Tisztelt Tompa Anna Professzor Asszony!

Mindenekelőtt szeretném köszönetemet kifejezni Tompa Anna Professzor Asszonynak az MTA doktori értekezésem igen alapos bírálatáért.

Köszönöm, hogy a benyújtott értekezésemet a közlemények alapján szakmailag megalapozottnak ítéli, alkalmasnak tartja az MTA doktora cím megszerzéshez és nyilvános védésre javasolta.

A bírálatban felvetett kérdésekre, kritikákra az alábbiakban válaszolok.

I. Általános vélemény:

Bíráló 1. oldal: *„Ismerteti a vizsgált betegségcsoportokat és a metaanalízis szempontjait. Ugyanakkor semmit sem tudunk meg arról, hogy a nemzetközi irodalom miképpen ítéli meg ezeket a módszereket és milyen jelentőségük lehet a hazai terápiás protokollok kialakításában. Időnként a szövegben felbukkan egy-egy magyarázat, de a metodikák értelmezése, amit a szakmában kevéssé járatos egészségügyi szakembert is érdekelhetne, sajnos adós marad."*

Válasz: A metaanalízist, amely a tudományos bizonyítékok legmagasabb szintjét reprezentálja, gyakran használják mind a biomedicinális tudományok, mind a közgazdaságtudomány területén (Brodszky 2012). A metaanalízis az azonos kérdésekre választ kereső klinikai vizsgálatok numerikus eredményeinek a statisztikai szintézise, amely megfelelő alternatívája a nagy betegszámú randomizált kontrollált (RCT) vizsgálatoknak. Az RCT-k eredményei azokra a betegcsoportra érvényesek, amelyek legfőbb tulajdonságai megegyeznek a vizsgálatokba bevont populációk tulajdonságaival. A metaanalízis eredménye könnyebben általánosítható nagyobb populációra, hiszen több, különböző tulajdonságú betegcsoport eredményeinek „kombinációját" tartalmazza. Sok esetben, a szakirodalomban ugyanarról a kérdésről különböző, olykor nagymértékben eltérő eredményeket lehet találni. Azonban a pozitív, a negatív és a bizonytalan eredményeket is figyelembe kell venni ahhoz, hogy hiteles képet kapjunk. 1990.01.01. és 2016.08.31. között 66 949 metaanalízist publikáltak angol nyelven (PubMed 2016). A nemzetközi és hazai terápiás protokollok és irányelvek kialakítása során a szakemberek jelentős mértékben támaszkodnak a metaanalízisek eredményeire.

Bíráló 1. oldal: *„A második fejezet 42-46. oldalig tartalmazza a célkitűzéseket, amelyek már elhangzottak a bevezetés 23. oldalán. Hasonlóképpen redundáns a 47-52. oldal közötti Módszerek című fejezet, ami ismétli a 23-28. oldalon már leírtakat.”*

Válasz: A 23-28. oldalon a 3. fejezetben, amely a „Az Értekezésben használt fontosabb módszerek és fogalmak, valamint a vizsgált betegségek rövid bemutatása” címet viseli, általánosan mutatja be az alkalmazott módszertant. Az értekezéshez kapcsolódó közleményekben felhasznált konkrét módszertan került részletes leírásra a 47-52. oldalon. A könnyebb követhetőség érdekében választottam ezt a megoldást, természetesen más szerkesztési elvet is követhettem volna.

Bíráló 1. oldal: *„A szövegben 34 db rövidítést kellene megjegyezni az olvasónak ahhoz, hogy követni tudja a szöveg értelmét. Számomra nagyon hiányzott egy olyan megbeszélés fejezet a dolgozat végéről, ami áttekintő értékelést adhatott volna az elvégzett munkáról és elhelyezi a saját kutatást a nemzetközi mezőnyben. A táblázatok sem segítenek a mondanivaló megértésében, mert az esetek többségében a rövidítéseket itt sem ismerteti, ezért minden esetben vissza kell lapozni a rövidítéseket tartalmazó oldalra, ami nagyon körülményessé teszi a 26 db táblázat értékelését.”*

Válasz: A dolgozat elején az 1.4 fejezetben a 15. oldalon található a Rövidítések jegyzéke. Mivel az értekezésben különböző orvosi területeken, különböző terápiákkal, az adott terület klinikai kimeneteit vizsgálom ezért igen sok fogalom rövidítése szerepel a szövegben. Egyetértek a Bírálóval, fejezetenként, illetve a főbb táblázatok és ábrák esetén célszerű lett volna feltüntetni a rövidítések rövidítés nélküli formáját is.

A dolgozat végén, a 159-161. oldalon kerültek összefoglalásra az új tudományos eredmények a 7. fejezetben. Saját kutatásaim jól illeszkednek a nemzetközi mezőnybe, a nemzetközi kutatások fősodrába. Sok új kutatást ösztönöz az a tény, hogy az új szerek megjelenése lehetővé tette a terápiás célok megváltoztatását. 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. Jelentősen kiterjedtebbé váltak a terápiával elérhető eredmények, amelyek olyan területeken is jelentkeznek, 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. Ezek a

változások tették szükségessé az új (orvosi, betegek beszámolóin alapuló, közgazdaságtani) mércék létrehozását, a meglevők validitásának elemzését és azt az igényt/elvárást, hogy pontosabban tudjuk mérni az egészségi állapotok hasznosságát, a betegek életminőségét és a betegség társadalmi terhét. Ezek az eredmények részben az orvosi döntéshozáshoz, részben az egészségpolitikai döntésekhez szükségesek. Ez indokolja az ilyen kutatások iránti egyre nagyobb nemzetközi érdeklődést, és ennek köszönhetően a kutatási eredményeink publikálásának lehetőségét rangos orvosi és közgazdaságtani folyóiratokban.

Bíráló 2. oldal: *„A mai biológiai és biohasonló terápiás beavatkozások, viszont már igen ambiciózusak és arra vállalkoznak, hogy a rokkantságot megakadályozzák és a folyamat progresszióját megállítsák. A jelölt viszont arról nem tesz említést, hogy ezekkel az új terápiákkal kapcsolatban sokan aggodalmakat fogalmaznak meg a mellékhatásokat illetően, sőt a biohasonló molekulák csupán egyetlen indikációra vonatkozóan végeznek hatásossági vizsgálatot, ami fokozhatja a nem kívánt mellékhatásokat, különösen a nagy molekulasúlyú gyógyszereknél, mint amilyenek a TNF-alfa gátlók."*

Válasz: Az értekezésben az immunmediált inflammatórikus betegségek közé tartozó rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (AP) és psoriasis biológiai terápiájának klinikai hatásosságával és biztonságosságával foglalkozom.

A technológiaelemzés során olyan szereket vizsgálunk, amelyeket az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicinal Agency, EMA) már gyógyszerként regisztrált. Az EMA a gyártásminőséget, a klinikai hatásosságot és a biztonságosságot vizsgálja, és amennyiben ezek megfelelőek, akkor engedélyezi gyógyszerként való alkalmazásukat. Ennek megfelelően nem az egyes gyógyszerek biztonságosságának értékelésével, hanem több szer esetén a biztonságosság összehasonlításával foglalkozunk. A biológiai szerek klinikai hatásosságának és biztonságosságát metaanalízis alkalmazásával elemeztük. Eredményeink, összhangban más szerzők eredményeivel, azt mutatják, hogy a vizsgált biológiai szerek vizsgált indikációiban a biztonságossági végpontok nem különböznek szignifikánsan.

Az általunk vizsgált biohasonló szer (biohasonló-infliximab) és az originátor klinikai hatásosságát és biztonságosságát RCT vizsgálatok alapján hasonlították össze RA és spondylitis ankylopoetica (PLANETRA és PLANETAS vizsgálatok) indikációkban (Park 2013; Yoo 2013). A szert az EMA 2013-ban, az amerikai Élelmiszer- és Gyógyszerfelügyeleti Hatóság

(US Food and Drug Administration, FDA) pedig 2016-ban az indikáció-kiterjesztés módszertanát alkalmazva regisztrálta az originátor szer valamennyi indikációjában (rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, felnőttkori Crohn-betegség, gyermekkori Crohn-betegség, colitis ulcerosa, gyermekkori colitis ulcerosa, psoriasis). Ebben a betegségcsoportban az azóta regisztrált más biohasonlók regisztrációja is ezen a módon történt. A biohasonlók fokozottabb biztonsági kockázatára utaló adatokat nem közöl a szakirodalom, saját metaanalíziseink (Baji(a) 2014; Baji(b) 2014) sem mutatnak szignifikáns különbséget a biohasonló és az originátor termék biztonságossága között. A biohasonlók alkalmazása, helyük a terápiás szekvenciákban, valamint az ezzel kapcsolatos szabályozás és ösztönzők szerepe a szakirodalomban széles körben tárgyalt kérdések közé tartoznak. (Dörner 2016; Baji 2015; Baji 2016). Fel kell hívnom a figyelmet arra is, hogy a metaanalízisek és az egészségügyi közgazdaságtan eredményei a terápiás döntések inputjainak csak egy részét képezik. A döntést sok más tényező figyelembevételével a szakma képviselői, az egészségpolitika és a finanszírozó hozzák meg.

II. Részletes vélemény:

Helyesírási, mondattani hibák

Köszönöm, hogy a Bíráló igen alaposan átnézte a dolgozatot és, hogy felhívta a figyelmemet a betűhibákra, elírásokra és több helyen a magyartalan mondatszerkesztésre.

III. Tartalmi észrevételek és kérdések

Bíráló 7. oldal: *„Az értekezés címe félrevezető, mert valójában nem foglalkozik a betegségek egészségügyi vagy terápiás vonatkozásaival, hanem csupán közgazdasági szempontból elemzi azokat. Ezért, szerintem az értekezés a tartalomnak megfelelő helyes címe a következő volna: „Egészségügyi-közgazdaságtani és technológiaelemzések, krónikus immunológiai betegek mintáin”. Ez pontosan kifejezésre juttatná, hogy az orvostudomány csak mellékszereplő az egész MTA doktori értekezésben, amely valójában közgazdaságtani témában íródott, és nem az orvosi osztályra tartozna.”*

Válasz: Egyetértek, az értekezésnek lehetett volna a Bíráló által felvetett címe is. Vizsgálataink jelentős részben a betegek beszámolóin alapuló betegségmércék, életminőség kimenetekre

fókuszálnak, ezek mentén történik a gyógyszer-regisztráció és a terápiás döntéshozatal az orvosi gyakorlatban. Értekezésem másik jelentős területe a betegségekkel összefüggő költségekkel, egyéni és társadalmi terhekkel, finanszírozói döntést elősegítő kutatásokkal foglalkozik. Azt, hogy ezek a témák mára az orvostudomány részévé váltak jól példázza, hogy orvosszakmai irányelvek is kitérnek ezekre a szempontokra. A rheumatoid arthritis kezeléséről szóló európai klinikai irányelv 3 fő elvet fogalmaz meg (Smolen 2014). Az első fő elv, hogy az RA betegek kezelése a beteg és a kezelőorvos közötti megosztott döntéshozatal (shared decision making) alapján kell, hogy történjen. Ezt segítik a betegek perspektíváját tükröző életminőség kimenetek elemzésére irányuló vizsgálataink. A második az RA betegek szakorvosi gondozásával foglalkozik. A harmadik fő elv pedig azt szögezi le, hogy az RA betegség egyéni, társadalmi és egészségügyi költségei magasak, amelyeket mind figyelembe kell vennie a kezelést végző reumatológusnak. Az irányelv a részletes terápiás ajánlásokkal csak ezt követően foglalkozik.

Kutatásaink orvostudományi elfogadottságát igazolja az is, hogy közleményeink nagyrészt orvosi, kisebb részben közgazdaságtani folyóiratokban jelennek meg. Ez a kutatási terület egyszerre orvostudomány, egészségügy és közgazdaságtan, ami egyre nagyobb hatással bír a mindennapi orvosi gyakorlatra. Az MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya ezen belül az illetékes Doktori Bizottság értekezésemet az orvosi tudományok közé sorolta.

A további bírálatokra a következőkben a számozásnak megfelelően adok választ.

1. *„A 24. oldalon „forest plot" ábrára történő hivatkozást találunk. Maga a „forest plot" itt nincs megmagyarázva, az ábra pedig az 54. oldalon van, vajon miért?"*

Válasz: A „forest plot" módszertan és ábra a 24-25. oldalon kerül ismertetésre, hosszabb módszertani leírást terjedelmi okok miatt nem tudtam adni. A 2. ábra valóban nagyon messze van a módszertani leírástól. Terjedelmi okok miatt nem szerepel az ábra két alkalommal.

2. *„A rheumatoid artritis (RA) esetében három vizsgálatról számol be, de a táblázatban és a szövegben is két vizsgálat szerepel 2004-ben és 2009-2010-ben. Hol vannak a harmadik vizsgálat adatai?"*

Válasz: A rheumatoid arthritis (RA) vizsgálataink leírása a 4.2.1 fejezetben található, a 44. oldalon. Ezek közül kettő kérdőíves felmérés volt, az elsőt 2004-ben és a másodikat pedig 2009-2010-ben végeztük. Ezeknek a kutatásoknak az eredménye került összefoglalásra a 6.2 fejezetben (1-3. táblázatok), a 6.2.1. fejezetben a 65-83. oldalon, „Rheumatoid arthritis: biológiai terápia nélküli (2004) és biológiai terápiát kezdő betegek keresztmetszeti vizsgálata (2009-2010)" fejezet címmel.

A harmadik vizsgálat a biológiai terápiák adherenciájával foglalkozó szisztematikus áttekintés, amely az első ilyen tanulmány a nemzetközi szakirodalomban, amelynek az összefoglalása a 79. oldalon található a 6.2.1.1.12. fejezetben, „A biológiai terápiák adherenciája; compliance és perzisztencia" címmel. Ez a vizsgálat a fejezetszámozás során nem megfelelően került jelölésre, helyesebb lett volna, ha ez a fejezet a 6.2.2. fejezetszámot kapta volna, mivel a jelenlegi (6.2.1.1.12.) fejezetszámmal nehezen azonosítható, hogy ez a 3. kutatás eredménye.

3. *„Az értekezésben vizsgált négy betegség típus leírása kapcsán (38-42.o.) a betegségek kórokairól, a betegség stádiumairól epidemiológiájáról egyetlen szó sem esik, így nagy hiányérzete támad az olvasónak arra vonatkozóan, hogy miért is várható jobb terápiás hatás a biológiai, vagy biohasonló szerek alkalmazásától? Itt kellett volna ismertetni a hagyományos és az új terápiás protokollokat is és a terápiás célpontokat."*

Válasz: A rheumatoid arthritis hazai prevalenciájával kapcsolatos becslésünket, háziorvosi körzetek, a járóbetegellátás és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának elemzése eredményeként hazánkban elsőként közöltük 2002-ben (Lepp-Gazdag 2002). Epidemiológiai adatokat más publikációnkban is közöltünk (Péntek (a) 2014; Rencz 2015; Gulácsi 2016), terjedelmi okok miatt ezek nem kerültek részletes bemutatásra.

A biológiai és a biohasonló szerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát RCT vizsgálatok segítségével bizonyították. Ezeket az eredményeket metaanalízis alkalmazásával elemeztük, amely módszer független a megbetegedés kórokaitól és epidemiológiájától. A terápiás célpontokat az értekezés alapjául szolgáló publikációkban vizsgáltuk. Ezek részben biztonságossági és klinikai végpontok, ilyenek például az ACR20, ACR50, ACR70, (ACR – American College of Rheumatology), DAS28, DAS44, (DAS – Disease Activity Score), HAQ (Health Assessment Questionnaire) és az RAQoL (Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire) az RA esetén, a BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) és a PSAQoL (Psoriatic Arthritis Quality of Life) az arthritis psoriatica esetén. A terápiás célpontok közé tartoznak a különböző általános életminőség mércék, a VAS (vizuális analóg

skála) és az EQ-5D (EuroQol five dimensions questionnaire). Ezek a 3.3 fejezetben részletesen bemutatásra kerültek.

4. „*Az RA, az arthritis psoriatica (AP), a systemás sclerosisban (SSC) és psoriásisban szenvedő betegek kérdőíves felméréseinek adatait a 2. táblázatban foglalták össze. ezzel kapcsolatban az alábbi kérdések merültek fel.*
4.1. *a 2004-es és 2009-2010-es RA csoportok között jelentős különbséget talált statisztikailag az állapotuk az utóbbi csoportnak sokkal rosszabb volt, mi volt ennek az oka, holott a korábbi kezelésük megegyezett és még nem kaptak biológiai terápiát? Ugyanakkor a költségeket sem tünteti fel, miért nem álltak ezek rendelkezésre? Mi történt a biológiai terápia után, történt utánkövetés?*
4.2. *Az AP csoportban miért szerepel együtt a biológiai terápiában részesülő és nem részsülő csoport?*
4.3. *Az SSc és psoriasisos betegeknél a terápia szempontjából mennyiben adekvát az a megjelölés, hogy „egyetemi centrumban megjelenő" betegek, hiszen a későbbiekben kiderül, hogy itt is meg lehetett különböztetni nem kezelt, hagyományosan kezelt és biológiai terápiában részesülő betegeket.*
4.4. A 2. gigatáblázatban szereplő adatoknál hogyan lehetséges az, hogy bőrtünet csak az SSc betegeknél volt értékelhető, psoriásisban „nem alkalmazható" azaz NA jelölést kapott.
4.5. *A táblázatban szereplő jelölések értelmezése is hiányos. A számadatok mellett van eset, hogy az adat helyén nincs semmi, máskor egy vízszintes vonal szerepel, majd 0 és NA szerepel. Ezek közül csak az NA kap magyarázatot, de a többi jelzés, illetve jelnélküliség nem értelmezhető. Azt sem értem, hogy RA és AP esetén az ízületek állapotára vonatkozó adatok miért hiányoznak (NA), pedig ezek a betegség vezető tünetei. Mindezek alapján sajnos a másfél oldalt kitevő 2. táblázat összeállítása szerintem alkalmatlan arra, hogy a saját vizsgálatokat érdemben bemutassa. Több kisebb táblázat, magyarázatokkal ellátva szerencsésebb lett volna."*

Válasz:

4.1 A 2004-es és az 2009/2010-es kérdőíves felmérésünk eltérő céllal készült és ennek megfelelően eltérő beválogatási kritériumokat alkalmaztunk, ez az oka két betegcsoport közti különbségnek. A 2004-es felmérésünk célja a reumatológiai centrumokban egymást követően megjelenő általános RA betegpopuláció felmérése volt. Ezzel szemben a második, 2009-2010-es vizsgálatunkban kifejezetten az első biológiai terápiát kezdő betegek jellemzőit vizsgáltuk. Ennek megfelelően a 2004-es felmérésbe belekerülhettek olyan betegek is, akik szintetikus betegségmódosító gyógyszer mellett jó állapotban voltak (alacsony betegség-aktivitás vagy remisszió). Így kaptunk ugyanis adatokat a betegség különböző stádiumaiban levő betegek terápiás, életminőség és egészségügyi igénybevételi jellemzőiről (Péntek 2007). A második vizsgálatba viszont kizárólag azok a betegek kerültek beválogatásra, akik megfeleltek a biológiai terápia indítás szakmai és finanszírozói kritériumainak és magas volt betegség-

aktivitásuk megfelelő szintetikus gyógyszeres terápia hatástalansága vagy azok intoleranciája miatt (Péntek 2011). A két populáció átlagos betegség-aktivitása eltér ugyan, de igen magas a 2004-es felmérésben is, ami arra utal, hogy már akkor is jelentős számban fordultak meg rutinszerűen olyan RA betegek a centrumokban, akiknél indokolt lett volna a biológiai terápiára váltás, de finanszírozás hiányában erre nem volt lehetőség.

A 2004-es kutatás keresztmetszeti felmérés volt. Ennek a biológiai korszak előtti csoportnak a követése nagyon jó lett volna, de erre kapacitásunk nem volt. Ekkor a jelenlegi Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék elődje, hasonló nevű munkacsoportként működött az egyetemen, 1 fő főállású oktatóval és PhD hallgatókkal.

A 2009-2010-es kutatásban utánkövetést végeztünk. Az egészségügyi erőforrás-felhasználás felmérése és a betegséghez-kapcsolódó költségek elemzése nem szerepelt a célok között. Ebben a kutatásban többek között azt vizsgáltuk, hogy milyenek a betegek jövőbeni életminőség-várakozásai (Péntek(b) 2014), terjedelmi okok miatt ezeket az eredményeket az értekezésben nem tárgyalom.

4.2 Egyetértek a Bírálóval, a biológiai terápiában részesülő és nem részesülő csoportot célszerű külön-külön is bemutatni. Az arthritis psoriatica (AP) betegségteher kutatás során meghatároztuk egy AP beteg éves átlagos betegségköltségét. A 2007-2008-ban végzett kutatás esetén (értekezés 89. oldal) a biológiai terápiában részesülő 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 (Brodszky 2009) 3. táblázatában. Elemeztük a biológiai terápiát nem kapó AP populációt is, hogy eredményeinket összehasonlítsuk a kutatásunk idején a szakirodalomban található egyetlen európai közléssel, egy németországi költségvizsgálattal (Huscher 2006), illetve hazai RA vizsgálatunk eredményeivel. Egyikben sem volt biológiai terápiában részesülő beteg és mivel a biológiai terápiák nagyon hatásosak és nagyon költségesek, ezért ebben az esetben csak a nem-biológiai populációk hasonlíthatók össze.

4.3 A szisztémás szklerózis és psoriasis kutatások egyetemi centrumban megjelenő betegek beválogatásával történtek, függetlenül attól, hogy – psoriasis esetén – biológiai vagy nem biológiai terápiában részesültek. A megjelölés tehát adekvát, és egyúttal rávilágít arra is, hogy

az eredmények elsődlegesen az ezeken az ellátóhelyeken megjelenő betegpopulációkra érvényesek (Minier 2010; Balogh 2014).

4.4 A bőrtünetek súlyosságát psoriasisban a PASI (Psoriasis Area and Severity Index) mutatóval mértük, amely a táblázatban feltüntetésre került, az átlag 8, szórás 10. A Módosított Rodnan Skin Score (MRSS) az SSc-ben használatos, ezt a mércét a psoriasisban nem használják, ezért került ide a nem alkalmazható (NA) jelölés.

4.5 A táblázatban az „NA" amint az a táblázat alján is feltüntetésre került, azt jelenti, hogy az adott mérce az adott betegségben nem alkalmazható. A „-„ jel azt mutatja, hogy az adott mérce az adott betegségben alkalmazható lenne, de a mércét az adott kutatásban nem alkalmaztuk.

A táblázatban egy helyen vannak üres rubrikák, a „Disease Severity Scale" sorban, itt szerkesztési hiba történt, hiszen az erre vonatkozó adatok a következő sorokban vannak.

5. *„RA-ban, AP-ben, és SPA-ban végzett az életminőségre vonatkozó szisztémás metaanalízis során megállapították, hogy a különböző biológiai és biohasonló szerek hatékonysága között nincs különbség, ennek milyen anyagi vonzata lehet a terápiás protokollok kialakításában?"*

Válasz: Az AP (arthritis psoriatica) és SPA (spondylitis ankylopoetica) esetén elvégeztük az ezekben az indikációkban rendelkezésre álló biológiai és biohasonló szerek összehasonlítását metaanalízis segítségével (Baji(a) 2014; Baji(b) 2014), amely során az egyes szerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát hasonlítottuk össze a rendelkezésre álló RCT-k alapján. Szignifikáns eltérést az összehasonlítás során nem találtunk. Tehát közgazdasági szempontból nézve, mivel a hatás nem tér el szignifikánsan, a kedvezőbb költségű szert célszerű alkalmazni. Ez az eredmény az orvosi és finanszírozási döntéshozás egyik inputja, azonban a biohasonlók helyét és szerepét a terápiás szekvenciában az orvosszakma, egészségpolitika és a finanszírozó döntései határozzák meg.

6. *„Az SSc csoport felmérése tűnik számomra leginkább egységesnek a dolgozat céljait illetően. Közel homogén beteganyagban csak 80 eset szerepel, 90% nő, 2,41MF/ év/fő. Ebben a fejezetben található az RA es AP betegek összehasonlítása (6.2.3.1.1). Mi a célja a szerzőnek ezzel, mert számomra nem derült ki az összefüggés."*

Válasz: Ezzel az összehasonlítással azt vizsgáltuk, hogy van-e olyan tényező vagy mérce, amely ezekben az immunológiai kórképekben egyaránt meghatározza a betegségköltséget. Ha van ilyen, mint az RA és az AP esetén, akkor az egyik megbetegedés vizsgálatával szerzett eredmények adaptálhatók a másik betegség esetén is. A betegségköltség területén RA-ban mára kiterjedt szakirodalom áll rendelkezésre és saját kutatásból hazai adatokkal is rendelkezünk. Ha sokkal kisebb mértékben is, de az AP területén is rendelkezésre áll szakirodalom. Európában másodikként végeztünk AP betegségteher vizsgálatot. Az SSc terén viszont nagyon kevés a publikáció. Elsőként vizsgáltuk Európában az SSc megbetegedés közvetlen és közvetett költségeit.

A meghatározó költségtényezők elemzése során azt tapasztaltuk, hogy SSc-ben a betegségaktivitás szignifikánsan meghatározza mind a közvetett, mind a közvetlen költséget. Ez eltér az RA-tól és az AP-től is. RA-ban nem a betegség-aktivitás, hanem a funkcionális állapot (HAQ - Health Assessment Questionnaire) függ szorosan össze a költségekkel (biológiai terápia nélküli betegek esetén), AP-ban pedig a betegség altípusa (szimmetrikus polyarticularis, arthritis mutilans) és kevésbé erősen a funkcionális állapot (HAQ) határozza meg a betegség-költségeket. Ezzel szemben SSc-ben a betegség-súlyosság, rokkantság, DSS (Disease Severity Scale), S-HAQ (Scleroderma Health Assessment Questionnaire) HAQ (Health Assessment Questionnaire) mércékkel mérve, és a betegek egészségi állapotuktól alkotott véleménye (VAS-sal mérve) esetén csak a közvetlen költségek között mutatható ki szignifikáns korreláció. A perifériás vaszkuláris tünetek súlyossága és a közvetett költségek között pedig szignifikáns a korreláció. Ennek alapján megállapítható, hogy az RA és AP vizsgálatával szerzett eredmények valószínűleg nem használhatók az SSc-ben, ezen a területen külön vizsgálatokat kell végezni.

7. *„A psoriásisban szenvedők csoportja 200 fő, de zavaró, hogy ezen belül külön tárgyal egy 57 fős AP-s csoportot, holott ilyen vizsgálati csoportja korábbról is van. Miért nem azzal együtt tárgyalja? Ebben a csoportban 103-an kaptak biológiai terápiát, milyen indokok alapján döntöttek ezt el? Vajon a kérdőíves felmérés ebben segített?”*

Válasz: A két kutatás, az AP (2007-2008) és a psoriasis (2012-2013) eltérő céllal és módszertannal készült, a betegpopulációk is eltérnek. Az AP esetén a költségszámítás a reumatológiai tünetekkel összefüggő költségekre vonatkozott, míg a psoriasis kutatásban az AP-s betegek esetén is csak a bőrtünetekkel összefüggő költségeket vizsgáltuk. Ez a módszertani akadálya a 2 csoport együttes tárgyalásának.

Az AP kutatás célja az általános (EQ-5D) és a betegség-specifikus életminőséget, (PsAQoL, Psoriatic Arthritis Quality of Life) és funkcionális állapotot, HAQ (Health Assessment Questionnaire) leíró mércék kapcsolatának vizsgálata volt. Vizsgáltuk azt is, hogy az RA-ban alkalmazott betegség-aktivitás (DAS28) és funkcionális állapot (HAQ) mércék hogyan alkalmazhatók az AP területén.

A psoriasis vizsgálatba olyan középsúlyos vagy súlyos psoriasisos betegeket válogattunk be, akinél a (PASI)>10 és a (DLQI)>10 (Dermatology Life Quality Index) vagy tradicionális szisztémás terápiában, vagy biológiai szisztémás terápiában részesültek. Elemeztük az EQ-5D, DLQI és a PASI mércék közötti összefüggéseket és megkíséreltük azonosítani az általános életminőséget (EQ-5D és EQ VAS) magyarázó legfontosabb klinikai változókat.

Azaz, a kulcsfontosságú mércék közül a PsAQoL mércét AP, a DLQI mércét pedig a psoriasis felmérésben használtuk A psoriasis vizsgálat AP alcsoportját ezért a psoriasis vizsgálat részeként lehet tárgyalni, mert módszertanilag annak része (6.2.4. fejezet).

Biológiai terápiára a betegek a kezelőorvosoknak a hatályos szakmai és finanszírozói protokoll alapján hozott döntései alapján kerültek, ezért arra, hogy a biológiai terápiáról milyen indokok alapján döntöttek, a kérdőívünkben nem tértünk ki.

Az AP alcsoport elemzés jelentőségét (Rencz 2014) az adja, hogy ebben a csoportban a betegek életminősége szignifikánsan rosszabb az AP nélküli középsúlyos és súlyos psoriasis betegékénél. Orvosi és közgazdaságtani szempontok is indokolják az 57 beteg külön elemzését. Mivel a biológiai terápia a bőr és az ízületi tünetek gyógyításában is bizonyítottan hatásos, ezért a kezeléssel elérhető javulást együttesen célszerű mérni. Ebben az esetben a terápiával nagyobb egészségnyereség érhető el, mintha a javulást csak a bőr, illetve csak az ízületi tünetek esetén vennénk figyelembe. A költséghatékonyság ebben az esetben sokkal kedvezőbb, ez pedig pozitív hatással lehet a finanszírozási döntésekre. Súlyos psoriasis mellett előforduló AP költségeit vizsgáló kutatást korábban mindössze egyet közöltek (Larsen 2013).

8. „*A10. táblázatban miért nincsenek feltüntetve a szignifikancia értékek, holott a szövegben erre történik hivatkozás? Miért csak az 57 AP-s beteg eseten vannak a szignifikanciák feltüntetve. Ennél a táblázatnál sem ismerteti a rövidítések jelentését, pedig minden A dolgozatban követelmény, hogy az ábrák es táblázatok önmagukban is értelmezhetők legyenek.”*

Válasz: A 10. táblázatban a különböző psoriasis alcsoportok, NST (nincs szisztémás kezelés), TST (tradicionális szisztémás kezelés), BST (biológiai szisztémás kezelés) vizsgált

jellemzőinek (PASI, DLQI, EQ-5D, EQ VAS és költségek) átlagait és szórásait közöljük (97. oldal). A 10. táblázat feletti szövegben található a következő mondat: „Jól látható, hogy a BST betegek betegség-aktivitása és életminősége a legjobb a vizsgált alcsoportokban (p\0.01).” Ebben a mondatban egy elütés történt, a „/” helyett a „<” jelet kellett volna feltüntetni, tehát a különbségek szignifikánsak.

A rövidítések ismertetése az 1.4 fejezetben a ’Rövidítések jegyzékében’ (15. oldal), valamint az előző, a 96. oldalon található, amelyet megismételtem a 11. táblázat alatt is a 98. oldalon. A Bíráló megjegyzésével egyetértek, ezt a 10. táblázat alatt is fel kellett volna tüntetni.

9. *„A fogalmazás es a rövidítések okozta értelmezési problémákra kitűnően rámutat a 100-dik oldalon található mondat idézem: „Kutatásunk talán legfontosabb eredménye, hogy az eddigi legtöbb, összesen sikerült tíz olyan változót sikerült azonosítani, amelyek az EQ-5D es DLQI lehetséges prediktorai es az EQ5D variancia 48,8%-at magyarázzák.”*

Válasz: A „sikerült” szó kétszer szerepel a mondatban, az első helyen valóban felesleges.

10.*”Az Iránban végzett felmérés semmilyen tekintetben nem illeszkedik szervesen az értekezés anyagához. Célszerű lett volna teljes egészében mellőzni.”*

Válasz: A Magyarországon használt kérdőívvel csaknem megegyező kérdőívvel 2013-ban egy iráni (Shiraz) bőrgyógyászati klinika betegeinek bevonásával kérdőíves vizsgálatot végeztünk (Moradi 2015). Egy iráni PhD hallgatóm végezte a felmérést. Kutatási kérdésünk az volt, hogy két ennyire különböző országban mennyire alkalmazható a módszertan és mennyire reprodukálhatók az eredmények. A vizsgálat igazolta, hogy eredményeink reprodukálhatók.

11. *„100. oldal. 3. bekezdés: lehetséges, hogy jelentős eredmény annak a bizonyítása statisztikai módszerekkel, hogy „azoknak a betegek szignifikánsan rosszabb az életminősége, akiknek a psoriasis bőrtünetei a ruhával nem fedett, látható bőrfelületen helyezkednek el”. Ez azonban banális igazság, mind orvosi szakmai, mind társadalomlélektani szempontból, abban az esetben is, ha mindezt az iráni felmérés eredményi is megerősítik. Kérdés, hogy az ilyen hétköznapi igazságok igazolásában mi tekinthető eredeti és magas szintű tudományos teljesítménynek?”*

Válasz: Kiindulási hipotézisünk első látásra valóban tekinthető egy banális igazságnak. Azonban a psoriasisban leggyakrabban alkalmazott betegségsúlyosság mérce, a Psoriasis Area and Severity Index (PASI), melyet gyakran használnak RCT-k elsődleges végpontjaként és a biológiai terápia indikációjaként is az orvosi gyakorlatban, nem veszi figyelembe, hogy látható, vagy nem látható helyeken jelentkeznek a bőrtünetek. A PASI egyformának mutatja két olyan beteg egészségi állapotát, akiknek azonos arányban érinti egy adott testfelületét a bőrtünet, de az egyiknek a szokványos ruházattal fedett területen, a másiknak az öltözékből kilátszó területen jelentkezik. A két beteg életminőségében azonban jelentős különbség lehet, mely eredményeink alapján nagymértékben a tünetek lokalizációjától függ. Ahhoz, hogy a betegek számára a legmegfelelőbb klinikai döntések szülessenek, nem elegendő a PASI pontszámot meghatározni, hanem az életminőség mércék alkalmazása is szükséges. A bőrtünetek különféle elhelyezkedése eltérő terápiákat tehet indokolttá olyan betegeknél, akiknek PASI pontszáma azonos, azonban a bőrtüneteik eltérő testtájakon jelentkeznek. Kutatásunkban elsőként mértük meg és szignifikánsan rosszabbnak találtuk az EQ-5D általános életminőség mérce segítségével a látható helyen lévő bőrtünetekkel rendelkező psoriasis betegek életminőségét. Eredményeink új tudományos bizonyítékok, amelyek alátámasztják, hogy a bőrtünetek lokalizációját is szükséges figyelembe venni a terápiás döntéshozatal során, a lehető legnagyobb egészségnyereség elérése érdekében.

12. *„A szerző több helyen (a többi között pl. a 105. oldal 2. bekezdésében) elismeri, hogy az általa vizsgált mintákban alacsonyak a betegszámok. Kérdés, hogy egy MTA doktori értekezés szakmai tudományos szintjét nagyságrendileg milyen minta-elemszámokkal lehet elérni. Ezt a bírálat szempontjai között is meg kellene fontolni. pl. Rheumatoid arthritis – 255 beteg 2004-ben, és 116 beteg 2009-10-ben (65. oldal),Arthritis psoriatica – 183 beteg (84. oldal),Szisztémás sclerosis – 80 beteg (91. oldal),Psoriasis – 200 beteg (96. oldal).”*

Válasz: A mintaelemszám, amint erre a Bíráló felhívja a figyelmet, a statisztikai tesztek erejét, az eredmények általánosíthatóságát érintő fontos kérdés. A megfelelő elemszám nagyon sok mindentől függ, a bevonható betegek számától, a várható különbségek nagyságától és olyan tényezőktől is, hogy például az adott területen az adott közlemény az első vagy az elsők között van, vagy a sokadik a sorban. A mintaelemszám sok esetben jelentheti egy kutatás limitációját.

Alapvető, hogy a célkitűzésnek megfeleljen a módszertan, az esetszám és az eredmények alapján az adott következtetést korrekten le lehessen vonni. Mindezek az értekezésben szereplő kutatások esetén teljesülnek. Közöltünk eredményeket lokalizált scleroderma és szisztémás

sclerosis betegséggel élők (ritka betegségek) életminőségéről és betegségterhéről, ahol az elemszám 38 fő volt (Péntek 2014; Péntek 2015), és van közleményünk, amely esetén a kutatás kérdőívét >15 000-en töltötték ki és az értékelhető válaszok száma volt 9407 volt (Péntek 2013).

Az általunk elvégzett vizsgálatok nagy része descriptív jellegű, és többnyire elsők között vagy elsőként írjuk le egy betegpopuláció meghatározott jellemzőit (költség, életminőség). Abban az esetben, ha nem állnak rendelkezésre információk egy populációról, a kis esetszámú vizsgálatok is hasznosak. Tágabb konfidencia intervallummal ugyan, de ismereteink bővülnek a vizsgált populációról és az eredmények további hipotézisek felállítását is elősegítik.

13. *„Módszertanilag általában nincs rögzített eljárás arra nézve, hogy a különböző naptári évekre vonatkoztatott magyar Forint összegek összehasonlításának mi képezi az alapját, illetve ezek a mindenkori nyers forint összegek voltak, vagy valamilyen pénzügyi korrekciós tényezőt is alkalmazott a szerző. Csak kivételesen fordul elő eseti korrekció, pl. a 107. oldal 2. bekezdés 3-4 sorában, ahol a szerző a 2004-es pénzügyi adatokat 2007-es költségen számolja."*

Válasz: A publikációkban feltüntetett naptári évben érvényes árakon történt a költségszámítás, pénzügyi korrekciót ritkán végeztünk, mivel ez nem tartozott kutatási céljaink közé. 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.

14. *„Máshol a szerző egyszerűen csak kijelenti, hogy a hazai döntéshozásra az Egyesült Királyság eredményei vannak a legnagyobb hatással. Adós marad viszont annak magyarázatával, hogy ennek hátterében milyen okok állhatnak. Egy ilyen fajsúlyos megállapításhoz valamilyen magyarázatot kellett volna fűzni."*

Válasz: Az Egyesült Királyságban található NICE (National Institute for Health and Care Excellence) teszi közzé az egészségügyi technológiaelemzés területén hozzáférhető irodalom igen jelentős részét. Ezek az anyagok szakmailag magas színvonalat képviselnek és mivel angol nyelvűek, így könnyen hozzáférhetők. A döntés-előkészítés során nem csak hazánkban, hanem más országokban is mérvadók a NICE eredményei (Gulácsi 2014). Lényeges az is, hogy

hazánkban az EQ-5Df esetén az Egyesült Királyság hasznosság súlyaithasználjuk, mivel hazai hasznossági értékek nem állnak rendelkezésre. A technológiaelemzés eredményeinek áthelyezhetőségét tárgyaló egyik közleményünk is azt bizonyítja, hogy a NICE anyagok használata szakmailag megalapozott és javasolható (Gulácsi 2014).

Tekintsük a következő példát. Szisztematikus folyóirat-keresést és elemzést végeztünk az általunk vizsgált hat immunmediált inflammatórikus betegségben, a szakirodalomban angol nyelven publikált költséghasznossági eredményeket elemeztük (Péntek (c) 2014; Bordszky (a) 2014; Brodszky (b) 2014; Péntek (d) 2014; Baji 2014; Gulácsi 2014). Összesen 85 költséghasznosság közlemény volt fellelhető a hat indikációban. Ezeknek majdnem fele az Egyesült Királyságban készült (n = 37, 44 %). A többi publikáció 12 más országból származott, jelentős a módszertani heterogenitás, ezért ezeknek az eredményeknek az áthelyezhetősége korlátozott. A közlemények közül egy származott régiónkból, ez saját publikációnk az RA területén, amely az értekezésben is említésre került (Brodszky 2010). Emiatt az eredményeket más országoktól kell átvennünk, az áthelyezhetőség szakmai szabályainak megfelelően, költséghatékony módon. Ezeknek az elvárásoknak jelenleg egyetlen központ, a NICE eredményei felelnek meg.

15. *Új eredmények között talán nem kellene alapvető felfedezésnek tekinteni, hogy „az RA betegek életminősége az azonos korú általános magyarországi lakossághoz hasonlítva, mindegyik korcsoportban szignifikánsan rosszabb…" Nem szorul bizonyításra az a triviális igazság, miszerint a beteg ember életminősége rosszabb, mint a nem betegé.*

Válasz: Egyetértek a Bírálóval, az RA betegekkel foglalkozó klinikusok számára nyilvánvaló volt korábban is, hogy a duzzadt ízületekkel, tartós fájdalommal élő RA betegek állapota rosszabb a kortársaikénál. Azonban nem álltak rendelkezésre a betegek perspektíváját tükröző, validált életminőség kérdőívekkel felvett adatok, és így nem voltak számszerűsíthető eredmények a betegségteher, illetve a terápiáktól várható egészségnyereség becsléséhez. Ezért új tudományos bizonyítéknak tekinthető, hogy 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. Továbbá igazoltuk, hogy az RA okozta egészségveszteség, más korábban már súlyos betegségként nyilvántartott betegségekhez képest is jelentős. Eredményeink, összhangban a szakirodalommal, azt mutatják, hogy a betegek életminősége nemcsak a betegségüktől és annak stádiumától függ, hanem a terápia eredményességétől is. Nem szükségszerű tehát, hogy a

betegek életminősége szignifikánsan rosszabb legyen, mint a korban és nemben illesztett általános populációé. Az életminőség vizsgálatok egyaránt szükségesek az egyes betegségekben az egészségi állapotok hasznosságának (fontosságának, preferáltságának), a betegség progressziójának és a terápia hatásának méréséhez és ez szükséges a költség-hasznosság kalkulálásához. Ennek is köszönhetően, az életminőséggel foglalkozó elemzéseknek száma a nemzetközi szakirodalomban jelentősen növekszik, ez a tendencia régiónkban is jól megfigyelhető (Rencz 2016).

Budapest, 2016.12.05.

Gulácsi László

Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék

Budapesti Corvinus Egyetem

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

Baji P, Péntek M, Czirják L, Szekanecz Z, Nagy G, **Gulácsi L**, Brodszky V. (a) 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: 1,774

Baji P, Péntek M, Szánto S, Géher P, **Gulácsi L**, Balogh O, Brodszky V. (b) 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: 1,774

Baji P, (c) (szerk.) Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of adult Crohn's Disease Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 2014. ISBN: 978-963-503-558-8

Baji P, **Gulácsi L**, Lovász BA, Golovics PA, Brodszky V, Péntek M, Rencz F, Lakatos PL, Treatment preferences of originator vs. biosimilar drugs in Crohn's disease; discrete choice experiment among gastroenterologists, Scandinavian Journal of Gastroenterology 2016, 51,1, 22-27. IF (2015): 2,199

Baji P, **Gulácsi L**, Golovics PA, Lovász BD, Péntek M, Brodszky V, Rencz F, Lakatos PL, Perceived risks contra benefits of using biosimilar drugs in ulcerative colitis; discrete choice experiment among gastroenterologists, Value in Health Regional Issues, 2016. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.vhri.2016.07.004

Brodszky 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

Brodszky V, Pentek M, Balint 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

Brodszky V, **Gulácsi L**, 3. fejezet Tudományos bizonyítékok szerepe az egészség-gazdaságtani elemzésekben 63-93, in: Gulácsi L, Egészség-gazdaságtan és technológiaelemzés, Medicina Könyvkiadó ZRT, Budapest, 2012.

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, R1-5. IF: 1,699

Brodszky V, (a) (szerk.) 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, 2014. ISBN:978-963-503-574-8

Brodszky V, (b) Systematic review and analysis of evidences on effectiveness and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Psoriasis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 2014. ISBN: 978-963-503-562-5

Dörner T, Strand V, Cornes P, Gonçalves J, **Gulácsi L**, Kay J, Kvien TK, Smolen J, Tanaka Y, Burmester GR. The changing landscape of biosimilars in rheumatology, Annals of the Rheumatic Diseases the EULAR Journal, 2016, 75,6, 974-82. IF (2015): 12,384

Gulácsi L, Rencz F, Poór Gy, Szekanecz Z, Brodszky V, Baji P, Péntek M. Patients' access to biological therapy in chronic inflammatory conditions; per capita GDP does not explain the inter-country differences, Annals of the Rheumatic Diseases the EULAR Journal, 2016, 75,5, 942-3. IF (2015): 12,384

Gulácsi L, Rencz F, Péntek M, Brodszky V, Lopert R, Hever NV, 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, 27-34. IF: 1,774

Gulácsi L, Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of adult Ulcerative Colitis, Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 2014. ISBN: 978-963-503-557-1

Huscher D, Merkesdal S, Thiele K, Zeidler H, Schneider M, Zink A, German Collaborative Arthritis, C.: Cost of illness in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus in Germany. Ann Rheum Dis. 2006, 65, 1175-83.

Koncz T, Pentek M, Brodszky V, Érsek K, Orlevska E, **Gulacsi L**, Adherence to biologic DMARD therapies in Rheumatoid Arthritis, Expert Opin Biol Ther. 2010, 10,9, 1367-78. IF: 3,279

Larsen CG, Andersen PH, Lorentzen H, Zachariae C, Huldt-Nystrom T, Dotterud LK, Lindkvist R M, Qvitzau S. Clinical and economic impact of etanercept in real-life: a prospective, non-interventional study of etanercept in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis in private dermatologist settings (ESTHER). Eur J Dermatol. 2013, 23, 774-81.

Lepp-Gazdag A, **Gulácsi L**, Brandtmüller Á, Dávid T. A rheumatoid arthritis megbetegedés és az ellátás jellemzői Magyarországon. Egészségügyi Gazdasági Szemle. 2002, 40, 645-57.

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. IF: 0,931

Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda,P, ,Mikazane H, Gutierrez-Urena S, Lim M, LeeYA, Lee SJ, Kim H, Yoo DH, Braun J. A randomised, doubleblind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. Ann. Rheum. Dis. 2013, 72,10, 1605–1612.

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

Péntek M, Rojkovich B, Czirják L, Géher P, Keszthelyi P, Kovács A, Kovács L, Náfrádi L, Szanyó F, Szekanecz Z, Tamási L, Tóth EÁ, Ujfalussy I, Varjú T, **Gulácsi L**, Biologikumok Alkalmazása Rheumatoid Arthritisben – Terápiafelmérés (BARAT vizsgálat): biológiai terápiát kezdő betegek klinikai jellemzői és egészségügyi szolgáltatások igénybevételének jellemzői, Immunológiai Szemle 2011, 3,4, 36-48.

Péntek M, Poór G, Wiland P, Olejarova M, Brzosko M, Codreanu C, Brodszky N, **Gulácsi L**. (a) 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

Péntek M, **Gulácsi L**, Rojkovich B, Brodszky V, van Exel J, Brouwer WBF, (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: 1,774

Péntek M, (c) (szerk.) Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of rheumatoid arthritis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 2014. ISBN: 978-963-503-575-5.

Péntek M (d), Systematic review and analysis of evidences on clinical efficacy and cost-effectiveness of biological drugs for the treatment of Ankylosing Spondylitis. Budapest: Budapesti Corvinus Egyetem Egészségügyi Közgazdaságtan Tanszék, 2014. ISBN: 978-963-503-561-8

Péntek M, Czirják L, Pfliegler Gy, Boncz I, Melegh B, Molnár MJ, Kosztolányi Gy, Baji P, Brodszky V, Pogány G, **Gulácsi L**, Lokalizált scleroderma és szisztémás sclerosis betegséggel élők életminősége és betegségterhe – a BURQOL-RD európai felmérés magyarországi eredményei, Immunológiai Szemle, 2015, 7, 4, 4-12.

Péntek M, Brodszky V, Gulácsi L, Hajdú O, van Exel J, Brouwer W, **Gulácsi L**. Subjective expectations regarding length and health-related quality of life in Hungary: results from an empirical investigation. Health Expect. 2014, 17,5, 696-709. IF: 3,410

Pubmed Search: "Meta-Analysis" [Publication Type] Filters: Language English Range: 1990.01.01 – 2016.08.31

Rencz F, Kemény L, Gajdácsi JZ, Owczarek W, Arenberger P, Tiplica GS, Stanimirovi A, Niewada M, Petrova G, Marinov LT, Péntek M, Brodszky V, **Gulácsi L**, Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries, European Academy of Dermatology and Venereology, 2015, 29,11, 2222-30. IF: 3,029

Rencz F, Brodszky V, Pentek M, Balogh O, Remenyik E, Szegedi A, Holló P, Kárpáti S, Jókai H, Herszényi K, Herédi E, Szántó S, **Gulácsi L**. Arthritis psoriaticával társuló középsúlyos és súlyos psoriasis betegségterhe Magyarországon. Orv Hetil. 2014, 155, 1913-21.

Rencz F, **Gulácsi L**, Drummond M, Golicki D, Prevolnik Rupel V, Simon J, Stolk EA, Brodszky V, Baji P, Závada J, Petrova G, Rotar A, Péntek M. EQ-5D in Central and Eastern Europe: 2000–2015, Quality of Life Research, 2016, DOI 10.1007/s11136-016-1375-6 IF (2015): 2,429

Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgereit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D.EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014;73,3,492-509.

Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, Kovalenko V, Prodanovic N, Abello-Banfi M, Gutierrez-Urena S, Morales-Olazabal L, Tee M, Jimenez R, Zamani O, Lee SJ, Kim H, Park W, Muller-Ladner U. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. Ann Rheum Dis. 2013, 72,10, 1613-20.