

## **Hivatalos bírálói vélemény Dr. Gulácsi László „A krónikus immunológiai betegségek egészségügyi közgazdaságtani és technológiaelemzési vizsgálata” című MTA doktori értekezéséről**

Dr. Gulácsi László doktori értekezése a szerző tudományos munkásságának mintegy 10 évet felölelő kutatási ciklus összegzése. A mű a szerző krónikus immunológia megbetegedések egészségügyi közgazdasági és technológiai értékeléssel kapcsolatos vizsgálatainak komprehenzív áttekintése, az elért fő eredmények részletes bemutatása és azok értelmezése, tárgyalása. Az értekezés alapját 36 db, a szerző PhD védését követően megjelent en extenso közlemény adja, melyek a szakterület vezető nemzetközi folyóirataiban jelentek meg, köztük pl. a European J Health Economics, Pharmacoconomics, J Rheumatology. A közlemények között 9 első szerzős és 14 utolsó szerzős, jelezve a szerző meghatározó hozzájárulását a közleményekben.

A témaválasztás az egészségügyi ellátórendszer működése szempontjából releváns területekre vonatkozik, és az egyes vizsgálati területek megfogalmazásával, kibontásával a konkrét eredmények mellett kiváló bemutatását nyújtja az egészségügyi közgazdaságtani és technológia értékelési kutatási területek korszerű módszertanába is. Így a randomizált klinikai vizsgálatok által igazolt gyógyszerhatásosság és biztonságosság utáni, a mindennapi gyakorlati körülmények között folyó gyógyszerhasználat mellett mérhető eredményességi mutatókat, egyes krónikus betegségek gyógykezelésének klinikai hatásosságát és biztonságosságát vizsgálja. Ez a megközelítés, gyógyszerek használatának jellemzése valós ellátási körülmények között az elmúlt években egyre nagyobb mértékben kezdi átformálni a gyógyszerfejlesztésekkel, klinikai gyakorlatba való bevezetéssel kapcsolatos gondolkodást és ebben a szerző munkássága a nemzetközileg elismert jelentőséggel bír. Fontosnak tartom azt is, hogy a hazai klinikai eredményeken túlmenően a Közép-Kelet-Európai régióra jellemző adatokat is gyűjtött, publikált, ezzel segítve a régióban zajló egészségügyi ellátás jellegéből fakadó, általánosítható jellemzők megfogalmazását és az erre alapuló döntéshozatal támogatását a vizsgált területeken.

Hasonlóan nagy az újdonságtartalma a szerző betegség-kimenet mérési módszerek fejlesztésére és azok összehasonlíthatóságára vonatkozó kutatásainak is. Utóbbiban kiemelkedőnek tartom azt a megközelítést, amellyel a klinikai gyakorlatban használt kimenetek közgazdaságtani módszerekkel történő összehasonlításával foglalkozik annak érdekében, hogy az ilyen megközelítésekkel közvetlen mérési eredmények hiányában evidencia alapú becslések legyenek tehetőek segítve az evidencia alapú döntéshozatalt az egészségpolitika számára.

A betegségteher, az egészségnyereség és a ráfordítás értékeléssel kapcsolatos vizsgálatok, elemzések pedig az egyes speciális kérdésekre vonatkozó eredmények bemutatásával

egyben fontos módszertani koncepciókat is tartalmaznak, megalapozva, segítve más betegségterületeken az ilyen irányú tevékenységet.

A dolgozat kifejezett érdemének tartom, hogy a használt fogalmakat, módszertani megközelítéseket a dolgozat elején részletesen bemutatja, közérthető nyelvezettel elmagyarázza. A munka tudományos eredményeinek jelentőségét az is adja, hogy a kutatási kérdések megválaszolásához olyan metodikákat választott a szerző, amelyek segítségével a mindennapi gyakorlat kérdései és az egészségügyi döntéshozatal előkészítését támogató evidenciák egyaránt levezethetőek.

Részletesen a mű a következő szakmai kérdések megválaszolásával foglalkozik:

1. a rheumatoid arthritis (RA) és az arthrititis psoriatica (AP) valamint a spondylitis ankylopoetica (SA) megbetegedésekben használt biológiai gyógyszerek klinikai hatásosságát és biztonságosságát elemezte a meglévő kutatási adatok metaanalízisével;
2. ezen betegségekben szenvedő hazai betegek vizsgálatával elemezte a betegek életminőségét és a betegterheket;
3. egészségügyi közgazdaságtani elemzéseket végzett ezeken a területeken
4. és végül elvégezte e technológiai elemzést ezen betegségekben hazánkban és más Közép-kelet Európai országban egyaránt.

A mű által érintett témakörökben a bemutatott eredmények már nemzetközi tudományos lapokban közlésre kerültek, közülük számos eredmény nemzetközi és hazai visszhangot váltott ki a citációs számok alapján. A dolgozatban bemutatott adatok és eredmények hitelesek.

**A mű téziseit elfogadom új tudományos eredményként, azaz a szerző új eredményeinek tartom a következőket:**

1. A szerző elsőként irodalomkutatás és metaanalízis segítségével kimutatta, hogy a randomizált klinikai vizsgálatok alapján nem mutatható ki különbség a klinikai hatásosság tekintetében több az AP-ben alkalmazott biológiai szer (így az adalimumab, az etanercept és az infliximab) között.
2. A hazai RA betegek betegségterhét, és életminőségét elsőként vizsgálta és kimutatta, hogy minden korcsoportban rosszabb a betegek életminősége, mint az általános magyar kortársaiké és különbséget mutatott ki a az EQ-5D-ben a biológiai kezelésben részesülő és nem részesülő betegek csoportja között a hazai centrumok beteganyagában. Ezzel a vizsgálattal egyben magyar adatokkal megalapozta a nemzetközi vizsgálatokból nyert adatok hazai validitását.

3. A biológiai kezeléssel kapcsolatos beteg adherenciát vizsgálva olyan megállapításokra jutottak, melyekkel úttörő szerepet vállalt a nemzetközi szakirodalomban is: így felvetette, hogy az általában használt 80%-os határérték a beteg adherencia jellemzésére lehet, hogy irreleváns és kritikai véleményt fogalmaz meg egy másik mutató, a perzisztencia proxyként való használata tekintetében a klinikai hatékonyság jellemzésére annak több jellemzőtől való függése miatt.
4. AP tekintetében a szerző elsőként közölte a funkcionális állapotot jellemző skálák összefüggését a betegek életminőségével kapcsolatosan és jellemezte a betegség különböző formái által okozott betegségteher különbségeket és megállapította, hogy annak a szimmetrikus polyarticularis formája jelenti a legnagyobb betegségterhet. Az AP-ben észlelhető életminőség veszteség, azaz, hogy a betegségben szenvedők életminősége rosszabb, mint az általános lakosságé mind generális mind betegség-specifikus életminőség mutatókkal jellemezte. Ez a vizsgálat regionális szinten első vizsgálat volt a témában.
5. A szisztémás sclerosiban a nemzetközi szakirodalomban elsőként vizsgálta a megbetegedés közvetlen és közvetett költségeit.
6. Psoriasisban a nemzetközi szakirodalomban elsőként vizsgálták a betegek életminőséggel és várható élettartammal kapcsolatos várakozását is és igazolták, hogy a betegek várakozása egybeesik a klinikailag szignifikáns mértékű eltéréssel.
7. A rituximab költséghatékonyságával és költségvetési hatásával kapcsolatos eredményei újak.
8. Bizonyította, hogy a Közép-Kelet-Európai országokban a RA, AP, SPA, CD és CU betegségekben a biológiai kezelések nagyrészt a 3 GDP/fő/QUALY küszöb alatt vannak, ezzel hozzájárulva a biológiai terápiák ezen betegcsoportokban való költség-hasznosságának értékeléséhez.

### **Megjegyzéseim, kérdéseim:**

A dolgozat általánosságban jól követhető szerkezetű, olvasmányos stílusú. A szerkezetében azonban nem teljesen következetes az anyag, mert míg a bevezetés és módszertan a különböző kutatási területekkel kapcsolatosan egy-egy fejezetben összefoglalva kerül áttekintésre, az eredmények részekhez közvetlenül és külön-külön a témákhoz kapcsolódóan szerkesztett a megbeszélés, de ennek a szerkezete, logikai felépítése minden fejezetnél eltér egymástól, ami nehezíti az egyes részeredmények jelen tudományos szakirodalomba való illeszkedésének megítélését. Így pl. a 6.2.2.1. részben a megbeszélés fejezetek még konkrét eredményszámokat tartalmaznak, a 6.3.1.3. egy másik témával kapcsolatosan jól felépített, valós következtetések részt tartalmaz.

Kérdéseim a következők:

1. Mivel magyarázza a szerző a 17. és 18- ábrán bemutatott eredményeket, a rituximab kezelésnek csak rövid ideig észlelhető HAQ pontszám és QUALY nyereséget okozó hatását,

amely szinte teljesen megszűnik a kezelés 3-4. ciklusára? A megfigyelt változásnak a szerző álláspontja szerint lehet-e és ha igen, mi a döntéshozó felé képviselhető üzenete?

2. Az angol NICE irányelv határozott állást foglalt a biológiai kezelések alkalmazásában és ebben költséghatékonyságukat is figyelembe vette az szerző által vizsgált krónikus reumatológiai megbetegedésekben (Rheumatology (Oxford). 2012 Jan;51(1):24-31.). A szerző saját eredményei alapján megfogalmazható-e, s ha igen milyen javaslat a hazai finanszírozó felé a vizsgált készítmények alkalmazásával kapcsolatosan?

3. A PLOS ONE 2015. március 17-i számában közölte Joensuu és mtsai biológiai terápiák költséghatékonyságával kapcsolatos elemzését. A szerző saját eredményeire vonatkoztatva milyen következtetéseket lehet levonni a magyar adatokból a Joensuu által publikált 35,000 €/QALY küszöbérték figyelembe vételével.

4. A 136. oldalon szereplő megbeszélés során az ideg és elme betegségek példájával illusztrálja a megbeszéltek szakmai terület egyes jellegzetességeit a szerző. Kérdésem, hogy a rituximab kezelés rheumatoid arthritisben költségvetési hatásának más országból való elemzéséhez (pl. a Benucci M és mtsai által publikált olasz vagy a Launois R által publikált francia adatokhoz) hasonlítva a saját eredmények hova pozicionálhatóak? Mit gondol a szerző az összehasonlítások fő erősségeinek és limitációinak?

5. Mit gondol a szerző az u.n. „Expanded HTA” megközelítésről, mely a hagyományos HTA elemek mellett más szempontokat, így az etikai megközelítéseket is figyelembe veszi? A dolgozatban közölt eredmények ezzel a megközelítéssel nézve milyen következtetések levonására adnak lehetőséget (vagy, ha ez nem megtehető, mi limitálja a következtetések levonását)?

**Ezúton nyilatkozom, hogy a doktori munkát, annak eredményeit alkalmasnak tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és nyilvános védésre bocsátására és javaslom a nyilvános védés kitézését.**

Budapest, 2016. szeptember 25.

Dr. Horváth Ildikó

Egyetemi tanár, MTA doktora

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet

1121 Budapest Pihenő u. 1