertani kérdés. A biomedicinális területen is vannak szakemberek, akik kétségeket fogalmaznak meg az indirekt metaanalízissel kapcsolatban. Úgy gondolom, hogy egy indirekt metaanalízis, amelynek az eredménye bizonytalanabb, mint a direkt összehasonlító vizsgálatoké, nem tudja teljes mértékben pótolni a direkt összehasonlítás hiányát, amikor kettő vagy több szert egy klinikai vizsgálat során közvetlenül hasonlítanak össze. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy az ilyen 'head-to-head' összehasonlítások száma igen alacsony, a választott betegségek területén alig van ilyen klinikai vizsgálat biológiai szerekekkel. Ennek ellenére mind az orvosi (terápiás protokollok), mind a finanszírozói gyakorlatban döntéseket kell hozni, ezért az indirekt összehasonlításoknak nagy gyakorlati jelentősége van. A szakirodalom szerint ez egy elfogadott módszer (Cochrane Handbook, <http://handbook.cochrane.org/> letöltés: 2016 október 31).

- Kenneth J. Arrow-t tartják az egészségügyi közgazdaságtan, mint önálló tudományterület első képviselőjének (Arrow 1963). Arrow-t a szakma elsősorban a nevéhez fűződő közgazdasági tételről, az Arrow lehetetlenségi tételről (Arrow 1950) ismeri, melyre a Bíráló hivatkozik, amikor párhuzamot von az indirekt metaanalízis és a szavazási paradoxon között.

Úgy gondolom, hogy nem vonható feltétlenül párhuzam a lehetetlenségi tétel és az indirekt metaanalízis módszertana között, mivel Arrow lehetetlenségi tétele ordinális hasznosságot feltételez, és nem terjed ki a kardinális hasznosságra épülő választási rendszerekre. Az indirekt

metaanalízisbe bevont tanulmányok különböző terápiák hatását hasonlítják össze, melyet kardinális és nem ordinális skálán mérünk. Vagyis pontosan tudjuk, hogy az egyik terápia mennyivel jobb a másiknál.

Egyetértek azonban a Bírálóval, hogy a tételnek valóban fontos egészségügyi közgazdaságtani vonatkozásai vannak. A rangsorolás, vagyis, hogy hogyan és mire kerüljenek elköltésre a rendelkezésre álló közpénzek, fontos egészségpolitikai kérdés. Hogyan tudjuk összegezni a preferenciákat, ha különböző stakeholderek (egészségpolitikusok, klinikusok, betegek) különböző preferencia sorrendet állítanak fel arra vonatkozóan, hogy A,B,C kezelések közül melyik kerüljön be a támogatási körbe? Különböző országok gyakorlata eltérő. Egyes országokban pl. az Egyesült Királyságban, a költséghatékonyság alapján igyekeznek a döntéseket meghozni, míg más országok más szempontokat is (pl. a betegség súlyossága, a betegpopuláció nagysága, a költségvetési hatás) bevonnak a döntéshozatalba és ezekhez - már kardinális szemléletben - súlyokat rendelnek. Nincs konszenzus arra vonatkozólag, hogy hogyan hozzuk meg az egészségpolitikai, finanszírozási döntéseket, annak érdekében, hogy az a társadalmi jólétet maximalizálja (Culyer 2005).

Bíráló 6. oldal: *”A 6.2 fejezet a szerző és munkatársai által közvetlenül elvégzett klinikai vizsgálatokról ad összefoglalást a már említett öt betegségcsoport esetében. Bár erről az értekezés nem tesz említést, vélhetően különféle hazai kórházakban kezelték a vizsgálatba bevont több száz beteget. Nyilván erre utal az 1. táblázat „vizsgálóhelyek száma” elnevezésű sora. Őszintén szólva, a bírálót az 1-3. táblázat láttán a bőség zavara kínozza. Túl sok információt tált a szerző, amelyek végeredményben mégsem alkalmasak a közgazdasági szempontú összehasonlításra, mert különféle betegségek, különböző időpontban elvégzett, különféle kezelési módja került bemutatásra. Forint adat összesen egy soron szerepel négy fajta autoimmun betegségre, de ezek között van 2004-es és 2013-as adat is. Ezek az abszolút számok – az infláció miatt - folyó áron nem hasonlíthatók össze (1,04 M Ft vs. 2,64 M Ft), ráadásul nem is a gyógyszerköltségekre vonatkoznak, hanem az „átlagos teljes költség”-re, amibe – ha jól értem – a munkabér kiesés, a családtagok munkájának értéke és még egy sor más tétel is figyelembe van véve. Csak remélheti a bíráló, hogy az eredeti publikációkból több, a finanszírozási döntéseket jobban segítő eredmény nyerhető ki.”*

Válasz: Hazai kórházakban és a járóbetegellátásban megjelent betegek kerültek bevonásra a vizsgálatokba. Azonos, vagy közel azonos időszakra vonatkozóan más országokban sem állnak rendelkezésre egészségügyi közgazdaságtani eredmények, még olyan országokban sem, ahol hazánknál jelentősen nagyobb az elemzési kapacitás.

A kutatások során a közleményekben feltüntetett naptári évben érvényes árakat használtuk a számításokhoz, pénzügyi korrekciót ritkán végeztünk, mivel ez nem tartozott kutatási céljaink közé. Ez az igény, hogy a korábban elvégzett vizsgálatok eredményei alapján becsülni lehessen

a jelen, illetve jövő költségeit egy valós és nagyon lényeges igény. Az az igény, hogy a korábban elvégzett vizsgálatok eredményei alapján becsülni lehessen a jelen, illetve jövő költségeit egy nagyon lényeges elvárás. Többek között ezt a célt szolgálja, hogy a költségszámítás egyes fázisainak az eredményeit is közöljük. A költségszámítás három fázisa: 1) a releváns erőforráselemek azonosítása, 2) az erőforrások felhasználásának a mérése és 3) az erőforrások értékének a meghatározása. Ezeket az alapadatokat publikációinkban részletesen közöljük, tehát szükség esetén az eredmények naprakész költségkorrekciója elvégezhető. Nem csak a költségek változhatnak azonban, hanem a terápiák (a biológiai terápia esetén jelentősen), a szakmai irányelvek és a terápiát kapó betegek jellemzői (betegség fennállás, kor, betegség súlyosság, progresszió) is. Az eredmények ezen szempontok figyelembevételével hasonlíthatók össze. Az eredeti publikációkban részletes, a finanszírozási döntéseket elősegítő eredmények kerültek közlésre és eredményeinket számos esetben fel is használta az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a biológiai és más terápiák befogadási döntései során.

Bíráló 6. oldal: *„A választott szerkesztési módszer – ti. 35 korábbi publikáció összefoglalása – az értékezés olvasója számára abban a formában is nehézséget okoz, hogy esetenként olyan vizsgálati szempontok kerülnek említésre, amelyekről korábban szó sem volt. Ilyen mondat – például – a következő: „Fontossága miatt a methorexat (MTX) terápiáról megemlítendő, hogy (...) ezt a szert 12,11 (4,21) mg/hét dózisban kapták a betegek.”³ Itt a fő gond nem az orvosi szakzsargon túlzó használata (mit fejez ki a 12,11 adat?), hanem az, hogy az MTX-ről eddig szó sem esett, és az sem derül ki, hogy az miért fontos.”*

Válasz: Köszönöm, hogy a Bíráló felhívta a figyelmet erre a kérdésre. Az RA diagnózis megállapítását követően betegségmódosító terápiát (DMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drug) kell kezdeni. Cél a remisszió elérése, az első választandó szer a szintetikus DMARD-ok csoportjába tartozó methotrexat. A biológiai terápia azoknál a betegeknél kezdhető, akik legalább 3 hónapon át teljes dózisú vagy tolerálható dózisú kombinációs szintetikus DMARD terápiával megfelelő terápiás válasz nem volt elérhető (DAS28 > 5,1) és methotrexat alkalmazásra került a DMARD kombináció részeként. A methotrexat ajánlott dózisa RA-ban 7,5-15 mg/hét, maximum 20 mg/hét. A vizsgálat idején, expliciten 20 mg/hét illetve 15 mg/hét volt monoterápiában illetve kombináció esetén volt az elvárt methotrexat dózis biológiai terápia kezdése előtt (A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium 2005). 2007-ben 431 beteg kórtörténetének elemzésével, a betegségmódosító szerekkel, köztük a methotrexáttal kapcsolatos terápiás gyakorlatot tekintettük át (Péntek 2009; Gulácsi 2010) A methotrexat fontos gyógyszer az értekezésben tárgyalt betegségek esetén azért is, mert egyes biológiai szereket methotrexattal együtt szükséges adni. A Bíráló által hivatkozott mondat a

2004-es RA felmérésünkben származik (értekezés 6.2.1.1.7 fejezet, 73. oldal). A vizsgálat idején az első biológiai szerek már rendelkezésre álltak, de hazánkban az OEP ezeket nem finanszírozta. Vizsgálatunk során azonosítottuk azokat a betegeket, akiknek a biológiai terápia orvos szakmai szempontból indikálható lett volna. Abban az esetben, ha a methotrexat szükségesnél alacsonyabb dózisban kerül alkalmazásra, akkor dózisemelés jön szóba és esetleg nem szükséges vagy később szükséges a biológiai terápia indikálása, tehát ez fontos orvosi és közgazdaságtani szempont. A felmérésünkben közölt átlagos 12 mg/hét methotrexat adag a javasolt adagolás alsó-középső tartományába esik és jelentős praxis variációkat találtunk a centrumok között.

Bíráló 7. oldal: *„Egy másik hátrányos következménye a 35 publikációból való „szemezgetés”-nek, hogy végeredményben az értekezésben található kvantitatív állítások nem állnak össze egységes képpé. Ami egy-egy önálló cikkben teljesen helyénvaló, vagyis a vizsgálat leszűkítése A, B, F és W szempontok szerint, az az értekezésben értelmezhetetlen, ha olyan szövegkörnyezetbe kerül, ahol többnyire A, C és D szempontok szerint kerülnek bemutatásra a tények. Álljon itt erre egy példa a 6.2.2.1.5 szakaszból, ahol az AP betegséggel összefüggő közvetlen költségekről, és a betegek önbevalláson alapuló funkcionális állapota közötti kapcsolatról van szó. Erről a 89. oldalon azt olvashatjuk, hogy a korrelációs kapcsolat gyenge (0,22), csakhogyan ebből a vizsgálatból a szerzők kizárták a biológiai terápiát kapó betegeket. Másfelől viszont egy olyan értekezésben, ahol a vizsgálat középpontjában éppen a biológiai terápiák hatásossága áll, az ilyen lekorlátozó módon nyert eredménynek nem sok haszna van.”*

Válasz: Egyetértünk a Bíráló kritikájával, a biológiai terápiák kihagyása nem célszerű. A 2007-2008-ban végzett AP kutatás esetén (értekezés 89. oldal) a biológiai terápiát kapó betegek aránya mindössze 6% volt. A teljes AP populáció (nem-biológiai és biológiai betegek együtt) költségeit a 2. táblázat (60. oldal) utolsó két sora tartalmazza, illetve mindkét AP populáció költségjellemzői megtalálhatóak az eredeti közlemény 3. táblázatában a 203. oldalon (Brodszky 2009). Elemeztük a nem-biológiai populációt is, hogy az eredményeinket összehasonlítsuk a kutatásunk idején a szakirodalomban található egyetlen közléssel, egy németországi AP költségvizsgálattal (Huscher 2006), és a hazai RA vizsgálatunk eredményeivel. Egyikben sem volt biológiai terápiát kapó beteg, és mivel a biológiai terápiák nagyon hatásosak és nagyon költségesek, csak a nem-biológiai populációk hasonlíthatók össze.

Bíráló 7. oldal: *„A közgazdász számára érdekesnek ígérkezett a 6.3 szakasz, amelyben RA betegek rituximab hatóanyagot tartalmazó, biológiai gyógyszerrel való kezelésének költséghatékonyságáról van szó egy 2005-2006-os saját kutatás alapján, amely a Markov modellt alkalmazta. Lényegében a tüneti kezelés és a (drága) biológiai gyógyszer négy héten át való alkalmazásának összevetéséről van itt szó. Az elemzés során a szerzők olyan paraméterekkel (is) dolgoztak, amelyeket külföldi vizsgálatokból vettek át. A vizsgálat*

végeredményének összefoglalása a 128. oldalon olvasható. Ebből az tűnik ki, hogy az egyszeri Mabthera kezelés egy betegre eső QALY nyeresége 0,15 év, vagyis nem egészen 2 hónap egészségben töltött idő. Ennek a kezelésnek az ára (ld. 15. táblázat) 1,5 millió forint, vagyis viszonylagosan nagyon magas. Vagy másképpen számolva, 1 QALY nyereség ára 10 millió Ft. Ez az eredmény - a laikus közgazdász számára - azt jelzi, hogy ennek a terápiának elfogadhatatlanul alacsony a költséghatékonysága. (A nemzetközi gyakorlatban, illetve Magyarországon is szokásos mérce szerint az 1 főre eső GDP 2-3 szorosa még elfogadható költségtéher 1 QALY nyereségért. Tekintettel arra, hogy a vizsgálat idején, 2006-ban az 1 főre jutó GDP Magyarországon 2,4 M Ft volt, ennek a 3-szorosa 7,2 M Ft, s ehhez képest mondható a 10 millió forint túlságosan soknak.) Nagy kár, hogy ebben a végsőig lecsupaszított formában a szerző ezt a következtetést nem vonja le. Pedig lehetne sokféleképpen érvelni. Védhető álláspont lenne - ha valóban ez a helyzet - azt mondani, hogy jelenleg az immunbetegségek piacán forgalmazott biológiai szerek még nagyon drágák, de várható az árak lényeges csökkenése és/vagy hatásosságuk lényeges növekedése.”

Válasz: Köszönöm, egyetértek a Bírálóval, a rituximab növekményi költséghatékonysági hányadosa a szokványos (nem biológiai) kezeléshez képest valóban magas volt (értekezés 128. oldal). Rituximab és a TNF-alfa gátlók esetén a QALY nyereség nem különbözik szignifikánsan, és az értekezés 130. oldalán leírásra került, hogy a rituximab kezelés minden TNF-alfa gátló kezelésnél olcsóbbnak bizonyult (21. Táblázat). TNF-alfa gátlók már korábban bekerültek az OEP finanszírozásba, így a következő döntéshozatali kérdés az volt, hogy az első TNF-alfa gátló hatástalansága esetén rituximabra vagy második TNF-alfa gátló kezelésre érdemesebb váltani.

Elemzésünk akkori üzenete a döntéshozó felé az volt, hogy az egyszeri rituximab kúra domináns stratégia a második TNF-alfa gátló kezeléshez képest, a költséghatékonysága és a költségvetési hatása pedig a szokásosan elfogadhatónak ítélt finanszírozási sávban van. Az RA diagnosztikájának és kezelésének jelenlegi finanszírozási eljárási rendje a rituximab adását TNF-alfa hatástalanság vagy intolerancia esetén javasolja.

Bíráló 8. oldal: *„Ugyanez a vizsgálat kiterjedt a Mabthera kezelés költségvetési hatásainak elemzésére is. A 6.3.2.2 szakaszban megtudhatjuk, hogy Magyarországon 2005-ben 750 beteget kezeltek reumás ízületi gyulladás miatt biológiai gyógyszerekkel, s közülük 75-en kaptak rituximabos kezelést, miután az olcsóbb biológiai szerek használata nem hozta meg a várt eredményt. Sajnos itt is csak egy zanzásított kutatási eredményt közöl szerző, amiből nem derül ki, hogy az olcsóbb - a betegek 90%-a esetében mégis hatásos - TNF-alfa gátló kezelésnek mennyi volt a költsége a vizsgálat évében. Így végeredményben a 100 betegre vonatkozó, 35,1 M Ft/éves megtakarítás pontos közgazdasági tartalma magyarázat nélkül maradt.”*

Válasz: A rituximab hazai társadalombiztosítási befogadását megelőzően a szer költséghatékonyságát és költségvetési hatását elemeztük (Brodsky 2006, Brodsky 2010). A rituximabot olyan RA betegeknek lehet adni, akik korábban sikertelen TNF-alfa gátló kezelést

kaptak. A célcsoport becsléséhez, tudnunk kellett, hogy 1) a betegek mekkora hányadánál sikertelen a TNF-alfa gátló kezelés és 2) hány beteg részesül TNF-alfa gátló kezelésben.

Először a sikertelen TNF-alfa gátló kezelés arányát becsültük a szakirodalom alapján (értekezés 6.3.2.2.2. fejezet). A módszertani problémát az okozta, hogy RCT vizsgálatokban az ACR választ használták végpontként, azonban a vizsgálat végzésekor aktuális magyar irányelv szerint a terápia megítélésére a DAS28 (EULAR kritérium - European League Against Rheumatism) használandó. 1,45-ször nagyobb azoknak a betegeknek az aránya, akik a DAS28 változás alapján reagálnak a kezelésre, mint akik ACR20 alapján. Az ACR válasz alapján sikeres/sikertelen kezelések arányát az akkor rendelkezésre álló 3 adalimumab, 4 etanercept és 3 infliximab RCT alapján elemeztük (értekezés 22. táblázat, 134. oldal). Ha az ACR20 válasz alapján tekintjük sikeresnek a kezelést, akkor a TNF-alfa gátló kezelést kapó betegek 34,6%-a felel meg az RTX kezelés feltételeinek. Ha csak a tényleges visszavonást tekintjük sikertelen kezelésnek, akkor a betegek 15,3%-a felel meg a rituximab kezelés feltételeinek. A 15,3%-os érték esetében nem számoltunk azzal, hogy az irányelv által előírt EULAR javulási kritérium szerint a reagáló betegek aránya magasabb, mint az ACR20 kritérium szerint, ezért a várható érték ennél alacsonyabbra tehető. 10%-ra becsültük azoknak a betegeknek az arányát, akiknél sikertelen a TNF-alfa gátló kezelés.

A TNF-alfa gátlóval kezelt betegek száma vizsgálatunk idején 750 volt. A költségvetési hatás elemzésekor figyelembe kell venni, hogy a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló betegek feltehetően második TNF-gátló kezelést fognak kapni. Ezért összehasonlítjuk a rituximab és a TNF-alfa gátló kezelések költségvetési hatását a gyógyszerköltség és a monitorozási költség figyelembe vételével. Az egyes terápiák klinikai hatásossága között nincs szignifikáns különbség. A kezelések költségeit az értekezés 23. táblázatában tüntettük fel (135. oldal).

Az 1 rituximab kezelés a TNF-alfa gátlókhoz hasonlítva mindhárom készítmény (adalimumab, etanercept és infliximab) esetében megtakarítást eredményez a finanszírozónak (értekezés 24. táblázat, 136. oldal). Az átlagos megtakarítás 100 beteg esetén 35,140 millió Ft/év.

Bíráló 8. oldal: „Őszintén szólva az értekezés olvasójában az a benyomás keletkezik, hogy a szerző nem tekinti feladatának saját eredményeinek értékelését. Véleményem szerint ez erősen vitatható álláspont. Az egészséggazdaságtani kutatások (HTA) nem állhatnak meg azon a ponton, hogy a kutatás eredményeképpen a végeredmény „X” – és azután mindenki értelmezze ezt a X-et kedve szerint. Ehhez Magyarország túlságosan is kis ország, szűk a szakmai piac. Az eredmények értékelése, a jövőbeli kilátások elemzése igenis feladata azoknak, akik az alapkutatásokat végzik.”

Válasz: Egyetérték a Bírálóval, törekedni kell az eredmények közérthető interpretációjára is annak érdekében, hogy az eredmények jobban hasznosulhassanak. A kutatás céljait és módszertanát minden esetben a szakma vezető szakembereivel közösen alakítottuk ki, és együtt publikáltuk az eredményeket is. Az orvos kollégák, szakmai álláspontjuk kialakítása során felhasználták közös eredményeinket. A kutatás eredményeinek interpretálását és a finanszírozási döntéselőkészítési folyamat során a felhasználását az OEP Egészségügyi Technológia Értékelő Bizottsága és a GYEMSZI Technológia-értékelő Irodája végzi.

Bíráló 8. oldal: „Egy másik kérdéskör, ami a jelen bíráló szerint hiányzik az értekezésből, az a technológia értékelések egyszerűsítésének, gyorsításának vizsgálata. A helyzet ugyanis jelenleg az Magyarországon, hogy ilyen vizsgálatok véletlenszerűen folynak – ez nyilván finanszírozási kérdés (is) -, idő és költségigényük pedig olyan magas, hogy nem lehetséges ezeket 2-3 évente megismételni. Ez baj, mert mindenki számára nyilvánvaló, hogy a költségek, a gyógyítás hatásossága gyors ütemben változik, ezért a t-5 vagy t-8 éves vizsgálatok eredményei keveset mondanak a mai költség-haszon arányokhoz. Lehet, hogy tévedek, mégis azt gondolom, hogy növelte volna az értekezés értékét, ha a szerző ezekre a kérdésekre is kitért volna.”

Válasz: Egyetérték a Bírálóval, ez egy nagyon fontos kérdés, amivel foglalkozni kell. Az ismételt elemzések fontosságát alátámasztja a szakirodalom (Sandmann 2013).

Elemeztük a hazai és a közép-európai országok gyakorlatát, ebből próbáltunk a Bíráló által felvetett kérdéssel kapcsolatosan is következtetéseket levonni (Gulácsi 2014). Fontos lenne az eddig elvégzett technológiai elemzések ismételt vizsgálata abból a szempontból is, hogy ezek milyen eredményre vezettek és mennyire hasznosak az egészségpolitikai és finanszírozási döntéshozás szempontjából. Lényeges kérdés az is, hogy állnak-e rendelkezésre elegendő mennyiségben és jó minőségben olyan adatok, amelyek szükségesek az első és az ismételt technológiaelemzés elvégzéséhez, például költség és QALY eredmények? Ennek a kérdésnek a megválaszolása céljából, a hazai és közép-európai EQ-5D közleményeket elemeztük (Rencz 2016). A Bíráló által említett cél, hogy az elemzések egyszerűbbek és gyorsabbak legyenek csak úgy valósítható meg, ha megfelelő adatok kutatási eredmények állnak rendelkezésre.

Budapest

2016.12.05

Gulácsi László

Egészségügyi közgazdaságtan Tanszék

Corvinus Egyetem Budapest

Hivatkozások (Az IF értékek az in extenso közlemények esetén kerültek feltüntetésre.)

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja. Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. Második módosított változat. Magyar Reumatológia, 2005, 46, 199-255.

Arrow KJ, Uncertainty and the welfare economics of medical care. The American Economic Review, 1963, 941-973.

Arrow KJ, A difficulty in the concept of social welfare. The Journal of Political Economy, 1950, 328-346.

Brodsky V, Péntek M, Májer I, Kárpáti K, **Gulácsi L.** A rituximab helye a rheumatoid arthritis terápiájában: a szakirodalom szisztematikus áttekintése és egészség-gazdaságtani értékelés. In: Gulácsi L, editor.: Budapesti Corvinus Egyetem, Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport; 2006. p. 103.

Brodsky 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

Brodsky V, Bálint P, Géher P, Hodinka L, Horváth G, Koó É, Péntek M, Polgár A, Seszták M, Szántó S, Ujfalussy I, **Gulácsi L.** Disease burden of psoriatic arthritis compared to rheumatoid arthritis, Hungarian experiment. Rheumatology International 2009,30,2,199-205. IF: 1,493

Brodsky V, Péntek M, Bálint PV, Géher 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

Brodsky V, Orlewska E, Péntek M, Karpáti K, Skoupa J, **Gulácsi L.** Challenges in economic evaluation of new drugs: experience with rituximab in Hungary. Med Sci Monit. 2010, 16, R1-5. IF: 1,699

Brodsky V: editor. Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriatic Arthritis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék; 2013.

Cohrane Handbook:
http://handbook.cochrane.org/chapter_16/16_6_indirect_comparisons_and_multiple_treatments_meta_analysis.htm,

Géher P, Nagy M, Péntek M, Tóth E, Brodsky V, **Gulácsi L.** A biológiai szerek szerepe a spondylitis ankylopoetica gyógykezelésében. Orv Hetil, 2006,147, 1203-1213.

Gulácsi L. A parenterális methotrexat társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése. Brodsky V. (szerk.) A parenterális methotrexat szerepe a rheumatoid arthritis terápiájában: A szakirodalom áttekintése, keresztmetszeti vizsgálat és egészség-gazdaságtani elemzés. Budapest 2010, Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, 134-136. ISBN: 978-963-503-421-5

Gulácsi L., Rotar A M, Niewada M, Loblova O, Rencz F, Petrova G, Boncz I, Klazinga NS. Health technology assessment in Poland, the Czech Republic, Hungary, Romania and Bulgaria. Eur J Health Econ. 2014, 15 Suppl 1, 13-25. IF: 1,774

Lepp-Gazdag A, **Gulácsi L.**, Brandtmüller Á, Dávid T, A rheumatoid arthritis megbetegedés és az ellátás jellemzői Magyarországon, Egészségügyi Gazdasági Szemle, 2002,40,6, 645-657.

Maetzel A, Tugwell P, Boers M, Guillemin F, Coyle D, Drummond M, Wong JB, Gabriel SE; OMERACT 6 Economics Research Group. Economic evaluation of programs or interventions in the management of rheumatoid arthritis: defining a consensus-based reference case.

J Rheumatol. 2003, 30,4, 891-6.

- Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejarova M, Brzosko M, Codreanu C, Brodsky N, **Gulácsi L**. Biological therapy in inflammatory rheumatic diseases: issues in Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2014, 15 Suppl 1, 35-43. IF: 1,774
- Kiss CG, Lövei C, Sütő G, Cziráj L. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *Journal of Rheumatology, (Oxford)*2005,32,1688-1690.
- Péntek M, Brodsky V, Májer I, Tóth E, **Gulácsi L**, A mortalitás szerepe a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysági modelljeiben. *Magy Reumatol*, 2006;47:79-85.
- Péntek M, Nagy M, Brodsky V, Tóth E, Géher P, **Gulácsi L**, Spondylitis Ankylopoetica betegköltségei a szakirodalom áttekintése alapján. *Eü Gazd Szeml*, 2006;1:86-93.
- Péntek M, Poór Gy, Cziráj L, Rojkovich B, Szekanecz Z, Polgár A, Genti Gy, Kiss Cs, Sándor Zs, Májer I, Brodsky V, Gisela K, **Gulácsi L**, Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magy Reumatol*, 2007;48:42-
- Péntek M, Szekanecz Z, Cziráj L, Poór Gy, Rojkovich B, Polgár A, Genti Gy, Kiss CsGy, Sándor Zs, Májer I, Brodsky V, **Gulácsi L**, Betegségprogresszió hatása az egészségi állapotra, életminőségre és költségekre rheumatoid arthritisben Magyarországon, *Orv Hetil*, 2008,149,16,733-741.
- Péntek M, Brodsky V, Kárpáti K, Bálint P, Tóth E, Hodinka L, Szekanecz Z, Gulácsi L, Rheumatoid arthritis kezelése parenterális metotrexáttal: költség-hatékonysági elemzés modellezés alapján, a magyarországi terápiás gyakorlat figyelembe vételével, *Immunológiai Szemle*, 2009;1,3-4:24-31.
- Sandmann FG, Franken MG, Steenhoek A, Koopmanschap MA, Do reassessments reduce the uncertainty of decisionmaking? Reviewing reimbursement reports and economic evaluations of three expensive drugs over time, *Health Policy* 2013, 112, 285– 296.
- Rencz F, **Gulácsi L**, Drummond M, Golicki G, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodsky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Péntek P, EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000–2015, *Qual Life Res* 2016, 25,11, 2693-2710 IF (2015): 2,429