

Etanercept-kezelés költséghatékonysági elemzése juvenilis idiopathiás arthritisen

Dr. Brodszky Valentin, Kárpáti Krisztián, Dr. Gulácsi László, Budapesti Corvinus Egyetem
Dr. Balogh Zsolt, Dr. Orbán Ilonka, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Dr. Péntek Márta, Pest megyei Flór Ferenc Kórház

A leggyakoribb és legjelentősebb gyulladásos gyermekreumatológiai kórkép a juvenilis idiopathiás arthritis (JIA). A betegség kezelésében újabban alkalmazott biológiai terápia reményt adhat azoknak a betegeknek is, akiket a hagyományos terápiákkal nem lehet megfelelően kezelni. Hazánkban JIA indikációban csak egy biológiai szer, az etanercept adható. A szignifikáns egészségnyereség mellett a biológiai terápiák jelentős költségnövekedést eredményeznek. Elemzésünk célja az etanercept alkalmazásának egészség-gazdaságtani modellezése Magyarországon. Markov-modellt – „Előzetes Corvinus-ORFI Modell” – építettünk, hogy elemezzük a költséghatékonyságot. A modell hazai regiszteradatokon és klinikai vizsgálatok eredményein alapul. Modellünkben a hagyományos bázisterápiákra épülő kezelési stratégiát hasonlítjuk össze azzal a stratégiával, amelyben az etanercept is szerepel terápiás lehetőségként. Az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,72, így egy QALY 9,7 mFt hozzáadott költséget jelent négyéves időtávot figyelembe véve, hatéves időtávon pedig ugyanez a növekményi költséghatékonysági arány 8,7 mFt/QALY/év lesz.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common and substantial inflammatory rheumatic disease in childhood. Use of targeted immune modulator biologic drugs in the treatment of JIA have spread recently, as these agents can improve symptoms of patients who have failed to previous treatment options due to ineffectiveness or intolerance. Etanercept is currently the only approved biologic treatment in Hungary. The aim of this study was modelling the health economic impact of etanercept therapy in Hungary. A Markov-model was developed – called „Preliminary Corvinus-ORFI Model” – to assess cost-effectiveness. Input data are derived from clinical trial and Hungarian register. Sequences of traditional disease modifying drugs with or without etanercept were compared. Average QALY gain was 0.72, cost-effectiveness ratio was 9.7 million HUF/QALY (38 800 Euro/QALY, 1 Euro=250 HUF) on 4 year time horizon and 8.7 million HUF/QALY (34 800 Euro/QALY) on 6 year time horizon.

BEVEZETÉS

A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) egy heterogén összetételű betegségcsoport közös elnevezése [10]. A JIA ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az izü-

letek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérhetik. Minden 16. születésnap előtt kezdődött, legalább egy ízületet érintő, legalább 6 hete fennálló ízületi gyulladást JIA-nak nevezünk, amennyiben minden egyéb, ismert ízületi gyulladást okozó betegség kizárható a háttérben. A JIA betegségcsoportban a betegek 7 alcsoportba sorolhatóak (szisztémás, oligoartikuláris, szeronegatív poliartikuláris, szeropozitív poliartikuláris, enthesopathiás, arthritis psoriatica, egyéb) [22]. Az egymástól sok tekintetben különböző alcsoportok egységes elnevezését a domináló krónikus arthritis, mint közös tünet indokolja.

A betegség kialakulásában az örökletes genetikai tényezők mellett ma még nem ismert tényezők is szerepelnek, amelyek együttesen vezetnek az immunpathomechanizmusú, zömében T sejt-mediálta ízületi gyulladás és egyéb szervi tünetek kifejlődéséhez. A gyulladás kialakulásában szinte minden alcsoportban az alfa tumornekrózis faktor (TNF α) citokinnek van kulcsszerepe, kivéve a szisztémás formát, amelyet ma interleukin-6 (IL-6) mediálta betegségnek vélünk és ezen citokinnek egyben a modern biológiai terápia célpontjai.

Nemzetközi adatok a betegség prevalenciáját a 16 éves aluli populációban 0,1% körülire, éves incidenciáját pedig 0,01%-ra teszik [21]. Bár hazai felmérések nem készültek, valószínűsíthető, hogy a nemzetközi adatok idehaza is alkalmazhatók. Magyarországon, másfél millió 16 éves aluli lakossal számolva, a gyermekkorú JIA prevalenciát 1500-2000-re, az incidenciát 150-re becsüljük.

A betegség kezelésnek célja a gyulladás és a fájdalom csökkentése, az ízületi súlyos irreverzibilis károsodások, destrukciók megelőzése, lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése ill. a funkcióvesztés csökkentése, valamint az életminőség fenntartása illetve javítása. A gyógyszeres kezelés első lépéseként ún. nem-szteroid gyulladáscsökkentőket (NSAID) alkalmazunk gyulladáscsökkentésre. Második lépésként az aktívan zajló esetekben ún. bázisterápiás szert (methotrexat, salazopyrin, imuran, chloroquin, hydroxychloroquin, D-penicillamin, arany inj. i.m.) adunk. Elsőként a bázisterápiás szerek közül rendszerint a methotrexatot választjuk, a többi szerre az enyhébb esetekben vagy gyógyszer intolerancia esetén kerül sor.

A betegek egy része nem reagál, vagy nem tolerálja a bázisterápiás szereket, ezekben az esetekben a TNF α blokkoló biológiai szerek vezethetnek eredményre, amelyek a felnőtt reumatológiához hasonlóan a gyermekreumatológiában is terápiás áttörést hoztak. Ezen szerek közül hazánkban az infliximab (Remicade), az adalimumab (Humira) és

az etanercept (Enbrel) került törzskönyvezésre, melyek közül ez utóbbi regisztrált a JIA poliartikuláris formáinak kezelésére. Az etanercept rekombináns DNS technológiával előállított fehérje, amely kompetitíve gátolja a TNF α sejtfelületi receptorokon való kötődését, és ezáltal a TNF α biológiai aktivitását. A biológiai terápia indikációját, alkalmazási feltételeit, nyomon követését, ellenőrzését szigorú szabályok rögzítik, amelyet a Reumatológiai és Fiziotherápiás Szakmai Kollégium Módszertani Levele részletez [1].

AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI SZAKIRODALOM ÁTTEKINTÉSE

Egy technologiaelemzési jelentést publikáltak napjainkig JIA és biológiai kezelés témában (Cummins et al. 2002) [7], amely a brit finanszírozó NHS felkérésére készült, ennek az anyagnak egy változata a NICE oldalán is megtalálható, mint egészségügyi technológia-értékelő jelentés. A tanulmányban a gyártó által a NICE-nak beadott költség-hasznosság modellt elemezték. A modell feltételezéseinek a bírálata során a tanulmány megállapítja, hogy azok tudományos bizonyítékokkal nem kellőképpen alátámasztottak. A NICE-jelentés ugyanakkor a konklúzióban megállapítja, hogy a JIA megbetegedés esetén a költség-hasznossági vizsgálat során lényeges (módszertani) nehézségekkel kell szembenézni, és a 16 000 £/QALY inkrementális költség-hatékonysági érték (ICER) bizonyos fokú bizonytalansággal terhelt, de más, nagyobb validitással bíró becslés nem áll rendelkezésre. Meg kell jegyezni, hogy idáig ez az egyetlen egészség-gazdasági modell és költség-hasznossági számítás és érték a gyógyszerrel kapcsolatosan. Jelen publikáció célja az etanercept-terápia alkalmazásának egészség-gazdaságtani modellezése juvenilis idiopathiás arthritisben, és a kezelés hatására jelentkező egészségnyereség, költség-növekedés, költség-hatásosság és költség-hasznosság értékelése.

MÓDSZEREK

A modell felépítése

A jelenlegi terápiás gyakorlatban a bázisterápiás szerek közül rendszerint a methotrexatot választják elsőként, ennek eredménytelensége esetén jöhet szóba az etanercept-kezelés. A sikertelen methotrexat-kezelés utáni terápiás alternatívákhoz kapcsolódó hasznokat és ráfordításokat intézetünk által fejlesztett Markov-modell, az ún. Előzetes Corvinus-ORFI Modell segítségével becsüljük meg. [5]

Modellünkben két megközelítésből is számításokat végeztünk. Alapesetben ahol lehetséges volt, ott magyarországi regiszteradatokat használunk (ORFI-regiszter), mert ezek az eredményességi adatok jobban leírják a hazai viszonyokat. Az adatok az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet III. Általános és Gyermekreumatológiai Osztályán követett betegek dokumentációjából származnak [20]. Számításainkat elvégezzük randomizált kontrollált vizsgálatok eredményei alapján is.

A modellünkben vizsgált kezelések hatásosságát a magyar irányelvnek [1] és klinikai vizsgálatok gyakorlatának megfelelően a Giannini javulási kritériumok szerint értékeljük (1. táblázat). A betegnél nem kerül sor terápia-váltásra, amíg az ún. Giannini30 kritérium teljesülése fennáll, vagyis legalább 3 kritérium 30%-os javulása következik be. Az alkalmazott kezelés és a Giannini javulási kritérium elérése határozza meg, hogy a betegek a modell mely állapotaiban tartózkodnak. Az egyes állapotokhoz az adott terápiának megfelelő funkcionális állapotot, hasznosságot és költséget rendeltünk, a hazai regiszteradatokat, illetve a klinikai vizsgálatok eredményei alapján.

A Giannini javulási kritériumok esetében 6 paraméter értékelését végzi el a vizsgáló orvos:

1. az orvos véleménye a betegségről /vizuális analóg skálával=VAS/,
2. a beteg vagy szülő véleménye a beteg állapotáról /VAS/
3. a gyermekkorra adaptált Health Assessment Questionnaire /CHAQ/ értéke,
4. a gyulladt ízületek száma,
5. a mozgáskorlátozott ízületek száma, és végül
6. a vörössvértest-süllyedés.

Értékelhető javulásról akkor beszélünk, ha legalább 3 paraméterben a javulás elér legalább 30%-ot és romlás maximum csak egy paraméterben haladhatja meg a 30%-ot (Giannini 30% javulás). A 30%-os javulás mellett az 50 és 70%-os mértéket (Giannini 50%, Giannini 70% javulás) is meg szokták állapítani.

1. táblázat A Giannini javulási kritérium

AZ ELEMZÉS NÉZŐPONTJA ÉS A LEFEDETT IDŐHOSSZ

Az elemzés időhorizontjának a 4 és 6 éves időtávokat választottuk, mert az etanercept-kezelés leghosszabb publikált követéses eredményei 4 évesek. JIA betegek esetén, és a hazai követéses eredmények is 4 évre visszamenőleg ismertek a 2002-es regisztrációt követően. Élethosszú időtávon nem elemezzük az etanercept-terápia várható hatását, mivel kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy milyen a betegség-aktivitás, -progresszió és a JIA-val összefüggő mortalitás a JIA betegek esetén a felnőtt korban. A hosszabb távú hatás értékeléséhez megvizsgáljuk a kezelés kezdete és a 17 éves életkor közötti időtávot. A hazai gyakorlatban átlagosan 11 éves korban kezdik az etanercept-kezelést [20], tehát 6 éves időtávot vizsgálunk.

A modellben a finanszírozó szempontjából vizsgáljuk az etanercept-kezelést.

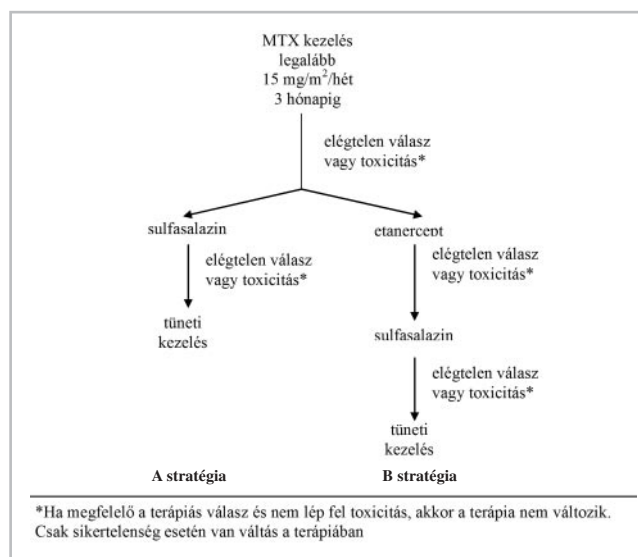
ÖSSZEHASONLÍTOTT KEZELÉSI STRATÉGIÁK

A modellben összehasonlított kezelési stratégiák meghatározásakor több szempontot is figyelembe vettünk. Olyan bázisterápiás készítményeket vizsgáltunk csak, amelyek rendelkeznek Magyarországon, és alkalmazási előírataikban szerepel a JIA indikáció. A leflunomid indikációi között nem szerepel a JIA, a penicillamin Magyarországon nem szerepel a rendelkezhető hatóanyagok közül, ezért nem kerültek be az elemzésbe. Csak olyan készítményeket vizs-

gáltunk, amelyeknél RCT-ben is vizsgálták a hatásosságot, és a hatásosság jól bizonyított.

A hatásosság értékeléséhez áttekintettük a korábban publikált irodalmakat és meta-analíziseket, kiegészítve az újonnan publikált vizsgálatok eredményeivel. Az ismert szisztematikus irodalmi áttekintések és meta-analízisek [7, 11, 26] csak a sulfasalazin (SSZ) és a metotrexat (MTX) esetében ismert jó minőségű tudományos bizonyíték a hatásosságról JIA-ban.

Az elemzésünkben a kezdeti eredménytelen vagy nem tolerált MTX-kezelés után vizsgáljuk a különböző terápiás lehetőségeket, amelyek a fenti feltételeknek megfelelően a SSZ, etanercept és tüneti kezelések lehetnek. Tüneti kezelés során a beteg gyógyszeres kezelésként csak szteroidot és fájdalomcsillapító kezelést kap, miután a szóba jöhető bázisterápiák hatástalannak vagy toxikusnak bizonyultak. Ennek megfelelően modellünkben két kezelési stratégiát hasonlítottunk össze (1. ábra).



1. ábra
A modellben összehasonlított kezelési stratégiák

Elemzés típusa

Modellünkben különböző hatásosságú és költségességű terápiás eljárásokat hasonlítottunk össze, az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve 3.1 pontjának [8] megfelelően, költség-hatásossági és költség-hasznossági összehasonlításokat alkalmazva.

I. Költség-hatásossági összehasonlítások:

- Giannini30 válaszban töltött növekményi idő

A növekményi költséghatékonysági hányados (ICER) számításának módja:

$$ICER = \frac{\sum Költtség_{A\ stratégia} - \sum Költség_{B\ stratégia}}{\sum Giannini30\ Életévek_{A\ stratégia} - \sum Giannini30\ Életévek_{B\ stratégia}}$$

II. Költség-hasznossági összehasonlítás:

- QALY nyereség

A növekményi költséghatékonysági hányados (ICER) számításának módja:

$$ICER = \frac{\sum Költség_{A\ stratégia} - \sum Költség_{B\ stratégia}}{\sum QALY_{A\ stratégia} - \sum QALY_{B\ stratégia}}$$

A modellben vizsgált betegcsoport

A modellünkben a vizsgált populáció kiindulási jellemzőit az ORFI Gyermekreumatológiai osztályának regisztere alapján határoztuk meg [20]. A számításokat elvégezzük Lovell vizsgálatába beválogatott betegek kiindulási értékei szerint is [16]. A két betegcsoport adatait táblázatban hasonlítottunk össze (2. táblázat).

Tulajdonságok	Lovell és munkatársainak vizsgálata [15]	ORFI Regiszter (etanercept-terápia megkezdése 18 éves életkor előtt) [20]
Betegszám	58	37
Lány (%)	39 (67%)	26 (70%)
Életkor a diagnózis felállításakor	nincs adat	5,9±4,4
Életkor a biológiai terápia indításakor	10,4±3,8	11,4±3,8
Betegség fennállása a biológiai terápia kezdetekor (év)	5,9±3,2	5,5±3,8
RF+ betegek száma	13 (23%)	6 (16%)
Duzzadt ízületek száma	30,1±14,5	12,9±8,7
Mozgáskorlátozott ízületek száma	13,8±13,0	17,0±11,8
Az orvos általános értékelése (VAS, mm)	64±22,8	57,7±16,0
A beteg/szülő általános értékelése (VAS, mm)	48±22,8	56,4±21,1
Vörösvértérsüllyedés (mm/h)	42,4±27,4	30,7±19,7
CHAQ (0-3)	1,5±0,8	1,1±0,6

2. táblázat

A betegek általános jellemzői az etanercept-kezelés kezdetekor, Lovell vizsgálatában és a hazai regiszter szerint; a táblázatban az átlag és szórás értékek szerepelnek

BETEGSÉGPROGRESSZIÓ ÉS MORTALITÁS A MODELLBEN

A JIA betegségprogressziójának értékelése nem egységes, a szakirodalom sem említi olyan egységes paramétert, amely bizonyítottan jelezne a betegség előrehaladtát, hasonlóan mint a felnőtt RA-ban használt HAQ kérdőív [3]. Ezért a tüneti kezelés esetében, amikor már minden bázis-terápia hatástalannak bizonyult, állandó ütemű funkcionális állapot- és életminőség-romlással számolunk. Ennek ütemét a felnőttkori eredményekkel megegyezően számoljuk, ami a bázisterápiára nem reagáló betegeknél 0,028 pont/év hasznosságromlást jelent [4].

Azoknál a betegeknél, akik reagálnak valamelyik bázis-terápiára, nem számolunk progressziót a reagálás ideje alatt. Ezt a feltételezésünket mind a Lovell-vizsgálat négyéves követéses adatai [16], mind az ORFI-regiszter adatai [20] alátámasztják. A kezelés hatásának elmúltával azt feltételezzük, hogy a beteg állapota (funkcionális állapot, élet-

minőség) éppen annyival romlik, mint amennyivel javult a terápia megkezdésekor.

JIA-ban irodalmi adatok szerint a mortalitási rizikó 3-5-ször magasabb, mint az átlag populációé [3]. Azonban arra vonatkozóan nincs adat, hogy az egyes kezelések hogyan befolyásolják a mortalitást, így modellünkben nem számoltunk ezzel a paraméterrel.

ÉLETMINŐSÉG ÉRTÉKELÉSE

A felnőttkori RA-modellekben leggyakrabban a funkcionális állapot (HAQ) és a hasznosság között megfigyelt lineáris kapcsolat alapján határozzák meg az életminőséget [2]. A funkcionális állapot és az életminőség kapcsolata JIA esetében szakirodalmi adatokkal nem alátámasztott. Egy korábbi JIA etanercept-modellben [7] a felnőttkorra jellemző átváltási arányt használták, aminek alkalmazását a NICE-értékelés megkérdőjelezte.

Modellünkben a hasznosság leírására a szülő általános értékelésén alapuló életminőség-mérési módszert, a vizuál analóg skálát (VAS) használjuk. Selvaag, és munkatársai tanulmányukban leírták, hogy a betegek életminősége legszorosabb kapcsolatot a reggeli ízületi merevséggel (Pearson-korreláció: -0,672) és a szülő általános értékelésével (Pearson-korreláció: -0,661) mutatja [25]. Azért is választottuk a szülői értékelést, mert ez a paraméter eleme a Giannini-kritériumnak, és a legtöbb vizsgálatban mérték. Modellünkben az életminőség-értékeléskor azzal a feltételezéssel élünk, hogy a hasznosság megegyezik a szülői értékelés VAS-skálán mért értékével. Modellünkben az alábbi hasznosságértékeket alkalmaztuk az eredményes kezelések esetében:

- etanercept, valós hazai klinikai gyakorlat (effectiveness): 0,34 [20].
- etanercept, klinikai vizsgálat (efficacy): 0,27 [16]
- sulfasalazin: 0,19 [27]

DISZKONTÁLÁS

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelvének megfelelően [8] 5%-os diszkontrátát használtunk, mind a költségek, mind az egészségnyereség vonatkozásában a hosszútávú értékeléskor. A diszkontráta érzékenységi vizsgálatát is elvégeztük, a költségekre vonatkozóan 3% és 6%-os, az egészségnyereségre vonatkozóan 0%, 3% és 6%-os rátákkal.

A MODELLBEN HASZNÁLT ÁTMENET-VALÓSZÍNŰSÉGEK

Modellünkben egy esemény bekövetkezésének (és be nem következésének) valószínűségét β -eloszlással határozzuk meg a gyakoriságból [6]. A valószínűségi értékeket is két szempontból (hatásosság és eredményesség) számoljuk. RCT-k és klinikai vizsgálatok alapján [14, 15, 16, 27]

és hazai regiszter adatai [20] alapján is meghatároztuk. A használt valószínűségeket táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat).

Az eltérő időtávú valószínűség-adatokat az időtáv függvényében korrigáljuk a modell fél éves ciklusaihoz.

Kezelés	Giannini30 válasz fél évnél		Kezelés visszavonása elégtelen válasz vagy toxicitás miatt, fél év után, hosszútávon		
	N	P \ddagger	N	P \ddagger	P \ddagger fél év
Etanercept – Lovell vizsgálata	20/25	0,778	24/58*	0,483*	0,079
Etanercept – ORFI regiszter	23/28	0,800	5/37	0,154§	0,054
Sulfasalazin	15/35	0,432	24/139†	0,177†	0,093

* 4 évre vonatkozó érték
† 1 évre vonatkozó érték
§ 1,5 évre vonatkozó érték
‡ β -eloszlás szerint számolt valószínűségek

3. táblázat

A modellben használt átmenet-valószínűségek

A MODELLBEN HASZNÁLT KÖLTSÉGEK

Gyógyszerköltségek: A különböző kezelési stratégiákban használt gyógyszerárakat és az éves kezelési költségeket az érvényes (2006. október) árlista alapján számoltuk [19]. A kezelést a finanszírozó nézőpontjából vizsgáljuk, ezért a költségek számításakor a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott teljes árral (fogyasztói ár) számoltunk. Ha ugyanaz a hatóanyag különböző gyári néven is forgalomban volt, akkor a legalacsonyabb árú készítménnyel számoltunk. Az egyes kezelések éves költségét a megfelelő egységre (testtömeg, testfelszín) számoltuk ki, és a modellszámításakor ezeket használjuk (4. táblázat). A testtömeget és a magasságot a modellben az életkor alapján becsültük, publikált magyarországi felmérések eredményei szerint [9]. A modellben használt életkortól függő átlagos testtömeget és magasságot a JIA-ra jellemző nemek szerinti megoszlás (lányok aránya 70% ORFI-regiszter és 66,7% Lovell vizsgálata) szerint súlyoztuk. Nincs adat arra, hogy a JIA betegek testtömege hogyan viszonyul az átlag populációhoz. Azonban ha eltérés van, akkor szakértői vélemények szerint a betegek súlya alacsonyabb. Tehát modellünkben várhatóan felülbecsülhetjük a betegek súlyát, ami magasabb költségekkel jár, mint a tényleges.

Az etanercept gyógyszerköltségét azzal a feltevéssel számoltuk, hogy nincs pazarlás a kiszerelésekből. Ezt megtehetjük, hiszen a legújabb előirat szerint a kiszerelés megbontás után még 14 napig felhasználható. Így a legkisebb adagolás (4 éves kor, 6,3 mg) mellett is felhasználható a teljes mennyiség (4. táblázat).

Monitorozási költségek: A különböző kezelésekhez tartozó monitorozási költségeket az alkalmazási előiratok és a biológiai kezelésekről szóló magyar irányelv [1] alapján számoltuk. A laborvizsgálatokat és a diagnosztikai eljárásokat a járóbeteg pontok szerint értékeltük. Az egyes tevé-

Gyári név (hatóanyag)	Kiszerelés	Adagolás (max. dózis)	Fogyasztói ár (Ft)	Éves költség 1 ttkg-ra (Ft/kg)
Salazopyrin (sulfasalazine)	100x500mg	30mg/kg/nap (2g)	2 164	474
Enbrel (etanercept)	4x25mg	2x0,4mg/kg/hét (2x25mg)	144 218	59 995

4. táblázat
A modellben vizsgált gyógyszerek éves költsége az adagolás egységének (ttkg) megfelelően

kenyésekhez tartozó pontszámot a hatályos törzslista szerint vettük figyelembe [12]. A szakorvosi vizitek költségét becsültük, a járóbeteg szolgálatok finanszírozásának összege és az esetszám hányadosaként. A 1,36 Ft értéken számoltunk 1 járóbeteg pontot az érvényes OEP alapdíjak alapján. A methotrexat, sulfasalazin és etanercept monitorozási költsége rendre 4113 Ft/év 2481 Ft/év és 19163 Ft/év.

Orvosi és kórházi költségek: Nincs magyarországi publikált adat a JIA-hoz kapcsolódó egészségügyi költségekre vonatkozóan. Ezért nemzetközi eredmények és hazai felnőttkori RA-adatok segítségével becsültük meg a hazai költségeket. Hazai JIA költségadatok nem ismeretesek, csak a felnőttkori RA költségeit ismerjük Magyarországon [23]. Ezért először megnéztük, hogyan viszonyul egymáshoz a két betegség költsége, és ennek az arálynak a segítségével becsüljük meg a hazai JIA költségeket. Egy 2006-ban megjelent összefoglaló tanulmány [17] szerint 6 JIA-költség tanulmányt publikáltak eddig. A publikációkból 2 európai (német és finn), amelyből a német tanulmányt használtuk [18] a költségbecslésben, mert ismerjük a német felnőtt RA költségadatokat is. Több tanulmányt is publikáltak a német felnőtt RA költségekről, azt választottuk összehasonlításra, ahol a vizsgálat időpontja a közelebb volt a JIA felméréshez [24]. A német direkt egészségügyi költségadatokat a két betegség esetén táblázatban mutatjuk be (5. táblázat). Németországban a JIA egészségügyi direkt költsége mintegy 85%-a az RA hasonló költségének. Hasonló arányt feltételezve Magyarországon a JIA direkt egészségügyi költsége 265 000 Ft/beteg/év.

Költségeírás	JIA	RA	Arány JIA/RA
Egészségügyi direkt költségek Németországban (€)	1 821*	2 312†	
Egészségügyi direkt költségek Németországban Ft-ban, 2006-ra korrigálva‡	713 040	848 111	84,1%
Egészségügyi direkt költségek Magyarországon, 2006-ra korrigálva	264 958	315 149§	

*1999, Forrás:[18], †2000, Forrás: [24],
‡Az adott évek megfelelő átlagos árfolyamon a költségeket átváltottuk Ft-ra, majd az inflációs rátával korrigáltuk 2006-ra,
§ 2004-es hazai keresztmetszeti felmérés [23] eredménye, inflációs rátával korrigálva 2006-ra

5. táblázat
JIA és RA költségek összehasonlítása, magyar JIA költségek becslése

A fentiekben használt költségadatokat (a felmérések időpontját tekintve) a biológiai kezelések költséghatása feltehetően még nem, vagy csak kis mértékben befolyásolja.

Ezért a becsült eredményt mint „bázis” költségeket használjuk, amihez hozzáadódhatnak a modellünkben vizsgált bázis terápiák és monitorozási költségek.

Egy finn tanulmány szerint az etanercept-kezelés hatására 54%-kal csökkennek a direkt egészségügyi költségek, ha az etanercept-kezelés miatt jelentkező költségnövekedéssel nem számolnak [13]. A tanulmányban 31 beteg adatait elemezték a kezelés megkezdése előtt és után 1 évig. Sulfasalazin esetében nem ismerünk hasonló adatot. Azzal a feltevéssel élünk, hogy a kezelésre reagáló betegeknél hasonló költségmegtakarítás érhető el.

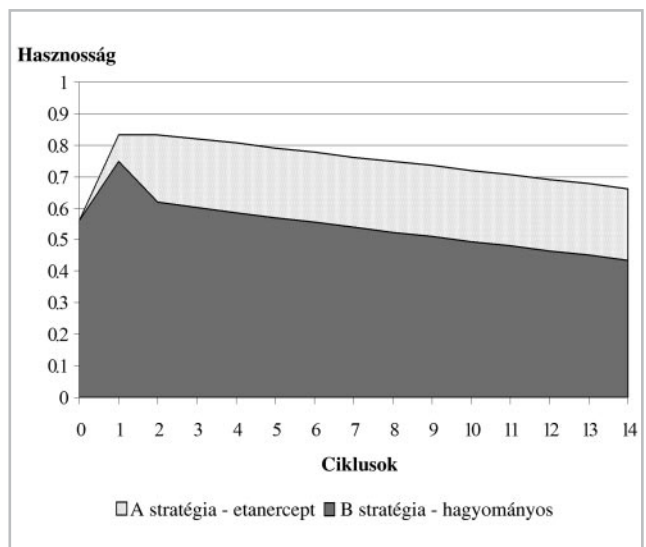
ÉRZÉKENYSÉG-VIZSGÁLAT

Elvégeztük a modell legfontosabb változóinak érzékenységvizsgálatát. Az érzékenységvizsgálatba bevont változók: költség és egészség-nyereség diszkontláb, javulás valószínűsége a kezelés hatására, a hasznosság-változás nagysága a kezelés hatására, direkt egészségügyi költségek változása.

EREDMÉNYEK

Hasznosság

Modellünkben az „B” stratégia esetében az etanercept-SSZ-tüneti kezelés terápiás sorrendet vizsgáltuk. Hazai eredményességi adatok alapján megmutatjuk a hasznosság alakulását az időben (2. ábra). Mindkét vizsgált kezelési stratégia javítja a hasznosságot, etanercept esetében ez a hatás nagyobb. Ugyanis etanercept-kezelés mellett a hasznosság a terápia kezdetekor nagyobb mértékben és több betegnél javul (javulást mutató betegek aránya nagyobb). Másrészt kisebb a lemorzsolódás, ezért hosszabb távon megmarad a kedvező hatás.



2. ábra
A hasznosság változása az időben A és B kezelési stratégia esetében

KÖLTSÉGHATÉKONYSÁGI EREDMÉNYEK

Az etanercept-kezelés mellett az egy betegre eső átlagos költség 7,01 millió Ft-tal nagyobb, mint a tüneti ellátás esetében négyéves időtávon. Az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,72. 1 QALY 9,7 millió Ft-ba kerül a modell alap paramétereit (ORFI-regiszter) és a négyéves időtávot figyelembe véve. Egy Giannini30 javulási állapotban töltött beteg-év 4,4 mFt-ba kerül. Ha követjük a betegeket 17 éves korig, azt látjuk, hogy nő a QALY nyereség, javul a költséghatékonyság (8,7 mFt), de nagyobb lesz a növekményi költség (6. táblázat) is. Igaz, hogy csak a teljes periódusra eső növekményi költség növekszik, az egy évre vetített érték nem.

4 éves időtáv, hazai eredményesség adatok (ORFI regiszter)			
	QALY	Giannini30 évek	Költség
Etanercept	3,145	2,738	8 902 695
SSZ	2,422	1,144	1 876 163
Különbség	0,724	1,594	7 026 532
ICER	9 707 322	4 406 788	-
6 éves időtáv (17 éves korig), hazai eredményesség adatok (ORFI regiszter)			
	QALY	Giannini30 évek	Költség
Etanercept	4,250	3,669	11 955 556
SSZ	3,177	1,411	2 627 940
Különbség	1,073	2,258	9 327 616
ICER	8 691 317	4 131 034	-
4 éves időtáv, hatássági adatok (RCT, követéses vizsgálatok)			
	QALY	Giannini30 évek	Költség
Etanercept	2,587	2,562	7 524 752
SSZ	2,094	1,144	1 872 674
különbség	0,492	1,418	5 652 077
ICER	11 484 924	3 986 234	-
6 éves időtáv (17 éves korig), hatássági adatok (RCT, követéses vizsgálatok)			
	QALY	Giannini30 évek	Költség
Etanercept	3,464	3,358	9 926 317
SSZ	2,726	1,411	2 624 135
Különbség	0,738	1,948	7 302 182
ICER	9 890 851	3 749 028	-

6. táblázat

A modell fő eredményei 4 és 6 éves időtávon, eredményességi (hazai regiszter) és hatássági (klinikai vizsgálatok) adatok alapján

AZ ÉRZÉKENYSÉG-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

6 éves időtávon 6 változó különböző értékeit figyelembe véve az 1 QALY-ra eső növekményi költség 6,7 és 12,3 mFt/QALY között változik. A klinikai javulásra (Giannini30) vonatkozó költséghatékonysági arány 3,5-4,5 millió Ft/megnyert év között változik. A költséghatékonyságot leginkább az alkalmazott diszkontráta és a sikeres kezelés következtében jelentkező hasznosság javulás mértéke befolyásolja.

AZ ELEMZÉS KORLÁTAI

A korábbi (2002) JIA költség-hasznossági modellt a NICE azért illette kritikával [7], mert a modell a felnőtt RA modell adaptációja volt, azaz készítői feltételezték, hogy a

felnőtt RA-betegek betegségjellemzői a gyermekeknél JIA megbetegedés esetén is alkalmazhatók. „Előzetes Corvinus-ORFI Modellünkben” kerültük a felnőtt RA-adatok átvételét és alkalmazását. A betegségprogresszió esetében azonban nincs publikált adat a szakirodalomban, ezért szükséges volt a felnőtt RA-ra jellemző progresszióval számolni.

A hasznosság értékeléséhez és a QALY számításhoz a szülő általános állapot-értékelését használtuk. Ez a megoldás gyermekpopuláció esetén széleskörűen használatos, speciális esetnek tekintendő, amely fontos módszertani kérdéseket is felvet, hiszen az értékelésnél a legrosszabb és legjobb érték nincs hozzárendelve a halál és a teljes egészség állapotokhoz. Azonban JIA-ban etanercept-kezelés mellett nem ismert publikált irodalmi adat megfelelőbb mércével mért hasznosságról.

A költség-számításnál nemzetközileg publikált adatokat is használtunk. A költségadatok megfeleltetése, áthelyezhetősége különböző országok között megkérdőjelezhető. Éppen ezért „Előzetes Corvinus-ORFI Modellünkben” költség-arányt (JIA/RA) vettünk át a szakirodalomból, ismert hazai RA adatok felhasználásával. Feltételezzük, hogy a költség-arányok transzferálhatósága és ennek következtében az eredmény validitása elfogadható. Hazai költségadatok JIA megbetegedés esetén az eddigiekben nem kerültek még publikálásra.

Az etanercept hatására jelentkező (etanercept költségén kívüli) költségmegtakarítás nagyságát is nemzetközi adatok alapján becsültük. Ebben az esetben is csak a költségcsökkenés arányát használtuk fel becsülésünkhöz.

KÖVETKEZTETÉSEK

Modellünkben egy gyermekkori reumatológiai betegség, a JIA biológiai kezelésének egészség-gazdaságtani elemzését végeztük. A feladat nehézségét jelzi, hogy eddig nem publikáltak egészség-gazdaságtani elemzést ebben a témában, míg a JIA-nak megfelelő felnőttkori megbetegedések biológiai kezelésének költség-hatékonyságát számos tanulmányban vizsgálták [2]. A vizsgált kérdésben mindössze egy modell NICE-értékelése jelent meg [7], de magát a modellt nem publikálták.

Ennek oka, hogy kevés ismerettel rendelkezünk arról, hogy a betegséget leíró klinikai változók (Giannini-kritériumok), hogyan függenek össze a hasznossággal és a költségekkel. Másrészt az életminőség mérése és a QALY számítás gyermekkorban kevésbé megalapozott, mint felnőtt korban, ami megnehezíti a költség-hasznossági arány számítását.

A kevés adat miatt modellünkben több feltevéssel is élünk. Modellünk eredményei részben az ORFI hazai regiszteradataira épülnek, ami azért fontos, mert a hazai betegadatok és egészségügyi gyakorlat figyelembevételével lehet a legpontosabban becsülni az eredményeket.

Modellünkben az etanercept-kezelés költséghatékonysága 6,7-11,5 millió Ft/QALY sávban mozog. Ez az érték feltehetően felülbecsült, mert nem számoltunk az indirekt költ-

ségek várható csökkenésével, ami további költség-megtakarítást jelentene. A költség-hasznosság mellett a költség-hatásosságot is értékeltük, egy megnyert év, amit a beteg a Giannini kritériumok szerint javult állapotban tölt 3,5-4,1 mFt/év többlet költséget jelent a finanszírozónak.

A költség-hatékonyság értékelésekor figyelembe kell vennünk, hogy az érintett populáció kicsi. A betegek száma 2000-re tehető hazánkban, közülük körülbelül 50-150 beteg-

nél lehet indokolt az etanercept-kezelés, ami azt jelenti, hogy a költségvetési hatás várhatóan nem jelentős. Arra is tekintettel kell lenni, hogy gyermek betegségének gyógyítása fontos társadalmi prioritást jelent, többet vagyunk hajlandók áldozni ugyanakkora egészség-nyereségért gyermekeknél, mint felnőtteknél. A fentieket figyelembe véve JIABan az etanercept-kezelés költség-hatékonysági aránya elfogadható és finanszírozása javasolható.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] A reumatológiai és fizioterápiás szakmai kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról második, módosított változat. *M Reum.* 2005, 46, 199-255.
- [2] Bansback, N. J., Regier, D. A., Ara, R. és mtsai.: An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: Focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs.* 2005, 65, 473-496.
- [3] Borchers, A. T., Selmi, C., Cheema, G. és mtsai.: Juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun. Rev.* 2006, 5, 279-298.
- [4] Brennan, A., Bansback, N., Reynolds, A. és mtsai.: Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2004, 43, 62-72.
- [5] Briggs, A., Sculpher, M.: An introduction to markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998, 13, 397-409.
- [6] Briggs, A. H., Ades, A. E., Price, M. J.: Probabilistic sensitivity analysis for decision trees with multiple branches: Use of the dirichlet distribution in a bayesian framework. *Med. Decis. Making.* 2003, 23, 341-350.
- [7] Cummins, C., Connock, M., Fry-Smith, A. és mtsai.: A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: Etanercept. *Health Technol. Assess.* 2002, 6, 1-43.
- [8] Egészségügyi Minisztérium: Az egészségügyi minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. *Egészségügyi Közlöny.* 2002, 52, 1314-1333.
- [9] Eiben, O. G., Mascie-Taylor, C. G.: Children's growth and socio-economic status in Hungary. *Econ. Hum. Biol.* 2004, 2, 295-320.
- [10] Fink, C. W.: Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J. Rheumatol.* 1995, 22, 1566-1569.
- [11] Giannini, E. H., Cassidy, J. T., Brewer, E. J. és mtsai.: Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* 1993, 23, 34-46.
- [12] Gyógyinfok: Törzslista hatályos: 2006.07.01. 2006, 2006.
- [13] Haapasaari, J., Kautiainen, H. J., Isomaki, H. A. és mtsai.: Etanercept does not essentially increase the total costs of the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatol.* 2004, 31, 2286-2289.
- [14] Imundo, L. F., Jacobs, J. C.: Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1996, 23, 360-366.
- [15] Lovell, D. J., Giannini, E. H., Reiff, A. és mtsai.: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric rheumatology collaborative study group. N. Engl. J. Med.* 2000, 342, 763-769.
- [16] Lovell, D. J., Reiff, A., Jones, O. Y. és mtsai.: Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006, 54, 1987-1994.
- [17] Minden, K.: What are the costs of childhood-onset rheumatic disease? *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2006, 20, 223-240.
- [18] Minden, K., Niewerth, M., Listing, J. és mtsai.: Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2004, 63, 836-842.
- [19] OEP: Támogatott készítmények. 2006, 2006.
- [20] Orban, I., Sevcic, K., Balogh, Z.: Biológiai terápia követéses vizsgálata ORFI JIA regiszter alapján. *MRE Gyermekreumatológiai Szekció.* 2006.
- [21] Peterson, L. S., Mason, T., Nelson, A. M. és mtsai.: Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum.* 1996, 39, 1385-1390.
- [22] Petty, R. E., Southwood, T. R., Manners, P. és mtsai.: International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004, 31, 390-392.
- [23] Péntek, M., Kobelt, G., Szekanecz, Z. és mtsai.: Burden of illness costs and outcomes of rheumatoid arthritis in Hungary. *Value Health.* 2005, 8, A29.

- [24] Ruof, J., Hulsemann, J. L., Mittendorf, T. és mtsai.: Costs of rheumatoid arthritis in Germany: A micro-costing approach based on healthcare payer's data sources. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62, 544-549.
- [25] Selvaag, A. M., Flato, B., Lien, G. és mtsai.: Measuring health status in early juvenile idiopathic arthritis: Determinants and responsiveness of the child health questionnaire. *J. Rheumatol.* 2003, 30, 1602-1610.
- [26] Takken, T., Van der Net, J., Helders, P. J.: Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001, (3), CD003129.
- [27] van Rossum, M. A., Fiselier, T. J., Franssen, M. J. és mtsai.: Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch juvenile chronic arthritis study group. Arthritis Rheum.* 1998, 41, 808-816.

A SZERZŐK BEMUTATÁSA



Dr. Brodszky Valentin 1999-ben szerzett általános orvosi diplomát a Semmelweis Egyetemen. 2005-ben okleveles közgazdász diplomát szerzett a Budapesti Corvinus Egyetemen. 2005-től

a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának PhD hallgatója. Jelenleg a Budapesti Corvinus Egyetemen dolgozik tanársegédként, az Egészség-gazdaságtani és Tehnológiaelemzési Kutatóközpont munkatársaként.

Kárpáti Krisztián, gyógyszerész (SZOTE 1997.), közgazdász (BKAE 2004.), PhD. hallgató (SOTE), a Budapesti Corvinus Egyetem Közszolgálati Tanszékén az Egészség-

gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport tagja. Kutatási területei: gyógyszer-technológia elemzés, egészség-gazdaságtani vizsgálatok.



Dr. Gulácsi László, PhD egyetemi docens a Budapesti Corvinus Egyetem, Közszolgálati Tanszékén, ahol az Egészségügyi Közgazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont vezetője. Gulácsi László orvos, szakorvos, valamint a matematikai közgazdaságtan, a szociológia és a matematika terén szerzett egyetemi oklevelet. A

Medical University of Amsterdam, a Budapesti Közgazda-

ságtudományi és Államigazgatási Egyetem, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem és a Debreceni Orvostudományi Egyetem PhD fokozataival rendelkezik. Az *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, az *European Journal of Health Economics* és a *Internazionale, Economia Politica del Farmaco*, Mario Negri Institute, Bergamo, Italy szerkesztő bizottságának tagja. Az eddigiekben 4 könyvet és több mint 200 szakmai közleményt publikált az egészségügyi közgazdaságtan, egészségügyi technológiaelemzés és a minőségfejlesztés terén magyarul és idegen nyelven.



Dr. Péntek Márta reumatológus és fizioterápiás szakorvos, a Pest megyei Flór Ferenc Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás osztályának adjunktusa, a Semmelweis Egyetem Doktori Isko-

lájának doktorandusza. Tagja a Magyar Reumatológusok Egyesületének, a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaságnak és a Magyar Mikrobiológiai Társaságnak. Kutatási területe a betegséggel összefüggő életminőség.