

Az egészség-gazdaságtani modellezés szerepe a gyógyszer-finanszírozásban; a reumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysága Magyarországon I.

Májner István, Brodszky Valentin, Gulácsi László, Budapesti Corvinus Egyetem, Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont, Budapest
Péntek Márta, Pest megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa

Jelen kétrészes tanulmányunkban a reumatoid arthritis (RA) biológiai terápiájának példáján mutatjuk be azt, hogy az egészség-gazdaságtani modellezés hogyan járul hozzá az egészségpolitikai döntéshozó, a gyakorló orvos és a társadalombiztosítás döntéseinek előkészítéséhez. Hazánkban, törvényi szabályozás következtében a gyógyszer-támogatási döntésekhez a finanszírozó hazai adatokon alapuló költséghatékonysági elemzések eredményeit várja el a biológiai terápiák területén is. Az RA olyan gyógyíthatatlan, krónikus betegség, amely esetében egy új terápia hatásának valós megítélése csak hosszú távon történhet. Magyarországon azonban nincs reumatológiai regiszter, amelyben a betegek életminőségéről, betegségprogressziójáról vagy forrás-felhasználási adatairól információ lenne nyerhető. Ilyen környezetben a modellezés, és a különböző forrásból származó információk szintetizálásának szerepe kerül előtérbe. Vizsgálatunkban hazai adatok felhasználásával elvégeztük egy nemzetközi költséghatékonysági modell adaptációját, amely eredményeként reális képet kaptunk a betegség és egy új gyógyszeres terápia, az infliximab hosszú távú hatásairól a várható egészségnyereség, költségek és a költséghatékonysági ráta tekintetében.

By the instance of a new biological drug therapy in rheumatoid arthritis we present in our article in two parts how health economic modelling can contribute to decisions made by not only policy decision makers but also by physicians. In Hungary, similarly to other countries, the financing institution requires cost-effectiveness studies for drug reimbursement decisions according to the legal regulation. Rheumatoid arthritis is an incurable, chronic disease that needs analyses with long-term time horizon for assessing a new therapy. However, in our country there is no rheumatologic registry as an essential source of patient data on quality of life, disease progression or costs. Under such circumstances the role of modelling that is synthesizing information from different sources comes to the front. In our study we adapted a foreign cost-effectiveness model in that we replaced the international data with Hungarian, where it was possible. As a result, we obtained long-term reliable data on health gain, disease progression, costs and incremental cost-effectiveness

ratio of rheumatoid arthritis and infliximab, a new biological drug therapy for the disease.

AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI MODELLEZÉS SZEREPE

Napjainkban az egészség-gazdaságtani vizsgálatok egyre növekvő hányada alapul valamilyen mértékben modellezésen is, hiszen az elemzéshez szükséges információ szinte soha nem lelhető fel egyetlen forrásból, például egy klinikai vizsgálatból. A modellezés lehetőséget nyújt a különböző forrásokból származó eredmények szintetizálására, vagyis a klinikai vizsgálatok és egészség-gazdaságtani elemzések eredményeinek olyan kiterjesztésére, amely segítségével az egészségügyi döntéshozó megfelelő információhoz juthat.

Magyarországon – más országokhoz hasonlóan – az egészség-gazdaságtani elemzésekhez segítséget nyújtó szakmai irányelv megállapítja, hogy: „A modellezés alkalmazása minden olyan esetben elfogadható, ahol a modell transzparens módon kerül bemutatásra, és ahol a modell felhasználja, és nem pedig pótolja a hatásosságra (eredményességre) vonatkozó tudományos bizonyítékokat.” [1]. Az egészség-gazdaságtani elemzések, és ezen belül maga a modellezés jelentősége azért növekedett világszerte, mert a finanszírozók (hazánkban a társadalombiztosítás) a gyógyszerek támogatásának elbírálásához további követelményeket állítottak a gyógyszergyártók elé, azaz az eddigi három adatszolgáltatási követelményt vagy „akadályt” egy negyedikkel is kiegészítették. Az Európai Unió valamennyi országában elvárás, hogy a gyártó a gyógyszerek esetén, a gyártási minőséggel (quality – „első akadály”), a biztonságossággal (safety – „második akadály”) és a hatásossággal (efficacy – „harmadik akadály”) kapcsolatos információkat mind a gyógyszer bejegyzése során, mind a finanszírozási (befogadási) folyamat (kérelem) indításakor mellékelje. Európában ez a feltétele az EMEA (European Medicines Agency) által történő bejegyzésnek. Negyedik akadályként a gyártóknak a gyógyszereik eredményességéről és költség-hatékonyságáról (effectiveness & cost-effectiveness – „negyedik akadály”) is szükséges adatokat szolgáltatniuk, amennyiben társadalombiztosítási támogatást kérvenyeznek. Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok végzése előtt annak demonstrálása szükséges, hogy a regisztrált gyógy-

szerek alkalmazása valóban a klinikai tünetek javulását eredményezik. Az egészség-gazdaságtani elemzések legfontosabb előfeltétele és összetevője az adott egészségügyi technológiák hatásosságáról rendelkezésre álló tudományos tények minősége. Sok gyógyszer-regisztrációs célból készült klinikai vizsgálattal az a probléma, hogy a vizsgálat időtartama rövid, és olyan klinikai végpontra vonatkoznak az eredmények, amelyek nem feltétlenül függenek össze a klinikai kép javulásával. A regisztrációt célzó vizsgálatokra jellemző, hogy a klinikai végpontok megválasztása a saját céloknak megfelelően történik, amely nem szükségszerűen esik egybe az egészség-gazdaságtani vizsgálatok adatigényét képviselő szempontrendszerrel. Ennek eredményeképpen az új gyógyszerek regisztrációjakor még viszonylag kevés számú tudományos bizonyíték áll rendelkezésre azok hosszú távú klinikai hasznáról. Egy új, nagyhatású gyógyszer megjelenésekor például az orvosnak a terápiáról, a döntéshozóknak pedig – a drágább terápiák esetében évente betegenként – akár több millió forintba is kerülő kezelés támogatásáról kell döntenie anélkül, hogy a szer közép- illetve hosszabb távú hatásairól elegendő információ állna rendelkezésre. Ezért a „negyedik akadály”-nak történő megfelelés további kiegészítő információkkal szolgál a valós klinikai haszonról és a költség-hatékonyaságról [3, 4, 5].

CÉLKITŰZÉS

Vizsgálatunk célja a rendelkezésre álló nemzetközi szakirodalmi és hazai adatok alapján az orvosi döntéshozatal és a finanszírozói támogatási döntések elősegítése volt a rheumatoid arthritis (RA) kezelésében egy hazánkban új biológiai szer, az infliximab terápiájának egy kiválasztott külföldi modell adaptációján keresztül. A rheumatoid arthritis (RA) egy krónikus autoimmun, leginkább a közép- és időskorú nőket fenyegető betegség, melyet sokizületi fájdalom, duzzanat, az ízületek progresszív destrukciója jellemez és funkcióvesztéshez illetve rokkantsághoz vezet. A betegség előfordulása világszerte 0,5-1,5% körül van, prevalenciája Magyarországon 0,5%-ra becsülhető epidemiológiai tanulmányok alapján [6, 7], vagyis hazánkban jelenleg mintegy 50 ezer RA-ban szenvedő beteg él.

Az RA modellezésének orvosi döntésre vonatkozó relevanciáját az adta, hogy a betegség élethosszig tartó (progresszív) folyamat, így terápiájának klinikai hasznát csak hosszú távon lehet értékelni teljes körűen. Az infliximabmal végzett klinikai vizsgálat azonban csupán egy évig tartott (54 hétig), ezért a betegségprogresszióra valamint a betegség intenzitására vonatkozóan mindössze korlátozott időszakot tekintve állt rendelkezésre adat [8, 9]. Hazánkban ráadásul nincs kellő számú, biológiai terápiában részesülő beteg, nincs RA regiszter sem, amiből a betegség progressziójára, életminőségre vagy akár költségekre vonatkozóan megbízható adatok lennének nyerhetők az infliximab terápia hosszú távú hatásainak megítéléséhez, vagyis a klinikai vizsgálat rövidtávú eredményeinek hosszú távra történő ki-

vetítéséhez. Ezért az orvosi döntéshozatal elősegítése érdekében más országból vett regiszter adatait használtuk. Másik oldalról, a modellezés a finanszírozási döntésben betöltött szerepét az a jogszabályi előírás támasztja alá, mely szerint a biztosító hazai adatokon alapuló költség-hatékonyági elemzések eredményeit várja el a biológiai terápia területén is. A biológiai kezelés jelen esetben, mely a súlyos, aktív, DMARD szerekre (hagyományos terápia) nem reagáló RA-s betegeknél javasolt, évi 3-5 millió Ft-ba kerül, szemben a tradicionális kezelés átlagos közel 150 ezer Ft költséggel. Vagyis a finanszírozónak tudnia kell, hogy milyen egészségnyereségért mekkora árat fizet (költség/egészségnyereség). Ebből fakadóan ismernie kell azt is, hogy mennyivel terheli meg a költségvetést az infliximab terápia (budget impact) mind rövid, mind pedig hosszú távon, vagyis hány betegre vonatkozik a biológiai terápia jelenleg és a jövőben Magyarországon. Általánosan megfogalmazva, a modellezés finanszírozói szempontból azt a célt szolgálta, hogy a költségek hosszú távú kivetítésében, a költség-hatékonyági tanulmányok adaptálásában nyújtson segítséget.

„FONTOS” FOGALMAK

Röviden ismertetjük a vizsgálatunk során végzett modellezés megértéséhez szükséges alapfogalmakat, majd pedig bemutatjuk az adaptáció során felhasznált randomizált klinikai, követéses vizsgálat, valamint a magyarországi keresztmetszeti felmérés eredményeit és magát az adaptáció alapjául szolgáló modellt. A randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, angol megnevezés szerint „randomized controlled trial” vagy „clinical trial” vagy „medical research” olyan klinikai vizsgálatokat jelentenek, melyek az új egészségügyi technológiák (új gyógyszerek, egészségügyi eszközök, biológiai szerek vagy más egészségügyi beavatkozások) hatásosságának és biztonságosságának bizonyítása céljából, a vizsgálati protokoll által szabályozott, ideális körülmények között zajlanak. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok pedig a klinikai vizsgálatok aranymércei.

A RHEUMATOID ARTHRITISSZEL KAPCSOLATOS FOGALMAK

A RA jelenleg gyógyíthatatlan betegség, a terápiák a fájdalom enyhítését és a progresszió megállítását, esetleg lassítását célozzák meg. Az alkalmazott kezelés hatását pontosan ezért a progresszió mértékével lehet a legjobban jellemezni. RA-ban az egyik legszélesebb körben vizsgált betegségjellemző a funkcionális károsodás, mely szoros összefüggésben áll a betegség fennállásának idejével. A funkcionális változások, vagyis a terápiás eredmények mérésére és értékelésére kérdőíveket fejlesztettek ki, mint amilyen a HAQ kérdőív is. A Health Assessment Questionnaire (HAQ) egy önkitöltős kérdőív, amely bizonyítottan alkalmas a funkcionális károsodások mérésére, erős kapcsolatot mu-

tat a betegség progressziójával és elfogadott módszer a terápiás eredmények követésére [10]. A HAQ kérdőív kiértékelése során a betegek állapota egy 0 és 3 közé eső számmal írható le, ahol a magasabb érték rosszabb funkcionálisra utal.

Az RA hagyományos, ún. DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, chloroquin, azathioprin, cyclosporine) terápiájának HAQ pontszám alapján történő megítélése egy időben ábrázolt görbén tipikusan pipa alakú formát ad (J-görbe). Vagyis a betegség felismerését követően a terápia megkezdésekor a HAQ pontszám csökken, majd az idő előrehaladtával visszafordíthatatlanul kezd növekedni, jellemzően a kiindulási érték felé emelkedve.

Az elmúlt évtizedben géntechnológiai eljárásokkal kifejlesztett ún. biológiai terápiák azonban egy olyan új gyógyszercsoportot alkotnak (az ún. TNF-alfa-gátlók: infliximab, etanercept, adalimumab és a T- ill B sejtgátlók: rituximab, abatacept), melyek a korábbi szerekhez képest gyorsabban hatnak, és képesek az ízületet alkotó csontszövetek pusztulását is megakadályozni, azonban ezek a biológiai szerek közel 20-szor többet kerülnek, mint a hagyományos DMARD terápiák. Például ez utóbbiak közül a két leggyakrabban alkalmazott DMARD, a methotrexat és a leflunomid terápiák költsége mindössze 30 000 valamint 80 000 Ft/beteg/év. A betegség krónikus, rokkantsághoz vezető jellegéből adódóan a terápiás beavatkozások élettartamra kifejtett hatásaiakon kívül a betegek életminőségében bekövetkező változások is kiemelt jelentőséggel bírnak. Az EQ-5D az egyik legelterjedtebb életminőségmérő módszer az egészség-gazdaságtani elemzésekben [11]. Az EQ-5D (eredeti nevén EuroQoL) nyugat-európai kutatóközpontok által közösen kifejlesztett önkitöltős egészségi állapot kérdőív, amely 5 dimenzióra terjed ki: mozgékonyosság, önellátás, szorogás/lehangoltság. Alkalmazásával a betegség illetve a beavatkozások okozta egészség-nyereség életminőséggel korrigált életév egységben (Quality Adjusted Life Year, QALY) válik kifejezhetővé, mely magába foglalja nem csak a megnyert élet-tartamot, de annak minőségét is.

EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉSEKNÉL HASZNÁLT KÖLTSÉGGKATEGÓRIÁK

Az erőforrások a költségfajta szerint a következőképpen csoportosíthatók:

- **Direkt egészségügyi költségek:** egészségügyi erőforrások, amelyek közvetlenül szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz (pl. laboratóriumi vizsgálatok, gyógyszerek költségei)
- **Direkt nem egészségügyi költségek:** nem-egészségügyi erőforrások, amelyek szükségesek az egészségügyi beavatkozáshoz (pl. utazási költségek, mentőszállítás), az informális ellátást biztosítók (informal care givers) ideje és az informális ellátás más költségei (informális ellátás

költségei, vagyis azon kiadások, amelyek nem az egészségügyi költségből finanszírozottak)

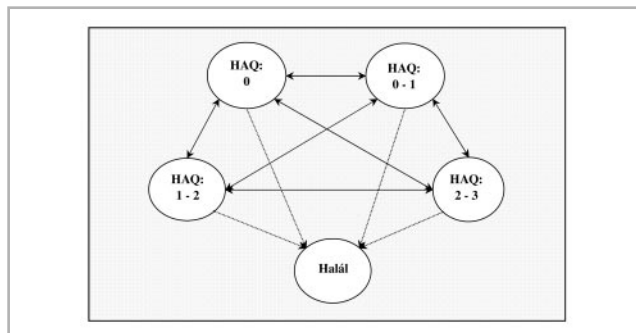
- **Indirekt költségek:** a betegek ideje, amely a munka-termelékenységben (productivity changes) bekövetkezett változást is tartalmazza (pl. rokkantnyugdíjazás, nem-fizetett munkából való kiesés költsége)
- az egészségügyi beavatkozás következményeként a jövőben felmerülő egészségügyi költségek.

MARKOV-MODELLEZÉS AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ELEMZÉSEKBE

A Markov-modellek különösen jól használhatók azokban az esetekben, ahol az adott döntési probléma olyan kockázatot hordoz, amely időben folytonos (ongoing risk over time). Az időben folytonos kockázatok két fő jellegzetessége, hogy bizonytalan az esemény bekövetkezésének ideje (pl. halálozási kockázat), valamint a bekövetkezéseinek száma (pl. adott terápia megváltoztatása, egészségben bekövetkező változás). A Markov-modellek az említett kockázatokat képesek megfelelően kezelni matematikai módszerek segítségével. Felépítésük alapvetően két tényezővel jellemezhető, az egyik a betegség súlyosságát leíró ún. Markov-állapot vagy modellállapot (speciálisan az RA-nál a HAQ pontok alapján kialakított intervallumok, vagyis a funkcionális állapot minősége szerint mért egészségügyi állapot kategóriája), a másik a Markov-állapotok közötti mozgást biztosító átmeneti valószínűségek. Az egyes valószínűségeket azt fejezik ki, hogy egy beteg mekkora valószínűséggel kerül az egyik funkcionális állapotból egy másikba. Négy Markov-állapotot tartalmazó modell esetében ezek a valószínűségek egy 4x4 elemű mátrix formájában írhatók fel. Az egészség-gazdaságtani elemzéseknél használt Markov-modellekben egy adott beteg mindig csak egy véges számú egészségi állapotban tartózkodhat. Minden egyes, az egészség-gazdaságtani vizsgálathoz kötött eseményt úgy modellezünk, mint két állapot közötti átmenetet. Az állapotoknak egymást kölcsönösen kizáróknak és teljesnek kell lenniük, tehát egy beteg egyszerre mindig csak egy állapotban lehet, de valamilyen állapotban mindig lennie kell. Azt az állapotot, amelyet többé már nem lehet elhagyni, ún. abszorpciós állapotnak nevezik, mely jelen esetben a halál állapota.

A Markov-modell egyik lényeges tulajdonsága, hogy a modellnek „nincs emlékezete” (memoryless), amely azt jelenti, hogy az átmeneti valószínűségek állandóak az egymást követő ciklusok során. Egy, például progresszív állapotban lévő betegnek mindig ugyanakkora esélye van arra, hogy meghal, függetlenül attól, hogy milyen régóta van progresszív állapotban. Általánosabban fogalmazva, a modell nem veszi figyelembe, hogy a beteg az előző ciklusok során milyen utat járt be.

A modellezés a gyakorlatban úgy történik, hogy az elemzés időhorizontját egyenlő időszakokra osztják (ciklusok), a ciklusok hosszát pedig úgy választják meg, hogy a klinikai események bekövetkezéséhez mérten ésszerű időtartamot



1. ábra
A Markov-modell struktúrája a Wong-modellben.
Minden kör egy állapotot, minden nyíl egy megengedett átmenetet jelez.

takarjon. Olyan modellekben, amely a beteget egész életén át követi, és az egyes események bekövetkezésének valószínűsége viszonylag csekély, ott a ciklusidőt általában egy évben határozzák meg, tipikusan ilyenek bizonyos kardiovaszkuláris és krónikus megbetegedések modelljei. Ha viszont a klinikai események gyakrabban következnek be, akkor a ciklusidőnek is rövidebbnek kell lennie, például a daganatos betegségeknel általában egy hónap, vagy akár egy hét is az influenza esetében.

A Markov-modell a betegek egy kohortjának előre rögzített állapotok közötti mozgását követi az idő előrehaladtával. Minden egyes időpontban maguk az életben lévő betegek, valamint a forrásfelhasználásuk nyomon követésével kiszámolhatók az élethosszig tartó költségek és életminőséggel korrigált életévek száma. Rögzítve az egyes állapotokhoz tartozó kimeneteleket (health outcome), hasznosságokat (utility), illetve költségeket (cost) a modell sok cikluson át történő futtatásával meghatározható egy adott betegség (vagy technológia) hosszú távú költsége és haszna. Ennek alapján összehasonlíthatóvá válik, hogy hogyan alakulnak a klinikai és gazdasági következményei az RA-nak, ha a betegek kapnak, vagy ha nem kapnak infliximab terápiát [11, 12, 13].

MÓDSZER

A modellezésnél felhasznált vizsgálatok és felmérések

Az infliximab hatásosságának és biztonságosságának megállapítására Maini és Lipsky [8, 14], valamint Antoni és Calden az ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy, 1999) vizsgálat során egy 54 hétig tartó randomizált, kettősvak, placebo-kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek [15]. Utóbbiak az infliximab hatásosságát úgy értékelték, hogy a vizsgálatban résztvevő betegeket a kiindulási időpontban funkcionális állapotuk (HAQ érték) szerint megkülönböztették, majd először 30 hét, másodsor pedig egy év elteltével újra besorolták őket valamelyik HAQ kategóriába. A funkcionális állapot szerinti megkülönböztetés 4 intervallum szerint történt, azok a betegek, akik HAQ

értéke 0 volt, a funkcionális károsodás nélküli kategóriába kerültek, a 0 és 1 közötti értékkel rendelkezők az enyhe, az 1 és 2 közöttiek a közepesen súlyos, a 2 és 3 közöttiek, pedig a súlyosan károsult funkcionális állapottal jellemzett kategóriába.

Az infliximab terápia egy éven túli hasznának megállapításához felhasznált reumatológiai adatbázis az ARAMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) szolgált [16]. Az ARAMIS adatbázis egy követéses vizsgálaton alapult, amelyben 4258 RA-s beteget követtek összesen 17 058 betegéven keresztül az Egyesült Államok és Kanada 9 centrumában 1981 júliusa és 1995 decembere között

Magyarországon nincs RA regiszter, amely az RA-s betegeket követné, és amelyet fel lehetett volna használni a magyar adatokon nyugvó költséghatékonysági számításokhoz. Így ahhoz, hogy egyáltalán valamilyen valós képet kapjunk a magyar betegek életminőségéről, betegségprogressziójáról, a betegség gazdasági terhééről, minimálisan egy keresztmetszeti vizsgálat szükségeltetett. Ez volt a célja annak a 2004-ben 6 reumatológiai centrum közreműködésével zajlott felmérésnek, amelyben összesen 255 betegről rögzítettek adatokat, a demográfiai jellemzőiktől kezdve a betegség-történetükig [17, 18]. A betegek minden esetben egy kérdőívet töltöttek ki, amelyen keresztül felmérték azokat a faktorokat, amelyek egy egészség-gazdaságtani modellezéshez szükségesek, így a betegek:

- funkcionális károsodásának mértékét, betegségprogresszióját: HAQ érték
- életminőségüket: EQ-5D érték
- mindazokat a tényezőket, amelyekhez forrásfelhasználás köthető (egy éves időszakra vonatkoztatva)
 - direkt költségek: felhasznált gyógyászati segédeszközök, gyógyszerek, kórházi költségek, szakápolás vagy más ember segítsége, stb.
 - indirekt költségek: a munkából kiesett jövedelem mértéke.

A hazai adaptáció alapjául szolgáló modell

A nemzetközi szakirodalom RA területén készült modellek szisztematikus áttanulmányozása során többféle modell-szerkezetet azonosítottunk [19, 20], melyek döntő többsége valamilyen Markov-modellen alapult. A modellek áttekintése után kiválasztottuk a Wong-modellt, mely a magyarországi adaptációhoz alapul szolgált. Mindezt azért tettük, mert a Markov-modellezéshez szükséges átmeneti valószínűségmátrixokat – más közlésektől eltérően – ezekben a cikkekben publikálták, és mert az kifejezetten az infliximab költséghatékonyságát becsülte más országokban [21, 22, 23].

Betegségprogresszió

E modellek (melyeket a továbbiakban egy modellnek tekintünk) alapvetően vertikálisan (terápia szerint) és horizontálisan (időben) is két részre oszthatók. A modell vertikális

	Placebo + MTX 30. héten				Infliximab + MTX 30. héten			
	HAQ = 0	0 < HAQ ≤ 1	1 < HAQ ≤ 2	2 < HAQ ≤ 3	HAQ = 0	0 < HAQ ≤ 1	1 < HAQ ≤ 2	2 < HAQ ≤ 3
HAQ = 0	0	0	0	0	1	0	0	0
0 < HAQ ≤ 1	0,2	0,7	0,1	0	0,27	0,46	0,27	0
1 < HAQ ≤ 2	0	0,32	0,63	0,05	0,07	0,43	0,47	0,03
2 < HAQ ≤ 3	0	0,09	0,32	0,59	0,02	0,06	0,5	0,42

1. táblázat
Átmenetivalószínűség-mátrixok az első ciklus alatt, ATTRACT vizsgálat

tagolását az ATTRACT klinikai vizsgálat alapján építették fel, melyben a betegeket két terápiás ágon követték, ezáltal lehetővé téve azok közvetlen összehasonlítását. Az infliximab placebóval szembeni hatásosságának megítélése azon alapult, hogy milyen arányban mozogtak a betegek felfelé és lefelé az egyes funkcionális állapotokkal jellemzett intervallumok között, melyet átmeneti valószínűségekké lehetett jellemezni. Az 1. táblázat a kiindulási állapot és az első mérés közötti átmeneti valószínűségeket mutatja a két terápiás ágon.

A modell horizontális tagolása a betegség progresszióját követi (fél éves ciklusokban) a klinikai vizsgálat időtartama illetve az ezt követő időszakban. Randomizált kontrollált vizsgálat az infliximab hatásosságáról csak egy éves időszakra állt rendelkezésre, az ezt követő időszakra vonatkozó betegségprogresszió a modellben egy hosszú távú követéses RA regiszter, az ARAMIS adatbázis alapján publikált fél éves átmenetivalószínűség-mátrixok szerint történt. Mivel a modellben egy éves infliximab terápiát feltételeztek, a hosszú távú hatás vizsgálatához az ARAMIS követéses vizsgálat megfelelőnek bizonyult, hiszen az itt regisztrált betegek egyike sem részesült biológiai terápiában. Összességében, a modell első évében a betegek a terápia két különböző ágán két különböző átmenetivalószínűség-mátrix (ATTRACT vizsgálat) alapján progrediáltak, a második évtől kezdve azonban már egységes valószínűségeket szerint (ARAMIS).

EGÉSZSÉG-NYERESÉG

Az egészség-gazdaságtani elemzések egyik célja annak megítélése, hogy az új terápia többletráfördítése – amely jelen esetben az infliximab költsége – milyen egészségnyereségben mérhető többlethasznót eredményez. Ez a költség-hatékonysági vizsgálatoknál használt ún. inkrementális költség-hatékonyság, ahol a többletráfördítést viszonyítjuk a

többlethaszonhoz. A vizsgálatok ezen formája leginkább azért terjedt el az egészség-gazdaságtani elemzésekben, mert szemben például a költség-haszon elemzésekkel, egy adott egészségügyi kimenetelt nem kell konkrét pénzürtékekkel jellemezni. Ehhez a funkcionális károsodás mértéke önmagában nem elegendő. Korábbi felmérésekből azonban bebizonyosodott, hogy az egyes HAQ stádiumokhoz jellemző költségeket és életminőség-értékeket (egészségnyereség) lehet rendelni, ugyanis e három tényező között egyértelmű kapcsolat áll fenn: minél magasabb a funkcionális károsodás mértéke – növekvő HAQ értékek – annál magasabbak a betegség költségei és értelemszerűen, annál alacsonyabb az életminőség (EQ-5D érték). A modellben ennek megfelelően minden HAQ csoporthoz egy EQ-5D értéket társítottak, így a betegek HAQ csoportok közötti elmozdulása egyben egészségnyereség-változást is kifejezett, ami a QALY (életminőséggel korrigált életév-nyereség) számítás alapja.

MORTALITÁS

A modell hosszú távú jellegéből következően fontos a mortalitás figyelembevétele is. Az átmeneti valószínűségek alapjául szolgáló randomizált kontrollált vizsgálatnál csak azt közölték, hogy a betegek milyen eséllyel mozognak a HAQ stádiumok között, azt nem, hogy milyen kilátásaik vannak az életben maradásra. Ugyanakkor számos publikációból kiderül, hogy az RA megbetegedés növeli a halálozás kockázatát, amelyet a modellben figyelembe kellett venni. [24] Wong és mtsai modelljében [22] epidemiológiai adatok alapján többlethalálzással számoltak, amely során minden HAQ stádium közötti ugrás 1,77-szeresére emelte a mortalitást a korra és nemre azonos ország-specifikus populáció halálzási rizikójához képest. Ennek megfelelően, a modellből csak a funkcionális károsodás nélküli állapotban lévő betegek kerültek ki a standard halálzási valószínűségeket szerint.

Vizsgálatunk eredményeit és az érzékenységi vizsgálatokat cikkünk második részében, a következő lapszámunkban közöljük.

A szerzők bemutatását következő lapszámunkban olvashatják.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Egészségügyi Minisztérium [2002]: Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez, 4. Irányelv csoport: Az alkalmazott gyógyító-megelőző eljárásokhoz kapcsolódó egészségjavulás mérése: a költséghatékonysági arányszám nevezőjének számítása. Egészségügyi Közlöny. 52. évf. 11. szám. 1321-1322. old.
- [2] Jenei Gy. [2005]: Közszolgálati közgazdaságtan, egészség-gazdaságtan, Európai Unió követelmények In: Gulácsi L. [2005] Egészség-gazdaságtan, Medicina Könyvkiadó Rt, Budapest. 44-69. old.
- [3] Drummond, M. F. – Barbieri, M. – Wong, J. B. [2005]: Analytic Choices in Economic Models of Treatments for Rheumatoid Arthritis: What Makes a Difference? Medical Decision Making. 25. évf. 520-533. old.
- [4] Gulácsi, L. – Boncz, I. – Drummond, M. [2004] Issues for countries considering introducing the "fourth hurdle": the case of Hungary. *Int J Technol Assess Health Care* 20 évf. 337-341 old.
- [5] Gulácsi, L. [2007] The time for cost-effectiveness in the new European Union member states: the development and role of health economics and technology assessment in the mirror of the Hungarian experience. *Eur J Health Econ*, Epub ahead of print 2007 Apr 14.
- [6] Lepp-Gazdag A. – Gulácsi L. – Brandtmüller Á – Dávid T. [2002]: A reumatoid arthritis megbetegedés és ellátás jellemzői Magyarországon. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*. 6. évf. 645-657. old.
- [7] Kiss, C.G. – Lovei, C. – Suto, G. et al. [2005] Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 32 évf. 1688-1690 old.
- [8] Maini, R. – St. Clair E. W. – Breedveld, F. C. – Furst, D. – Kalden, J. – Weisman, M. – Smolen, J. – Emery, P. – Harriman, G. – Feldmann, M. – Lipsky, P. for the ATTRACT Study Group: [1999]: Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet*. 354. évf. 1932-39. old.
- [9] Kobelt, G. – Jönsson, L. – Young, A. – Eberhardt, K. [2003]: The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology*. 42. évf. 326-335. old.
- [10] Maini, R. N. – Breedveld, F. C. – Kalden, J. R. – Smolen, J. S. – Davis, D.- Macfarlane, J. D. – Antoni, C. – Leeb, B. – Elliott, M. J. – Woody, J. N. – Schaible, T. F. – Feldmann, M. [1998]: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 41. évf. 1552-1563. old.
- [11] Gulácsi L. [2005]: Egészség-gazdaságtan. Medicina Könyvkiadó Rt. Budapest.
- [12] Brandtmüller, A. – Gulácsi, L. A modellezés szerepe az egészség-gazdaságtani elemzések során. [2005] In: Egészség-gazdaságtan (szerk: Gulácsi, L.): 439-496 old. Medicina Könyvkiadó Budapest
- [13] Sonnenberg, F. A: – Beck, J. R. [1993]: Markov Models in Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making*. 13. évf. 322-338. old.
- [14] Lipsky, P. E. – van der Heijde, D. M. – St Clair, E. W. – Furst, D. E. – Breedveld, F. C. – Kalden, J. R. – Smolen, J. S. – Weisman, M. – Emery, P. – Feldmann, M. – Harriman, G. R. – Maini, R. N.: Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group [2000]: Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group*. *New England Journal of Medicine*. 22. évf. 1594-1602. old.
- [15] Antoni, C. – Kalden, J. R. [1997]: Combination therapy of the chimeric monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 17. évf. Különkiadás 73-77. old.
- [16] Fries, J. F. – Bruce, B. [2003]: The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. *Journal of Rheumatology*. 30. évf. 167-78. old.
- [17] Péntek, M. – Poór, Gy. – Czirják, L. és mtsai. [2007] Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. *Magyar Reumatológia* 48. évf. 42-51 old.
- [18] Péntek, M. – Czirják, L. – Kobelt, G. et al. [2007] Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. *J Rheumatol*, közlésre elfogadva (megjelenik: 2007. június)
- [19] Májer, I. – Péntek, M. – Brodszky, V. – Gulácsi, L. [2006] Egészség-gazdaságtani modellek a reumatoid arthritis terápiájának költség-hatékonysági elemzésében; a szakirodalom szisztematikus áttekintése, *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 44. évf. 30-36 old.
- [20] Kobelt G. [2006] Health economic issues in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 35 évf. 415-425 old.
- [21] Wong, J.B. – Ramey, D.R. – Singh, G. [2001] Long-term morbidity, mortality and economics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44. évf. 2746-2749 old.
- [22] Wong, J. B. –, Singh, G. – Kavanaugh, A. [2002]: Estimating the Cost-effectiveness of 54 Weeks of Infliximab for Rheumatoid Arthritis. *The American Journal of Medicine*. 5. évf. 400-408. old.
- [23] Barbieri, M. – Wong, J. B. – Drummond, M. [2004]: The Cost-Effectiveness of Infliximab for Severe Treatment-Resistant Rheumatoid Arthritis in the UK. *Pharmacoeconomics*. 23. évf.: 607-618. old.
- [24] Péntek, M. – Brodszky, V. – Májer, I. és mtsai. [2006] A mortalitás szerepe a reumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysági modelljeiben. *Magyar Reumatológia* 47 évf. 79-85 old.