

## Szűk terápiás indexű gyógyszerek közfinanszírozásának speciális kérdései a transzplantációs medicina példáján

Dankó Dávid, Budapesti Corvinus Egyetem

Dr. Rempert Ádám, Szent Imre Kórház – Dél-Budai Nephrológiai Központ

Mór Zoltán, Ideas & Solutions Kft.

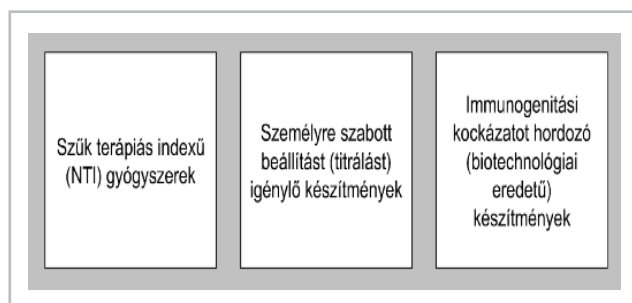
A szűk terápiás indexű gyógyszerek (narrow therapeutic index drugs, NTI drugs) az adagolás szempontjából kritikus készítmények (critical dosage drugs, CDD) részalmazát alkotják. Jellegzetességük, hogy a terápiás válasz eléréséhez szükséges medián plazmakoncentráció, valamint a medián toxikus plazmakoncentráció közötti tartomány relatíve keskeny. E készítmények esetében az automatikus helyettesíthetőség a forgalomba hozatali engedélyezéshez kapcsolódóan igazolt bioekvivalencia dacára sem áll fenn egyértelműen.

Cikkünk egyfelől bemutatja, hogy a szűk terápiás index milyen módon korlátozza a támogatáspolitikai eszköztárát, másfelől arra fókuszál, hogy a referenciaárzás – mint kiemelten gyakori és fontos támogatáspolitikai technika – alkalmazása milyen közvetlen és közvetett költségeket okoz a szűk terápiás indexű készítményekkel folytatott terápiában. A költségvonatok illusztrálására a szervtranszplantációt követő szöveti rejeckió (szervkilökődés) területét, ezen belül is az egyik leggyakrabban használt szűk terápiás indexű hatóanyagot, a tacrolimust választjuk, becslést adva a terápiaátállítás során fellépő járulékos egészségügyi kiadások nagyságrendjére. Szűk közgazdasági szemléletben a finanszírozónak ezeket a költségeket kell összemérnie a potenciálisan elérhető megtakarítással akkor, amikor a szűk terápiás indexű készítmények esetében a referenciaárzás alkalmazásáról dönt.

*Narrow therapeutic index drugs (NTI drugs) are a subset of critical dosage drugs. They are characterized by the fact that the median plasma concentration which is necessary to achieve therapeutic effects lies relatively close to the median toxic plasma concentration. Our essay investigates how the narrow therapeutic index impacts on the tools that reimbursement policy can use, and what direct and indirect costs the application of reference pricing can cause in therapies with NTI drugs. Cost consequences are illustrated through graft rejection and the example of tacrolimus. We also estimate the payer's savings potential through reference pricing; the payer has to compare these savings to the costs when deciding about applying reference pricing to NTI drugs.*

### PROBLÉMAFELVETÉS: A SZŰK TERÁPIÁS INDEXŰ GYÓGYSZEREK JELLEMZŐI

Cikkünket az adagolás szempontjából kritikus gyógyszerek (critical dosage drugs, CDD) és a szűk terápiás indexű gyógyszerek (narrow therapeutic index drugs, NTI drugs) fogalmának elkülönítésével kell kezdenünk [11]. A két kifejezést a szakirodalom néha felcserélhetőnek tekinti, holott ezek nem egymás szinonimái. Adagolás szempontjából kritikusnak minősül minden olyan gyógyszer, amelynek esetében adott hatóanyagon belül a dózizálás megváltoztatása és/vagy az alkalmazott gyógyszerkészítmény helyettesítése toxicitási, immunogenitási kockázatot eredményezhet, vagy a terápia hatékonyságát veszélyezteti. Ide tartoznak a szűk terápiás indexű gyógyszerek, a személyre szabott beállítást (titrálást) igénylő készítmények, valamint a biotechnológiai eredetű készítmények (1. ábra).



1. ábra

Adagolás szempontjából kritikus gyógyszerek

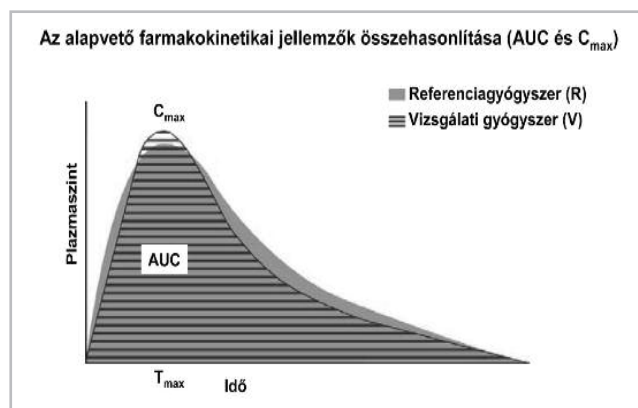
A szűk terápiás indexű gyógyszerek ennek megfelelően az adagolás szempontjából kritikus készítmények részalmazát jelentik: olyan hatóanyagot tartalmaznak, amelynek esetében a gyógyszerhatás eléréséhez szükséges plazmakoncentráció, valamint a halálos (toxikus) dózis közötti eltérés viszonylag csekély [11,12]. Pontosabb farmakológiai definíciót követve ez azt jelenti, hogy a medián halálos – vagy toxikus – dózis ( $LD_{50}$  vagy  $TD_{50}$ ), illetve a medián effektív dózis ( $ED_{50}$ ) hányadosa, azaz a terápiás index (TI) értéke 2,0-nél kisebb:

$$NTI \Rightarrow TI = \frac{TD_{50}}{ED_{50}} < 2$$

A szűk terápiás indexű gyógyszerek esetében tehát csekély az eltérés azon plazmaszint között, amellyel még nem váltható ki a kívánt gyógyszerhatás, illetve aközött, amely a páciens számára toxikus mellékhatásokkal, extrém esetben

halállal jár. Az effektív dózistól vett kismértékű elmozdulás is kockázatos tehát a terápia eredményessége és biztonságossága szempontjából. A szűk terápiás indexű készítmények többnyire személyre szabott adagolást, azaz titrálást követelnek meg. Mivel többségük súlyos kórképekben használatos, ahol a gyógyszeres terápia eredményességét alapvetően befolyásolják a beteg nem minden esetben feltárható egyéni (pl. genetikai) sajátosságai, valamint ahol a komorbiditások szerepe is jelentős – alkalmazásuk során fokozottan kell ügyelni a gyógyszer-interakciókra, továbbá arra, hogy a beteg együttműködése megfelelő legyen.

A szűk terápiás indexű hatóanyagok speciális kezelésének szükségességét az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) is elfogadta azáltal, hogy az ilyen gyógyszerekre vonatkozó egyenértékűségi vizsgálatokhoz kapcsolódva a bioekvivalencia igazolásához a szokásosnál szigorúbb követelményeket fogalmazott meg [13]. A kémiai eredetű gyógyszerek esetében a bioekvivalencia feltétele, hogy a plazmaszint-idő görbe alatti terület (area under the curve, AUC), valamint a csúskoncentráció ( $C_{max}$ ) esetében a vizsgált készítményre, valamint a referenciagyógyszerre vonatkozó átlagértékek hányadosa 90%-os valószínűséggel a 80-125% közötti elfogadhatósági intervallumba essen (2. ábra). A szűk terápiás indexű hatóanyagok esetében az EMA által elvárt elfogadhatósági intervallum – változatlan 90%-os konfidenciaszint mellett – 90% és 111% közé szűkül. Részben hasonló szabályozás van érvényben Kanadában, ahol azonban csak az AUC-értékre vonatkozik a szűkebb elfogadhatósági tartomány [17].



2. ábra  
Csúskoncentráció és görbe alatti terület (az idő-plazmaszint görbe)

A szigorúbb bioekvivalencia-feltételek teljesítése esetén is sok olyan bizonytalanság marad fenn, amely kizárja a szűk terápiás indexű gyógyszerek automatikus helyettesíthetőségét [14, 15, 16]. Ezek egyike az egyenértékűségi vizsgálatok módszertanával kapcsolatos: ezekben a referenciagyógyszerrel, valamint a vizsgálati gyógyszerrel kezelt populációk (10-15 egészséges önkéntes) átlagértékeit veszik alapul, amelyekből azonban nem lehet megfelelő biztonsággal következtetni az egyéni variabilitásokra, illetve a beteg emberek szervezetében mutatkozó, esetlegesen el-

térő farmakokinetikai tulajdonságokra. További problémát jelent, hogy a szűk terápiás indexű készítményekkel kezelt páciensek esetében az általánosnál jóval gyakoribb – bizonyos kórképek esetén pedig egyenesen standardnak mondható – a politerápia. A pszichiátriai betegek, a szervtranszplantáción átesett páciensek, illetve a tumoros megbetegedésekben szenvedők kezelésében egyaránt az adjuváns terápiák sokfélesége jellemző, sőt előfordulhat több, külön-külön is szűk terápiás indexű hatóanyag párhuzamos alkalmazása. Ilyen esetekben a gyógyszer-kölcsönhatásokra fokozott figyelmet kell fordítani, és többnyire elengedhetetlen a vérszint folyamatos monitorozása. Ugyanilyen logika mentén külön oda kell figyelni a csökkentett metabolizmusú (pl. szervkárosodott) betegek gyógyszerelésére. Minden ilyen populációban fennáll annak a veszélye, hogy az alkalmazott készítmény szakmailag indokolatlan helyettesítése – az egészséges szervezetben igazolt bioekvivalencia dacára – a nemkívánatos gyógyszerreakciók jelentkezését, a gyógyszerhatás mérséklődését, illetve a terápia eredménytelenségét okozza [14]. Előfordulhat, hogy a megnövekedett monitorozási szükséglethez egyszerűen nem társul elegendő ellátó kapacitás, azaz a kezelőcentrumok logisztikailag nem képesek a szükséges vizsgálatok elvégzésére.

## A REFERENCIAÁRAZÁS SPECIÁLIS KÉRDÉSEI SZŰK TERÁPIÁS INDEXŰ GYÓGYSZEREK ESETÉBEN

A fejlett társadalombiztosítással rendelkező országok gyógyszer-támogatási rendszereiben igen elterjedt eszköz a referenciaárazás („fixesítés”). A referenciaárazás célja, hogy a finanszírozó az azonosnak vagy hasonlóknak tekinthető gyógyszerek napi terápiás költségéhez nagyjából azonos összeggel járuljon hozzá, illetve hogy ennek révén kikényszerítse a drágább készítmények árcsökkentését [18].

A referenciaárazás legfontosabb válfaja a hatóanyag-alapú (generikus) referenciaárazás, ahol a referenciakészítmény és a hozzá kapcsolt gyógyszerek azonos hatóanyagúak, ezen túlmenően pedig biológiailag egyenértékűek (bioequivalent) is, azaz farmakokinetikájuk azonos vagy igen nagy mértékben hasonló. Ezt a gyógyszer-támogatási rendszerekben vagy a törzskönyvező hatóság által kiadott bioekvivalens minősítés határozza meg; vagy a finanszírozó az azonos gyógyszerformájú, azonos, illetve közel azonos hatáserősségű és hatásgörbéjű – azaz gyógyszerészetileg egyenértékű (pharmaceutically equivalent) – gyógyszereket tekinti külön minősítés nélkül egyenértékűnek. A másik széles körben ismert referenciaárazási módozat a terápiás elvű referenciaárazás, amelynél a referenciakészítmény és a hozzá kapcsolt többi gyógyszer ún. analóg vegyületek, azaz azonos hatásmechanizmussal jellemezhető ATC4-csoportból kerülnek ki. Ekkor a biológiai egyenértékűség helyett klinikai (terápiás) egyenértékűségről (clinical/therapeutic equivalence) szokás beszélni, azt érzékeltetve, hogy noha ezek a készítmények farmakokinetikájukat tekintve nem vehetők azonosnak, de terápiás rendeltetésüket és az emberi szervezetre gyakorolt hatásukat tekintve lényegében igen [18, 19].

A referenciaárazás alkalmazása állandó viták tárgya, amelyek középpontjában egyfelől az a dilemma áll, hogy mely gyógyszereket tekinthetünk egyenértékűnek, és ezt is figyelembe véve mekkora árkülönbségek fogadhatók el az egyes készítmények között. Az egyenértékűség szélsőséges megközelítésben sohasem áll fenn (a bioekvivalens minősítés sem jelenti ezt a hatóságok által elfogadott tűrőhatárokat, és a formulázáshoz alkalmazott ligandumok és excipiensek eltérései miatt); klinikai farmakológiai megközelítésben a törzskönyvezéshez kapcsolódóan kell a kérdést az egyenértékűség bizonyításához szükséges vizsgálatok alapján megválaszolni (ez a minősítés); a legtagabb támogatáspolitikai megközelítésben pedig az a nagymérvű hasonlóság is elegendő, amit nem szükségképpen támaszt alá törzskönyvező hatósági minősítés. A gyógyszer-támogatási rendszerek mindennapi gyakorlata a klinikai farmakológiai megközelítés és a tag támogatáspolitikai megközelítés közötti sávban helyezkedik el.

A referenciaárazás alkalmazása révén a betegterhek nőhetnek, hiszen a referenciakészítmény és a nála drágább készítmények ára közötti különbséget a páciensek kénytelenek megfizetni. Erre az árkülönbségre a támogatáspolitikai retorikában márkafelárként szokás hivatkozni, azt sugallva, hogy a beteg amiatt fizet többet, hogy ő – vagy a helyette döntő kezelőorvos – az olcsóbb generikumok helyett a drágább márkanevekhez (originális vagy márkázott generikus gyógyszerekhez) ragaszkodik. A márkafelár legvitatottabb sajátossága, hogy a beteg akkor is megfizetni kényszerül azt, ha nem irracionális okból, hanem valamilyen dokumentált terápiás okból „ragaszkodik” a drágább gyógyszerhez.

Az elmúlt időszakban főként a nagymolekulás biohasonló gyógyszerkészítmények (biosimilar drugs) megjelenése helyezte részben új megvilágításba a referenciaárazást, illetve mutatott rá az egyenértékűség dilemmájából fakadó alkalmazási korlátokra [20, 21]. A makromolekulás tulajdonságokkal bíró, biotechnológiai eredetű készítmények az élő szervezetekre alapuló gyártástechnológia sajátosságai és érzékenysége miatt sohasem lesznek biológiailag egyenértékűek egymással; még akkor sem, ha ugyanazt a biotechnológiai eredetű hatóanyagot (fehérjét vagy polipeptidet) tartalmazzák. A biohasonló gyógyszerek esetében emiatt a bioekvivalencia jelenlegi tudásunk szerint kizárt, ehelyett alapvető hasonlóságról (high/ essential similarity) beszélhetünk, amely a biotechnológiai eredetű originális készítmények és biohasonló megfelelőik között inkább a klinikai (terápiás) egyenértékűséghez közel álló relációt teremt. A nagymolekulás biohasonló gyógyszerek kapcsán felmerült támogatáspolitikai dilemmák mögött valójában azonban nem a biotechnológia sajátosságai húzódnak meg, hanem olyan megfontolások, amelyek az adagolás szempontjából kritikus hatóanyagokra, közöttük a szűk terápiás indexű gyógyszerekre általában érvényesek.

Az adagolás szempontjából kritikus gyógyszerek (köztük a szűk terápiás indexű készítmények) a napi terápiás gyakorlatban – a törzskönyvező hatóság által kiadott „bioekvivalens” vagy „biohasonló” minősítés dacára – automatiku-

san nem helyettesíthetők (non-substitutable), hanem kizárólag a kezelőorvos által felcserélhetők (interchangeable). Eszerint a támogatási rendszer nem teremthet olyan helyzetet, amelyben a beteg a kezelőorvos rendelése ellenére kényszerül azonos hatóanyagú, de eltérő márkanevű – és gyártástechnológiájú – készítmény használatára („kényszerű átállítás”, forced switch). Az automatikus helyettesíthetőség hiánya praktikus okokból kizárja – vagy legalábbis nagymértékben korlátozza – mind a hatóanyag-alapú, mind a terápiás elvű referenciaárazás alkalmazását, hiszen ezek a készítmények többsége olyan költséges, hogy a márkafelár megfizetése komoly nehézséget jelenthetne a betegeknek, és meggátolná a hozzáférést a referenciakészítménynél magasabb árú termékekhez. A kötelező gyógyszerári helyettesítés és a hatóanyagtervek alkalmazása definíció szerint nem lehetséges, így marad az, hogy a finanszírozók közfinanszírozási protokollon révén, felírási arányok meghatározásával, vagy támogatásvolumen-szerződésekre alapuló (pl. mozgórabattos) konstrukciókkal próbálják az alacsonyabb költségű (generikus vagy biohasonló) gyógyszerek használatát ösztönözni. Illetve – a méltányossági szempontokat félretéve – mégiscsak referenciaárazást alkalmaznak, abban bízva, hogy a gyártókat árcsökkentésre tudják kényszeríteni, és a „márkafelár-probléma” ezáltal elkerülhetővé válik.

A szűk terápiás indexű készítmények specialitásait a szabályozó hatóságok Európa-szerte változó mértékben veszik figyelembe. A cikkünk második részében szereplő esettanulmány tárgyát képező tacrolimus esetében például a nagy-britanniai MHRA (Medicines and Health Products Regulatory Agency) a generikus készítmények rendelését ahhoz köti, hogy a kezelőorvosnak kötelező megbizonyosodnia a készítményváltás alacsony kockázatáról, és a beteg számára az általa használt készítménnyel kapcsolatos mindennemű tájékoztatást meg kell adnia [22]. A brit Gyógyszerkönyv a helyettesíthetőség hiányára vonatkozó explicit információkat tartalmaz. Dániában a szabályozó hatóság 2011 júliusában vonta vissza a ciklosporin és tacrolimus hatóanyagok esetében azon irányelvét, mely szerint az e hatóanyagokat tartalmazó készítmények egymással helyettesíthetők [23]. A hatósági álláspont módosulásának oka a készítmények szűk terápiás indexe volt, valamint az, hogy alkalmazásuk a transzplantáció utáni szervkilökődés meggátolásához kapcsolódik. Spanyolországban a gyógyszerhatóság (AEMPS) 2008-as állásfoglalása szerint a szűk terápiás indexű készítmények egymással nem helyettesíthetők [24].

## ESETTANULMÁNY: REFERENCIAÁRAZÁS A TACROLIMUS MINT SZŰK TERÁPIÁS INDEXŰ KÉSZÍTMÉNY ESETÉN, A TRANSZPLANTÁCIÓS MEDICINÁBAN

### Általános megfontolások

A transzplantáció indikációjának általánosságban azt tekintjük, ha egy életfontosságú szövet, vagy szerv egy vagy több életfontosságú funkciója betegség, fejlődési rendellenesség vagy sérülés miatt véglegesen megszűnik, és azo-

kat mesterségesen nem – vagy csak részlegesen és időlegesen – lehet pótolni, így a beteg élete megmentésének egyetlen lehetséges módja a szövet-, vagy szervátültetés [1]. Napjainkra a szervátültetések közül a veseátültetés megbízható, szinte rutin eljárássá vált, a transzplantációt követően a ténylegesen bekövetkező szervvesztés aránya megfelelő gyógyszeres kezelés mellett 1%-ra csökkent. A veseátültetés a szakmai sikerek mellett hazai és nemzetközi tapasztalatok alapján is költséghatékony egészségügyi technológiának minősül [2,10].

A vesetranszplantált betegek körében a rejeckió gyakoriságának csökkenése nagyban köszönhető a korszerű immunosuppresszív készítmények térnyerésének. Az immunosuppresszió szerepe napjainkra a transzplantáció folyamatában meghatározóvá vált, biztosítva az átültetett szerv (graft) tartós védelmét a kilökődéssel szemben. A terápia elhagyása vagy nem-kellően körültekintő megváltoztatása a heveny kilökődési reakció lehetőségét hordja magában, amely a graft károsodását eredményezheti [3]. Magyarországon a fenntartó kezelések során a cyclosporin és a tacrolimus a leggyakrabban használt bázis-immunosuppresszív szerek, ezek jelentik az immunosuppresszív kezelés alapját. A leggyakoribb terápiás gyógyszer-kombináció a cyclosporin – vagy tacrolimus és a mikofenolsav együttese. Orvosszakmai tapasztalatok és klinikai vizsgálatok alapján a kombináció elegendően hatásos ahhoz, hogy mellettük sok esetben nincs is szükség a kellemetlen mellékhatásokkal járó corticosteroidok szedésére. Farmakológiai jellemzők tekintetében mind a cyclosporin, mind a tacrolimus szűk terápiás indexűnek minősülnek [4].

A magyarországi gyógyszer-támogatási rendszer a generikus penetráció ösztönzését célzó eszközök alkalmazása során azonos logikát alkalmaz az adagolás szempontjából kritikus hatóanyagokra (köztük a szűk terápiás indexű készítményekre), valamint az „egyéb” hatóanyagokra. A kritikus adagolás és a szűk terápiás index, mint alapvető farmakológiai jellemzők tehát nem kerülnek figyelembe vételre. Mindezek alapján teoretikusan a hagyományos formulázású tacrolimus-készítmények – a fixcsoportképzésre vonatkozó jogszabályi feltételek teljesülése esetén – hatóanyag-alapú referenciaárzási eljárás alá, a nyújtott hatásgörbéjű gyógyszerforma pedig terápiás elvű referenciaárzás alá vonható. Mindennek tükrében releváns és szükséges lehet annak vizsgálata, hogy a szűk terápiás tartományú készítmények körében a terápiaváltás az azonos hatóanyagú készítmények között milyen orvosszakmai, farmakológiai és támogatáspolitikai kérdéseket, kockázati tényezőket vet fel.

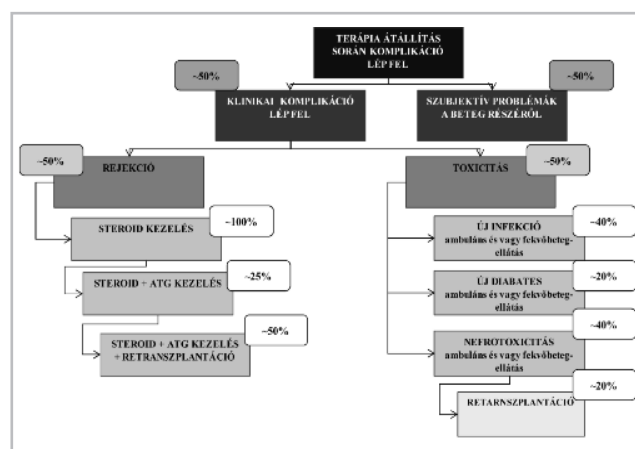
### A kényszerű helyettesítés pénzügyi kockázatai

Az esettanulmányunk alapját képező hatóanyag, a tacrolimus a magyarországi támogatási rendszerben indikációhoz kötött, kiemelt (100%) támogatással érhető el, azaz a szervtranszplantált betegek csak a (jelenleg 300 forintos) dobozdíjat fizetik meg. Az originális készítmények mellett először 2011. július 1-jével jelentek meg a generikus tacrolimus hatóanyagú gyógyszerek a támogatott készítmények

listáján. Ennek tükrében az Országos Egészségbiztosítási Pénztárnak a HFX-csoportok megképzésére elvi lehetősége áll fenn a generikus tacrolimus-formulációk, illetve az originális tacrolimus-készítmények terén 2012. január 1-jével abban az esetben, ha a 2011 novemberében lefolytatandó eljárásig valamely generikum képes a terápiás napok számában (DOT) mért 1%-os forgalmi részesedés elérésére. Mindezen túl akár további megtakarítási elvárásokat követően a terápiás elvű fixcsoportok (TFX-csoportok) megképzését is kezdeményezheti a finanszírozó. Mindez a bemutatott orvosszakmai és farmakológiai szempontokon túl felveti annak kérdését, hogy valódi megtakarítás realizálható-e a referenciaárzás révén, illetve hogy a helyettesítés során a kockázatok okozta többletkiadások mértéke miként hat az elérhető megtakarítások nagyságrendjére.

A gyógyszeres terápia megváltoztatása során a legnagyobb többletköltséget a generikus tacrolimus készítményekkel folytatott terápia melletti rejeckió kockázatának, valamint a tacrolimushoz köthető toxicitás esélyének növekedése okozza. A rejeckió kezelése okozta többletköltségek jelentős hányadát a felmerülő szteroidkezelés, az ATG (antithymocyt globulin)-kezelés, illetve nem visszafordítható rejeckió esetén a retranszplantáció költsége adja. (A komplikáció során felmerülő visszafordíthatatlan rejeckió többletköltségét a beteg újbóli vesetranszplantációja, illetve a transzplantációig terjedő dialízisköltségek eredményezik). A toxikus hatás által generált többletköltséget az általános, releváns betegkörben elvégzendő szövődésvizsgálatok költsége, illetve a magas valószínűséggel kialakuló diabetes, járulékos infekció szövődésvizsgálatok és nefrotoxicitás fellépése során kialakuló vesegraft-elégtelenség kezelésének ellátási költsége adja.

A komplikáció okozta járulékos vizsgálatok és ellátások körét, a bekövetkezések valószínűségét összegzően az alábbi, 3. ábra szemlélteti, amelyen a százalékos értékek a bekövetkezés valószínűségét mutatják a megelőző esemény tükrében:



3. ábra  
Komplikáció okozta járulékos vizsgálatok köre

A felmerülő kockázatok valószínűségének meghatározása mellett azt is érdemes megvizsgálunk, hogy milyen

nagyságrendű járulékos ellátási költségeket generál a fellépő rejeckió, illetve toxicitás adekvát kezelése. Egy, terápia-átállított beteg lehetséges számszerűsíthető vizsgálati költségei az ábrán bemutatott kimenetek szerint az alábbiak lehetnek:

- Készítményváltásnál elsődlegesen kalkulálni szükséges az átállítás vizsgálati költségeivel. Az átállítás során kétheti rendszerességgel szükséges a gyógyszervevőszintet mérni, az átállítás és az új dózis-beállítás ellenőrzése végett. Az átállítás során e tekintetben kétféle kimenettel számolhatunk: (a) az átállítás során kétszeri vérszintméréssel az új gyógyszeres terápia beállítható. Ez az esetek 70%-ában jellemző; (b) az átállítás során az új gyógyszeres terápia legalább háromszori vérszintméréssel állítható be, és/vagy a beteg kezelőorvosa nem tudja a megfelelő beállítást elvégezni. Mindösszesen ez az esetek 30%-ában fordul elő, s ilyenkor jellemzően 3-5 mérés elégséges. A hatályos vizsgálati szabályok, finanszírozási rendszer és pont/forint szorzó mellett az (a) esetben mintegy 7000 forintos, (b) esetben átlagosan 13 000 forintos – készítményátállítás okozta – többletköltséggel szükséges kalkulálnunk betegenként.
- A rejeckió kezelése során a bemutatott „ellátási lánc” szerint közelítjük a költségeket, azaz számba vesszük a steroid-kezelés költségeit, az eredménytelen steroid-kezelés után indokolt ATG kezelést, illetve a megelőző kezelések eredménytelensége révén bekövetkező retanszplantiós beavatkozás indukálta ráfordításokat:
  - Az akut rejeckió kezelésében minden esetben szükséges a nagy dózisu cortico-steroidkezelés alkalmazása. (Ugyanakkor a steroidkezelés nem vezet eredményre az esetek egy részében és ATG alkalmazására is szükség van). A kezelésnél mindig mérlegelni szükséges, hogy a betegség súlyossága és a kezelés mellékhatásai milyen arányban állnak egymással, és csak akkor szabad az akut rejeckió nagyadagú immunosuppresszív kezelését elvégezni, ha ezt más egyidejűleg fennálló betegség – elsősorban zajló infekció – nem zárja ki. A steroid kezelés jellemzően 7 napot vesz igénybe, költsége átlagosan 650 000 forint/beteg nagyságrendű (HBCs alapú finanszírozás alapján).
  - Amennyiben a steroidkezelés nem vezet eredményre, úgy polyclonális immunoterápiát lehet alkalmazni. A polyclonális ellenanyagok (ATG) hatására az ismétlődő rejeckiók száma csökken, az epizódok kimenetele jobban megfordítható, mint az emelt dózisu steroiddal önmagában. Amennyiben ATG kezelés

szükséges, az további 2-3 hetes kórházi kezelést indukál. Az ATG adását követően a kötelező CMV profilaktikus kezelés akár 6-8 hét is lehet. Mindezek értelmében a beteg ATG kezelésének költsége 1,1-1,8 millió forint közötti (az ellátás költsége függ az ellátott testsúlykilogramm-értékétől, így átlagosan 1,4 millió forintos költséggel számolhatunk), – amelyhez további járulékos költségként hozzájárul a 370 ezer forintos CMV (cytomegalovírus) kezelés költsége (megelőzés költsége) is.

- A komplikáció során felmerülő visszafordíthatatlan rejeckió többletköltségét a beteg újbóli vesetranszplantációja, illetve a transzplantációig terjedő dialízisköltségek adják. Mivel a rejeckió révén generált többletköltség az újbóli transzplantáció, illetve az újabb műtétig terjedő dialízist foglalja magában, 3 éves átlagos várakozási idővel kalkulálva az egy betegre jutó többletköltség összege mindösszesen 22,69 millió forint. Mindebből a várólistás dialízálás éves költsége 4,96 millió forint (negyedévente 1,24 millió forint dialízálási költség), míg a dialízálást követő transzplantáció éves költsége 7,83 millió forint (Állami Számvevőszék 2010. évi felmérése alapján kalkulált évi dialízis és transzplantációs egységköltségek alapján). Lásd 1. táblázat.
- A toxikus hatás által generált többletköltséget az általános, releváns betegkörben elvégzendő szövődémmérvizsgálatok költsége, a fellépő társuló betegségek ellátásának költsége, illetve a nefrotoxicitás fellépése során kialakuló vesegraft-elégtelenség adja (az esetek 20%-ában jellemzően kialakul a vizsgált időszakban).
  - Szövődémmérvizsgálatok, mellkasröntgen, doppler-echo vizsgálat, izotóp-nefrográfia clearance-vizsgálat, esetleg szövettani vizsgálat) elvégzése indokolt, egy átfogó ambuláns vizsgálat átlagos költsége 25–30 000 forintot tesz ki betegenként.
  - A járulékosan, magas valószínűséggel fellépő infekció esetében a beteg ellátása ambuláns vagy fekvőbeteg-ellátás keretében kell, hogy történjen – akár CMV (cytomegalovírus) vizsgálat is indokolt lehet –, amely betegenként 650 000 forintos ellátási költséget is jelenthet. Súlyos szepszis esetén a beteg intenzív kórházi ellátást igényel, amelynek finanszírozása szintén a homogén betegcsoportok (HBCs) elvét követi, azaz a kialakuló infekció mellett pótlólagos ellátási költséggel szükséges kalkulálni.

	I. né	II. né	III. né	IV. né	1.év összesen	2.év összesen	3.év összesen	4.év összesen
Várólistás dialízálás és transzplantáció éves költsége (forintban)	1 239 000	1 239 000	1 239 000	1 239 000	4 956 000	4 956 000	4 956 000	7 827 000

1. táblázat  
Dialízis és Transzplantáció költsége negyedéves, éves bontásban

- Toxicitás fellépése esetén a diabetes kialakulásával is kalkulálni szükséges, hazai tapasztalatok alapján a toxicitás fellépését követően diabetesessé váló betegek 2/3-a esetében orális terápiával, 1/3-a esetében inzulin terápiával szükséges számolni, amely a társadalombiztosítás részére további járulékos költségeket generál.
- További járulékos költséget generálhat az a tény, hogy a nagy százalékban fellépő nefrotoxicitásnál az érintett vesékre vetítve, az évenkénti graftvesztesség átlagosan 2%-kal nő, az esetek 80%-ában további fekvőbeteg-ellátással, szövettani vizsgálat végzésével kell kalkulálni, így a járulékos költségek (HBCs szerinti finanszírozás alapján) meghaladhatják a 600 000 forintot betegenként. További kockázat nefrotoxicitás esetén, hogy az érintett betegek 60%-a új gyógyszeres terápiára kell, hogy kerüljön (sirolimus; everolimus), amely terápiák napi költsége a tacrolimus-terápia költségét átlagosan 150%-kal haladja meg. Járulékos kockázati elem, hogy nefrotoxicitás következtében a retranszplantáció esélye fokozott, amennyiben a rejección visszafordíthatatlan, úgy a bemutatott közel 23 milliós, egy betegre jutó egészségügyi ellátási kiadással szükséges kalkulálni.

A felmerülő kockázatok által generált többletköltségek körének és nagyságrendjének tudatában, a nemzetközi és hazai elemzések, orvosszakmai gyakorlatok jellemző statisztikai adatait (kockázatok megoszlása, előfordulások gyakorisága) felhasználva megállapítható, hogy 1000 terápia-átállított beteg közül megközelítően 50 főnél merül fel a rejección, illetve a toxicitás kockázata. Konzervatív becslés alapján, 10%-os komplikációs rátával kalkulálva az egészségügyi ellátórendszerre háruló kiadások – a bemutatott feltételezések alapján – 160-180 millió forinttal is nőhetnek (1. táblázat), amennyiben azonban második készítményátállít-

tás is indokoltá válik (az első készítményátállítás eredménytelen terápiához vezet, a betegkörnél újabb készítményátállítás válik indokoltá), a felmerülő járulékos többletkiadások köre a 280 millió forintot is elérheti.

A 10%-os komplikációs ráta konzervatív becslésként értelmezhető, mivel annak aránya a jelenleg ismert készítményváltások során jellemző komplikációs arányt feltételezi. Reális feltételezés, hogy további kockázati elemek léphetnek fel:

- A bemutatott kockázati tényezők a szakmai komplikáció arányára is kihatással lesznek, így az új generikus tacrolimus készítmények eddig nem ismert komplikációkat, reakciókat, illetve mellékhatásokat generálhatnak a készítményátállítás során.
- Mivel a készítményváltás során kiemelt jelentőségű a folyamatok kontroll és vérszint-mérés biztosítása, mindezt reális az a feltételezés, hogy a készítményátállításokat az ellátórendszer nem fogja tudni kielégíteni a szükséges kapacitások és a magas kihasználtság okán, a készítményváltás során felmerülő várakozási idő növelése tovább fokozza a komplikációk felmerülésének arányát.

A felmerülő releváns kockázatok azt vetítik előre, hogy a komplikáció aránya 15-20%-ra is módosulhat, amely a többlétfordítás-kalkulációs modell alapján további költségterhet jelent: nő mind a rejección, mind a toxicitás okozta klinikai komplikáció aránya, ezzel párhuzamosan pedig a kezelésükre fordított összeg. Mindezek alapján reálisan 1.000 fős betegkörnél 15%-os komplikációs rátával kalkulálva a járulékos többletköltség elérheti a 250 millió forintot, két készítményváltást feltételezve pedig a 350-400 millió forintot is.

A számszerűsíthető többletköltségek mellett a megtakarítással szemben áll továbbá a nem-pénzügyi hatások és következmények okozta járulékos kockázatok, valamint a máj-, tüdő és szívtranszplantáltak esetében felmerülő pénzügyi és nem-pénzügyi kockázatok köre.

ÁTÁLLÍTÁS KALKULÁLT KÖLTSÉGEI	ÖSSZKÖLTSÉG
Mérés költségei szakmai komplikáció nélkül (átlagosan 2 mérés/fő)	4 467 636
Mérés költségei szakmai komplikációval (átlagosan 4 mérés/fő)	3 829 402
Mérés költségei szubjektív problémák felmerülése esetén - pszichés komplikáció (átlagosan 2 mérés/fő)	319 117
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>8 297 039</b>
REJEKCIÓN KALKULÁLT TÖBBLETKÖLTSÉGE	ÖSSZKÖLTSÉG
<b>Retranszplantáció költségei</b>	<b>67 478 731</b>
Dialízis költsége (3 éves várakozással kalkulálva)	44 206 820
Vesetranszplantáció költsége	23 271 911
<b>Rejección járulékos költségei</b>	<b>36 515 392</b>
Steroid kezelés költsége	15 342 157
ATG+CMV kezelés költsége	21 173 235
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>103 994 124</b>
TOXICITÁS KALKULÁLT TÖBBLETKÖLTSÉGE	ÖSSZKÖLTSÉG
<b>Felmerülő infekció költsége (ambuláns és fekvőbeteg-ellátás)</b>	<b>3 691 430</b>
<b>Nefrotoxitás ellátásának költsége (fekvőbeteg-ellátás)</b>	<b>6 136 863</b>
<b>Nefrotoxitás során fellépő retranszplantáció költsége</b>	<b>45 390 000</b>
Dialízis költsége (3 éves várakozással kalkulálva)	29 736 000
Vesetranszplantáció költsége	15 654 000
<b>ÖSSZESEN</b>	<b>55 218 293</b>
<b>MINDÖSSZESEN</b>	<b>167 509 455</b>

2. táblázat  
Komplikáció okozta járulékos költségek kalkulációja

### A helyettesítés kockázatai máj-, tüdő és szívtranszplantáltak esetében

A vesetranszplantáltak rejekciója mellett a kényszerű helyettesítés a máj-, tüdő és szívtranszplantált betegek körére is hatással van. Összegzően a várható negatív hatásokat és felmerülő járulékos költségterheket az alábbiakban szemléltetjük.

Májtranszplantáció esetén a nem megfelelő gyógyszeres terápia, a nem hatékony immunszuppresszív kezelés az ellátási kockázatokat tovább növeli. A kockázatok mérséklése azért is kiemelt jelentőségű, mivel

- májtranszplantáció esetében speciális műszerre (ultrahangos májvágó) is szükség van, amely elérhetősége hazánkban korlátozott;
- a májtranszplantáció esetében – ugyanúgy, mint a veseátültetés során – nehézségbe ütközik megfelelő donormáj biztosítása – 2009-ben mindösszesen 45 donormáj került kivételre és 40 felhasználásra [25]; Egyes súlyos májelégtelenségek esetében a donorhiányt az intézmények igyekeznek ugyan mérsékelni, áthidalni májpótoló kezelésekkel, további, ún. májdializáló eljárásokkal, azonban a beavatkozások költsége rendkívül magas: az egyszeri plazmaferézis költsége megközelítően 240 000 forint, MARS kezelés körülbelül 700 000–1 000 000 forint, Prometheus-kezelés körülbelül 800.000 forint [26];
- az agyhalottból származó szervek elégtelen száma miatt a várakozási idő alatt évente 15-20 beteg hal meg [25], azaz eddig nem ismert reakciókat generáló generikus tacrolimus készítmények alkalmazása, a korábbi gyógyszeres terápia módosítása esetén megnő a veszélye, hogy több betegnél megy végbe a rejekció, ami így a várólisták hosszát növeli, ezzel párhuzamosan pedig a várakozási idő alatt elhunyt betegek számát is.

A terápiaváltással a bemutatott veszélyek mellett számolni szükséges a járulékos pénzügyi hatásokkal is: reális kockázat, hogy a megelőzően 20 millió forintos költségen elvégzett májtranszplantációs műtét eredményei annál kevésbé lesznek, a beteg túlélési esélyei marginálisra csökkennek klinikai komplikáció révén.

A szívtranszplantáció ugyancsak szerves része az immunszuppresszió: az immunszuppresszáns gyógyszerek alkalmazása a beteg túlélési esélyéhez elengedhetetlen. Amennyiben a rejekció kockázatát új, eddig nem használt készítmények terápiába állításával növeljük, úgy a beteg túlélési esélyeinek csökkenését lehet prognosztizálni, a felmerülő rejekció – szemben a vesetranszplantációval – a beteg halálát okozhatja. A rejekció mellett a legfőbb negatív hatást az új generikus gyógyszerek toxikus együtthatása okozhatja (az „Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja a szívtranszplantációra jelöltek kiválasztása, pre- és posztoperatív kezelése” dokumentum is kiemeli „számos bevezetendő új gyógyszer toxikus együtthatása járhat kedvezőtlen eredménnyel. Kiemelt posztoperatív terápiás cél a rejectio és az infekció legyőzése”).

A szívtranszplantációnál – hasonlóan a májtranszplantációhoz – terápiaváltással kockázatjuk a beteg túlélési esé-

lyeit, a 8 millió forint értékű beavatkozás nem kívánt – terápiaátállítás során képződő – kockázata, így rejekció esetén a műtéti ráfordítás elsüllyedt költségnek tekinthető a beteg túlélési esélyeinek markáns redukálása mellett.

Az OEP statisztikáit alapul véve megállapítható, egy beteg tüdőtranszplantációjának átlagos költsége 21,7 millió forint (2008-as statisztika alapján), amelyhez hozzájárul a műtétet követő kezelés költsége, amely az első négy évben átlagosan betegenként 3,1-4,8 millió forint/év nagyságrendű [25]. A rendelkezésre álló statisztikák alapján megállapítható, egy beteg esetében átlagosan a műtétet követő negyedik évig 35-40 millió forintos ellátási költséggel számolhatunk. Mivel tüdőtranszplantáció esetében ugyanúgy, mint máj- és szívtranszplantációnál, a generikus készítményekre való terápiaátállítás esetén a felmerülő kockázatok, a rejekció gyakoriságának növekedésével lehet kalkulálni, reális kockázatként szükséges kezelni, hogy kilökődés esetén a transzplantációs műtét és azt követő kezelés 35 millió forintos finanszírozói támogatása nem éri el a célját, úgy generál költséget a beavatkozás, hogy egészségnyereség nem képződik, a beteg túlélési esélye minimálisra csökken.

### A kényszerű helyettesítés nem számszerűsíthető kockázatai

A kényszerű helyettesítés okozta többletköltségek mellett olyan nem számszerűsíthető kockázatok fellépése is prognosztizálható, amelyek a helyettesítés és egyben a terápiaátállítás kérdését tovább árnyalják. A terápiaátállítás során jellemző 10%-os komplikációs ráta 15-20%-osra növekedhet, ennek következtében pedig a rejekció nagyobb előfordulási gyakoriságával szükséges számolni, amely számos kockázatot rejt magában. Felléphet a transzplantált vese kilökődése, aminek következtében a dialízis újabb elengedhetetlenné válik, azonban újabb műtetre a donorszervek korlátozott rendelkezésre állása okán sokkal kisebb valószínűséggel kerülhet időben sor [5]. Mindez annak tudható be, hogy a donor-felajánlások száma hazánkban elmarad a szükséges szinttől, ami azt is jelenti, hogy az ilyen esetekben a várakozási idő is jóval hosszabb. A magyarországi donor-helyzetet tekintve látható, a nyugat-európai országoktól elmarad hazánk 13,4 PMP-s (per million population) értéke [6]. A donork száma melletti másik fontos mutatóban, az ún. multiorgan donációk számában is rosszabb Magyarország pozíciója más országokhoz képest (18 százalék a nyugat-európai 70-80 százalékhoz képest). Mindez a rendelkezésre álló statisztikák tükrében azt jelenti, hogy az átlagos hazai várakozási időt figyelembe véve, a beteg akár 2,5-3 évig is várhat az újabb átültetésre. A retranszplantációt nehezíti továbbá, hogy a szervezeti háttér korlátozott személyi és pénzügyi lehetőségei behatárolják a maximálisan fellelhető donork számát.

További kockázatként merül fel készítményváltás során az adherencia szintjének csökkenése. Az átállítás kapcsán szükséges kiemelni: a páciens számára felírt és kialakított terápia meghatározásának fontossága abból a tényből származik elsődlegesen, hogy – a korábban említettekkel össz-

hangban – minden egyes betegnél személyre szabottan kell megtalálni azt a határt, ahol a felírt készítmények az új szerv befogadását már lehetővé teszik az immunrendszer modifikálásával, ugyanakkor minél kisebb mértékben teszik kiszolgáltatottá más fertőzéseknek és betegségeknek a szervezetet. Ennek egyik következménye a betegek terápiás együttműködésének (adherenciájának) kiemelt jelentősége a transzplantációs esetekben. Ennek számszerűsítéséről számos tanulmány és vizsgálat született az utóbbi években. Az Irish Medical Times által közölt 2007-es eredmények alapján az első év után 80-90 százalékos az adherens páciensek aránya, míg 10 éves időtávon már csak 40-60 százaléka [7]. A kor, kereset és a terápiában eltöltött idő mellett a gyógyszer hatóanyaga (és ezekhez kapcsolódóan valószínűleg a terápia más jellemzői) is szignifikáns mértékben függ össze az adherencia szintjével [8]. Mindezek alapján kijelenthető, hogy a beteg adherenciaszintje a terápiaváltások következtében tovább csökken, ami a további hatékony terápiát veszélyezteti, a vese túlélését csökkentheti.

A terápia pontos követése minden ezzel foglalkozó beteginformációs anyag alapját képezi. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) termékinformációs kiadványai alapján a készítményekkel kapcsolatosan minden egyes körülmény pontos betartása jelentőséggel bír, melyek között olyan tényezőket említenek, mint a bevétel dózisa, pontos időzítése, hogy étkezéshez kell-e bevinni [9]. Az ezek – de akár az egyes gyógyszerek különböző formái – között való váltásnak súlyos következményei lehetnek. Ezek között szerepel a túlzott vagy elégtelen szintű immunszuppresszió, illetve maga a graftkilökődés is. Kiemelendő a terápia személyre szabottságából fakadóan az is, hogy az egyes készítmények és terápiás rezsimok betegre való alkalmazása során – a fenti források alapján – fontos szempontot jelentenek a mellékhatások, hiszen az azokra javasolt gyógyszereket szintén összhangba kell hozni az immunszuppresszív szerrel.

Összegzően a tacrolimus generikumok térnyerése révén megnövekvő terápiaátállítások számos – pénzügyileg nem szükségképpen kifejezhető, vagy csak közelítőleg becsülhető – kockázatot hordoznak magukban: 1) a páciens készítményváltásra kényszerül, ami növeli a klinikai okra visz-

szavezhető szervkilökődés és szervevesztés kockázatát; 2) a páciens terápiahűsége gyengül: a kiváltott gyógyszert nem veszi be, vagy akár ki sem váltja a szert; 3) a készítményváltás miatt a páciens bizalma csökken, így a pszichés okból bekövetkező intolerancia előfordulási valószínűsége nő; 4) a politerápia miatt kedvezőtlen gyógyszer-interakciók fordulhatnak elő, az elsődleges készítményváltás tehát „továbbgyűrűzik”; 5) terápiaátállítás esetén a rejekció valószínűsége, a toxikus hatások fellépésének gyakorisága megnő; 6) egyéb szervátültetett betegek (tüdő, máj, szív) esetén a retranszplantáció esélye alacsony, így a beteg elvesztésének valószínűsége magas.

## KONKLÚZIÓ

A hatóanyagok közötti átállítás a szűk terápiás indexű gyógyszerkészítmények esetében olyan összetett és komplex tervezést igénylő folyamat, melyet minden esetben csak a szakorossal való konzultáció után lehet végrehajtani. A szervtranszplantáció esetén a tacrolimus-terápia alkalmazása során a felgyülemlett tapasztalat, a mellékhatások kivédésének gyakorlata, a párhuzamosan szedett gyógyszerek kölcsönhatásainak ismerete a felmerülő kockázatokat a lehető legkisebb szinten tartják, szemben a terápiaátállítással. A vázolt negatív kimeneteket figyelembe véve a 15-20%-os (reális) komplikációs ráta mellett kalkulált pénzügyi megtakarítás a hatóanyag-alapú és terápiás elvű fixesítési eljárások érvényesítésével előreláthatóan úgy növeli a szakmai kockázatok körét, hogy mindeközben szignifikáns további megtakarítást nem generál. Mindezek mellett számos olyan ellátási kockázat merül fel terápiaátállítás során, amely nem csupán többletköltséget szül, de a beteg életesélyeit jelentősen csökkenti.

A számszerűsíthető többletkiadások, illetve fellépő szakmai, ellátási kockázatokat számba véve szükséges azon finanszírozói döntés meghozatala, hogy a hatóanyag-alapú és terápiás elvű fixesítési eljárások érvényesítésével generál-e olyan szignifikáns megtakarítást, amely fedezi a felmerülő többletkiadásokat, a szakmai kockázatok körének elfogadható szinten tartásával.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Magyar Transzplantációs Társaság – Publikus dokumentumok / Betegtájékoztató páciensek részére
- [2] Rempert Ádám (2011): Vesetranszplantáltakról az általános orvosi gyakorlat számára, 2011. Medical Tribune, 18. évfolyam 4. szám
- [3] Dr. Varga Marina (2009) – A veseátültetést követő cytomegalovírus-fertőzés problémája, HLA-típus és a [2] CMV-fertőzés iránti fogékonyság. 2009. Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest (2009)
- [4] Rempert Ádám (2011): Vesetranszplantáltakról az általános orvosi gyakorlat számára, 2011. Medical Tribune, 18. évfolyam 4. szám
- [5] Berkow, Robert – Beers, Mark H. – Fletcher, Andrew J. – Chir, B. (2004): MSD orvosi kézikönyv a családban, Melancia Kiadói Kft., Budapest, 2004
- [6] Görög Dénes (2001): A szervátültetés helyzete Magyarországon, LAM 2001; 12(2); 85-87. old.
- [7] Irish Medical Times (2007): The challenges of patient adherence in transplant therapy, 2007. november 16., letöltés helye: <http://www.imt.ie/clinical/genito-urinary/2007/11/the-challenges-of-patient-adherence-in-transplant-therapy.html>
- [8] Chisholm, Marie A. – Lance, Charles E. – Mulloy, Laura L. (2005): Patient factors associated with adherence to im-

- munosuppressant therapy in renal transplant recipients, jelentés, American Journal of Health-System Pharmacy, Volume 62, Issue 17, pp. 1775-1781
- [9] European Medicines Agency (s. a.): Termékinformációs kiadványok, letöltés helye és ideje: [http://www.ema.europa.eu/docs/hu\\_HU/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000954/WC500030470.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR_Product_Information/human/000954/WC500030470.pdf), 2011. május 25.
- [10] Kaló Zoltán: A veseptőló kezelése és a vesetranszplantáció immunuszpresszív terápiainak gazdasági elemzése. Doktori értekezés, Semmelweis Egyetem, Budapest.
- [11] Colaizzi, J.L. – Lowenthal, D.T. (1986): Critical therapeutic categories: a contraindication to generic substitution? in: Clinical Therapy; 8. évf., 4. szám, 370-379. o.
- [12] Helderman, J.H. (2011): Generic Substitution for Immunosuppressive Drugs in: Dialysis & Transplantation. 2011/1. szám, 37-40. o.
- [13] European Medicines Agency (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence. 2010. január, London.
- [14] Sabatini, S. – Ferguson, R.M. – Helderman, J.H. (1999): Drug substitution in transplantation – A National Kidney Foundation White Paper. American Journal of Kidney Diseases, 33. évf., 369-374. o.
- [15] Pollard, S. et al. (2003): A pharmacokinetic and clinical review of potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A in: Clinical Therapy, 25. kötet, 1654-1669. o.
- [16] Vasquez, E.M. – Min, D.I. (1999): Transplant pharmacists' opinions on generic product selection of critical-dose drugs in: American Journal of Health-System Pharmacy, 56. kötet, 615-621.o.
- [17] Therapeutic Products Directorate (2006): Guidance for Industry. Bioequivalence Requirements – Critical Dose Drugs. Health Canada, Ottawa.
- [18] Dankó D. – Molnár M.P. (2011): Gyógyszertámogatás – rendszerek, eszközök, perspektívák. Medicina, Budapest (előkészületben).
- [19] Noszál B. (2009): Originális és generikus gyógyszerek: kutatás, hatékonyság, alkalmazás, finanszírozás in: LAM, 19. évf., 6-7. szám, 391-393. o.
- [20] Kerpel-Fronius S. (2010): Biológiai gyógyszerek ártámogatása klinikai farmakológiai nézőpontból in: IME, 9. évf., 8. szám, 52-58. o.
- [21] Dankó D. et al. (2011): Alternatívák a biohasonló gyógyszerek fenntartható közfinanszírozási rendszerére. Budapesti Corvinus Egyetem, Budapest.
- [22] URL: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON087629>. Letöltés ideje: 2011. november 30.
- [23] URL: <http://laegemiddelstyrelsen.dk/en/topics/authorisation-and-supervision/licensing-of-medicines/news/generic-substitution-terminated-for-oral-tacrolimus>. Letöltés ideje: 2011. november 30.
- [24] Resolución No.18994 de 12 de noviembre de 2008, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- [25] Állami Számvevőszék (2010): Jelentés a szervtranszplantáció, a donáció és az alternatív kezeléseik ellenőrzéséről
- [26] Schuller János (2010) Supportív májptóló eljárások a fulmináns májelégtelenség kezelésében. 2010. LAM; 20. évfolyam 2. szám:137–142

## A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dankó Dávid** közgazdász, a Budapesti Corvinus Egyetem (BCE) Vezetéstudományi Intézetének kutatásvezetője, doktorjelöltje. 2003 és 2008 között szakértőként vett részt számos stratégiai és egészségügyi tárgyú projektben. 2008-tól 2010 elejéig az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Ártámogatási Főosztályának stratégiai, elemzési és integrációért felelős főosztályvezető-helyetteseként fő feladata a gyógyszerekre és gyógyászati segédanyagokra vonat-

kozó ártámogatási koncepciók kialakítása, a döntéselőke-

szítést támogató elemzési tevékenységek koordinálása, valamint a főosztály nemzetközi kapcsolatainak irányítása volt. Jelenleg elsődlegesen támogatáspolitikával, valamint a beteggyógyítóműködés fokozásával kapcsolatos kérdésekkel foglalkozik. Emellett az Ideas & Solutions stratégiai tanácsadó cég ügyvezetőjeként stratégiai üzleti modellek, piacra viteli és portfólióstratégiák kialakításán dolgozik gyógyszeripari és orvostechinikai vállalatokkal. E témákban nemzetközi konferenciák rendszeres előadója, számos szakkikk és tanulmány szerzője, illetve társszerzője.



**Dr. Rempert Ádám** 1983-ban szerzett orvosi diplomát summa cum laude minősítéssel a Semmelweis Orvostudományi Egyetemen. 1986-ig dolgozott gyakornokként a SOTE II.sz. Patológiai Intézetében, majd 1992-ig a II.sz. Belgyógyászati Klinikán szerzett belgyógyász és nephrológus szakorvosi képesítést. Egy évet töltött a Rolicare Rt. Tétényi úti Kórházi Dialízis Központjában, ezt követően 1993-2009-ig a

Semmelweis Egyetem Transzplantációs és Sebészeti Klinikáján a vesetranszplantált betegek utógondozásában vett részt. 2010-óta a Szent Imre Kórház Nephrológiai Profiliájának és a B.Braun Avitum Zrt. 1. sz. Dialízis központjának munkatársa főorvosként. 2011-ben megkapta az UEMS, European Board of Transplantation Medicine honoris causa diplomáját vesetranszplantáció terén. 1998-óta tagja a Magyar Nephrológiai Társaság vezetőségének és azóta a társaság Transzplantációs Bizottságának vezetője.



**Mór Zoltán** 2006-ban a Budapesti Corvinus Egyetemen végzett közgazdászként. 2007 és 2011 között számos egészségügyi profilú beruházás működési modelljének kialakításában, projektmenedzsmentjében, egészségügyi szolgáltatók gazdálkodási, folyamat-

szervezési támogatásában vett részt. 2009 és 2011 között fekvő- és járóbeteg-ellátó intézményeknél finanszírozás és kontrolling terület felelőse.

Jelenleg az Ideas & Solutions stratégiai tanácsadó cégnél tanácsadóként dolgozik üzleti és finanszírozási modellek, gazdasági elemzések kialakításán gyógyszeripari vállalatokkal, fekvőbeteg-ellátó intézményekkel.