

Az orphan drug problémakör egészség-gazdaságtani megközelítése

Dr. Boncz Imre, Pécsi Tudományegyetem

A ritka betegségek azon betegségeket jelölik, melyek alacsony gyakorisággal fordulnak elő, vagyis kisebb betegpopulációt érint megjelenésük. Tanulmányunkban áttekintést kívánunk nyújtani a ritka betegségek gyógyszeres kezelésének (orphan drug) speciális egészség-gazdaságtani és ártámogatási vonatkozásairól. Jó közelítéssel elmondható, hogy az alacsonyabb prevalencia egyértelműen a magasabb árral jár együtt. Ez egyben azt is jelenti, hogy a költség-hatékonysági érték igen magas lesz, ami a szokásos „standard küszöbértékeket” jelentősen meghaladja. Az alacsony betegszám ugyancsak problémát okoz a klinikai vizsgálatokban, komoly nehézséget jelent például egy randomizált kontrollált vizsgálat kivitelezésében. Összességében elmondhatjuk, hogy a ritka betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek speciális befogadáspolitikai és ártámogatási szabályokat igényelnek, melyet a magyar egészség-gazdaságtani irányelvben is rögzíteni szükséges.

The term of rare diseases is used to describe diseases with low prevalence, where only a few number of individuals are affected. The aim of this paper is to give an overview about those special considerations surrounding the health technology assessment (HTA) and reimbursement of orphan drugs. Due to the low prevalence of the diseases, the treatments are very often having higher prices. With other words, under the current standards of performing HTA an additional unit of health gain often can be achieved for a higher cost. Therefore orphan drugs do not usually meet the current threshold criteria of being cost-effective. Moreover, because of the small number of patients available for clinical studies, it is rather difficult to design and conduct randomized controlled trials. We conclude that orphan drugs require special considerations in HTA and funding, moreover these issues are necessary to be addressed to the Hungarian guideline of health technology assessment as well.

A RITKA BETEGSÉGEK (ORPHAN DRUG) PROBLÉMAKÖR BEMUTATÁSA

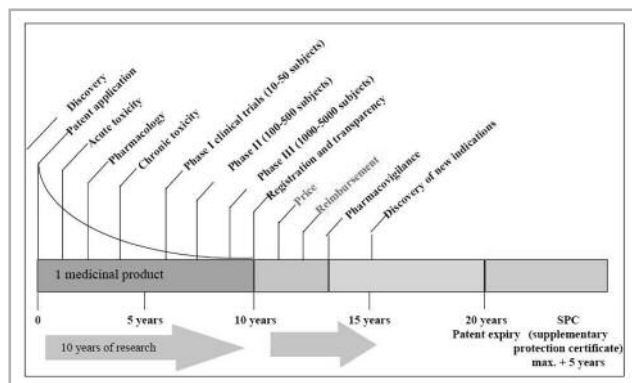
A ritka betegségek azon betegségeket jelölik, melyek alacsony gyakorisággal fordulnak elő, vagyis kisebb betegpopulációt érint megjelenésük. Jelenleg mintegy 5000-8000 ritka betegséget tart nyilván az orvostudomány, és aktuális becslések szerint az Európai Unió lakosságának hozzávetőlegesen 6-8%-át érinti, vagyis 24-36 millióra becsülhető az a la-

kosságszám, melyet az Európai Unióban érint ez a problémakör. Tovább nehezíti a ritka betegségek és betegek helyzetét, hogy a több ezer ilyen betegségből csak mintegy 300-nak van az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) Betegségek Nemzetközi Osztályozása (International Classification of Diseases, ICD) szerinti kódja.

Tanulmányunkban áttekintést kívánunk nyújtani a ritka betegségek gyógyszeres kezelésének speciális egészség-gazdaságtani és ártámogatási vonatkozásairól.

Az 1. ábra azt szemlélteti, hogy a gyógyszerek életciklusában hol helyezkedik el az egészség-gazdaságtani elemzések készítésének/alkalmazásának ideje. Mint látható, a gyógyszer kifejlesztésének mintegy 10 éves időszaka után következik a regisztráció (törzskönyvezés), az ármeghatározás és a társadalombiztosítási ártámogatás megszerzése. Ebben a szakaszban nagy jelentőséggel bír a regisztráció/ármeghatározás és a társadalombiztosítási ártámogatás megszerzése közötti időszak. A gyártó, illetve a forgalomba hozatali engedély birtokosa ugyanis abban érdekelt, hogy a törzskönyvezés és a TB-támogatás megszerzése közötti idő minél rövidebb legyen. Amennyiben ugyanis ez nagyon elhúzódik (hosszú évekre), úgy jelentősen lerövidül a szabaddal védettséggel biztosított időszak, és hamar megjelennek a generikus kompetítorok.

A ritka betegségek gyógyszereinél a kutatás-fejlesztési költségek értelemszerűen ugyanabban a nagyságrendben mozognak, mint a nagy betegcsoportok kezelését érintő gyógyszereké, vagyis több tízmilliárd forinról beszélhetünk [1]. A gyógyszergyárak a kutatási-fejlesztési források allokációja során óhatatlanul is azon gyógyszerek fejlesztésére koncentrálnak, melyek nagy betegcsoportokat érintenek, ezáltal a befektetett források megtérülése biztosítottnak látszik. A kis betegcsoportot érintő gyógyszerek fejlesztése nagy kockázattal jár, és megtérülése egyáltalán nem értelemszerű.



1. ábra
Gyógyszerek életciklusa a felfedezéstől [Forrás: Recherche & Vie, LIM, AGIM]

A ritka betegségek kezelésében is érezhető és látványos fejlődés ment végbe az elmúlt évtizedekben. Míg korábban a cisztás fibrózisban szenvedő betegek átlagos várható élettartama 7-11 év volt, addig ma már ilyen betegek elérik 30-as éveik végét, 40-es éveik elejét. A Duchenne izomdisztrófiában szenvedő betegek sem halnak már meg 10 éves korukban, hanem megérik a 20. életévüket.

A RITKA BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIAI ÉS EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI VONATKOZÁSAI

A ritka betegségek speciális vonatkozásait egyre több országban külön jogszabályok szabályozzák. Az Amerikai Egyesült Államokban 1983-ban [2], Japánban 1993-ban, Ausztráliában 1998-ban, míg az Európai Unióban 2000-ben [3, 4] hoztak jogszabályt az orphan drug problémakör rendezésére.

Az Európai Unió „Rare Diseases Task Force” (2004-ben alapították) mérte fel a ritka betegségek kezelésének klinikai vonatkozásait Európában. A gyakorlati megvalósításokat 3 fő lehetséges helyzetkép alapján mérték fel: hivatalos referenciacentrumok létezése országos koncepcióval, hivatalos referenciacentrumok létezése országos koncepció nélkül és hivatalos referenciacentrumok nélküli országok. A vizsgált országok többsége – köztük Magyarország is – fő szabályként hivatalos referenciacentrumok nélküli besorolást kapott. Ez ugyan nem feltétlenül jelenti azt, hogy egyes betegségek esetében nem lehetnek országos központok, azonban ezek nem tekinthetők központilag szervezett intézményeknek.

A ritka betegségek gyógyszereinek fejlesztése számos speciális gazdaságtani vonatkozást tartalmazhat. Így szóba kerül a kutatási tevékenység támogatása közösségi forrásokból, vagy adózáshoz kapcsolódó ösztönzők alkalmazása. A meghosszabbított szabadalmi védelem, illetve a piaci kizárólagosság biztosítása ugyancsak a gyártói motiváció fontos eszköze lehet.

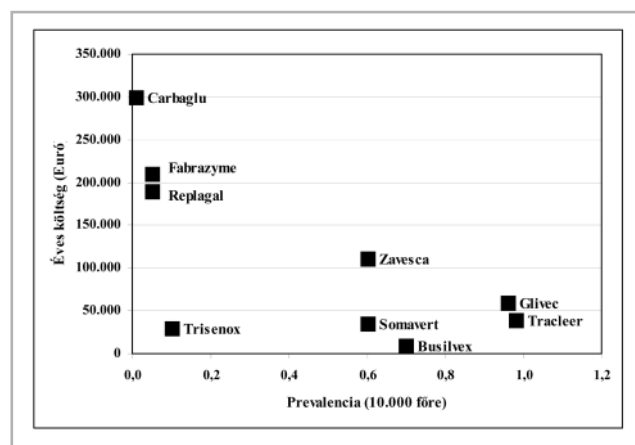
Aktuális helyzet	Országok
Hivatalos referencia centrumok országos koncepcióval	Bulgária, Dánia, Franciaország, Olaszország, Spanyolország, Svédország
Hivatalos referencia centrumok országos koncepció nélkül	Belgium, Horvátország, Csehország, Finnország, Görögország, Írország, Portugália, Egyesült Királyság
Hivatalos referencia centrumok nélküli országok	Ausztria, Ciprus, Észtország, Németország, Magyarország, Lettország, Litvánia, Luxemburg, Málta, Norvégia, Hollandia, Lengyelország, Románia, Szerbia, Szlovákia, Szlovénia, Svájc, Törökország

1. táblázat
Az európai országok gyakorlata a ritka betegségek kezelésében
[Forrás: Rare Diseases Task Force, 5]

Az elérhető egészség-nyereség oldaláról szintén érdemes megfontolások vetődnek fel azt illetően, hogy a ritka betegségek kezeléséből származó hozadékokat hogyan mér-

jük és értékeljük. Amennyiben az egészségügyi rendszerek kiemelt céljának tekintjük az egészség-nyereség maximalizálását, akkor a ritka betegségek kezelésére használatos gyógyszerek ugyanolyan elbánást érdemelnek, mint az összes többi gyógyszer. Ennek tükrében a méltányosság értelmezése sem segít, hiszen ami a ritka betegségben szenvedők oldaláról méltányosságot jelent, az ugyanazon szűkös forrásokért versenyző egyéb gyógyszerek/eljárások betegeinek méltánytalan is lehet.

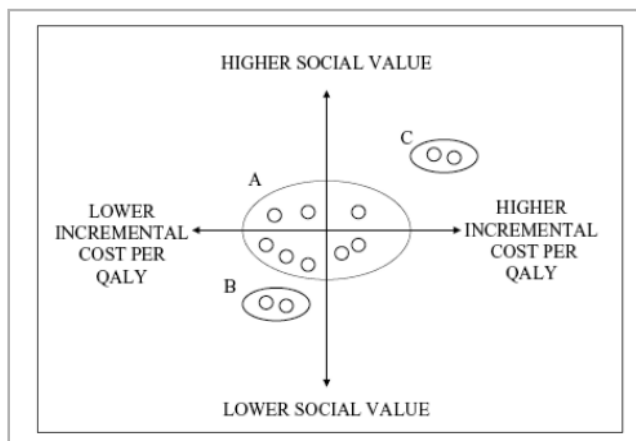
A betegség gyakorisága és az éves kezelési költség közötti kapcsolatot szemlélteti a 2. ábra. Jó közelítéssel elmondható, hogy az alacsonyabb prevalencia egyértelműen a magasabb árral jár együtt. Ez egyben azt is jelenti, hogy a költség-hatékonysági érték igen magas lesz, ami a szokásos „standard küszöbértékeket” jelentősen meghaladja. Az alacsony betegszám ugyancsak problémát okoz a klinikai vizsgálatokban, komoly nehézséget jelentve például egy randomizált kontrollált vizsgálat kivitelezésében.



2. ábra
Kapcsolat a betegség gyakorisága és az éves kezelési költség között [Forrás: Alcimed, 6]

Ugyancsak problémát jelent a társadalmi érték és a QALY közötti kapcsolat jellege. A 3. ábrán látható, hogy számos esetben („A”) a társadalmi érték és a QALY azonos megítélést eredményez, vagyis a költség-hatékonysági mutató tükrözi a társadalmi preferenciát is. Más esetekben („B”) még alacsony (kedvező) költség-hatékonysági mutatók esetén is elutasító döntés születik ártámogatási kérdésben, mert a döntéshozók úgy vélik, hogy a jó költség-hatékonysági mutatók ellenére alacsony a betegség társadalmi értéke. Ide sorolható például a férfi impotencia kezelését támogató gyógyszerek megítélése, ahol alacsony (ICER < 10.000 / QALY) költség-hatékonysági mutatóval sem sikerül ártámogatást szerezni [7].

Más esetekben („C”) kedvezőtlen költség-hatékonysági mutatók ellenére is olyan döntés születik, hogy az adott gyógyszer vagy orvosi eljárás ártámogatást kaphat. Ilyenek például a végstádiumú daganatok kezelésére szolgáló eljárások, és ide sorolandó az orphan drug gyógyszercsoport is.



3. ábra
Kapcsolat a QALY és a társadalmi érték között
[Forrás: Drummond et al., 8]

NEMZETKÖZI KITEKINTÉS A RITKA BETEGSÉGEK GYÓGYSZEREINEK KÖZÖSSÉGI ÁRTÁMOGATÁSÁRÓL

Definíciók áttekintése

A ritka betegségek meghatározására nincs nemzetközileg egységes definíció, azonban a különböző definíciók megegyeznek abban, hogy a betegség prevalenciáját veszik alapul. Az Egyesült Államokban a 200.000 főnél kevesebb beteget érintő, vagy a 7,5 per 10.000 lakos prevalenciánál kisebb gyakoriságot mutató betegségek tartoznak ezen kategóriába. Európában a European Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) 5 per 10.000 lakos prevalencia és súlyos vagy életet veszélyeztető betegségeket tekint ritka betegségnek. A legkevésbé nagyvonalú definíciót Ausztrália alkalmazza, ahol 1,1 beteg per 10.000 lakos alatti prevalencia a határérték (2. táblázat).

Ország	Érintett betegszám	Prevalencia (per 10.000 lakos)
USA	< 200.000	7,5
Japán	< 50.000	4,0
Ausztrália	< 2.000	1,1
Európai Unió	< 215.000	5,0
Egyesült Királyság (ultra-orphan)	< 1.000	0,18

2. táblázat
A ritka betegségek (orphan disease) definícióinak összehasonlítása
[Forrás: McCabe et al., 9]

Az USA és az EU orphan drug ösztönzőinek összehasonlítását a 3. táblázat mutatja.

Speciális ártámogatási szabályok alkalmazása

A 4. táblázat szemlélteti az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) által jóváhagyott első 12 orphan drug elérhetőségét európai országokban 2004-ben. Egyetlen ország, Dánia biztosított elérhetőséget valamennyi ilyen gyógyszer számára. A másik végletet a 10 új EU-tagország és Luxemburg jelentette, ahol a 21 gyógyszer közül 4 vagy ennél kevesebb volt elérhető.

Elérhető gyógyszerek száma	Országok
12	Dánia
11	Franciaország
10	Svédország
9	Finnország, Németország, Hollandia
8	Olaszország, Spanyolország, UK
6	Portugália, Belgium
5	Írország, Görögország, Norvégia
0-4	10 új EU tagország és Luxemburg

4. táblázat
Az EMA által jóváhagyott első 12 orphan drug elérhetősége európai országokban 2004-ben
[Forrás: Eurodis survey 2004]

Feature	USA	EU
Programme established	1983 — the Orphan Drug Act modified the Federal Food, Drug and Cosmetic Act	2000 — Orphan Medicinal Products Regulation
Prevalence criterion for rare disease	<200 000 patients in the USA (<7.5:10 000)	Life-threatening or chronically debilitating disorder that affects <5:10 000 in the EU
Requirements for orphan drug designation	Rare disease, or research and development costs cannot be recovered in 7 years	Rare disease, or product unlikely to be developed without incentives or new product will be of significant benefit
Products eligible for orphan drug designation	Drugs and biologicals (including vaccines and in-vivo diagnostics)	Drugs and biologicals (including vaccines and in-vivo diagnostics)
Market exclusivity	7 years; prevents same product being approved for the same indication unless clinical superiority is shown	10 years; can be reduced to 6 years if orphan drug criteria no longer met
Other benefits	Regulatory fee waivers, 50% tax credit on clinical research after designation; grants for clinical research (pharmaceutical companies and academia eligible); protocol assistance; faster review if indication warrants; research grants for medical devices and medical food	Regulatory fees can be reduced or waived; access to centralized procedure; protocol assistance. Individual Member States have to implement measures to stimulate the development of orphan medicinal products.

3. táblázat
Az USA és az EU orphan drug ösztönzőinek összehasonlítása [Forrás: Stolk et al., 10]

Érdekes módon, úgy tűnik, a késlekedésnek nem feltétlenül a közösségi ártámogatás problémái jelentik a fő okát [11]. Egyik fő ok az árképzésben használt nemzetközi referenciaár-összehasonlítás. Másrészt a gyógyszerterjesztés okozhat jelentős késlekedést: ha rendben van a regisztráció és az ártámogatás is, gyakran előfordul, hogy egyedi méltányosság keretében, vagyis eseti alapon történik az allokáció, egyes speciális központokhoz kötvé.

Az EMEA által jóváhagyott orphan drug státuszú gyógyszerek listáját az 5. táblázat tartalmazza.

Condition	Drug	Status	Annual cost/patient (£)
Congenital sucrase isomaltase deficiency	Sucrosidase	Licensed	3 800
Essential thrombocytopenia	Anagrelide	Licensed	4 295
Gastrointestinal stromal tumours	Imatinib	Licensed	28 500
Gaucher's disease	Miglustat	Licensed	58 400
Gaucher's disease	Imiglucerase	Licensed	70 100
Fabry's disease	Agalsidase	Licensed	109 600
Mucopolysaccharidosis I	Laronidase	Licensed	311 000
Hereditary tyrosinaemia (type 1)	Orfadin (organic chemical)	Licensed	Unknown
Hunter syndrome	Idursulfas	Early clinical trials	Unknown
Mucopolysaccharidosis VI	Arylase	License applied for	Unknown
Niemann-Pick's disease	DGT 923	Early clinical trials	Unknown

4. ábra
Néhány példa ritka betegségek éves kezelési költségeire az Egyesült Királyságban
[Forrás: McCabe et al., 9]

Az Egyesült Királyságban 2005. októberig a NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) csupán egyetlen orphan drug értékelését végezte el (imatinib, GIST), ahol a megmentett minőséggel korrigált életévre (QALY) jutó költség 30.000 font körül volt, vagyis a szokásos, ám nem hivatalos küszöbérték körül, így megkapta a támogatást. Amint azonban azt a 4. ábra szemlélteti, a ritka betegségek egy betegre jutó éves kezelési költsége több tízezer fontos nagyságrendet is elérhet. Ez gyakorlatilag azt jelenti, hogy a szokásos egészség-gazdaságtani (pl. költség-hatékonysági) elemzések során használatos kritériumok szerint ezen gyógyszerek alkalmazása nem igazán lehet költséghatékony.

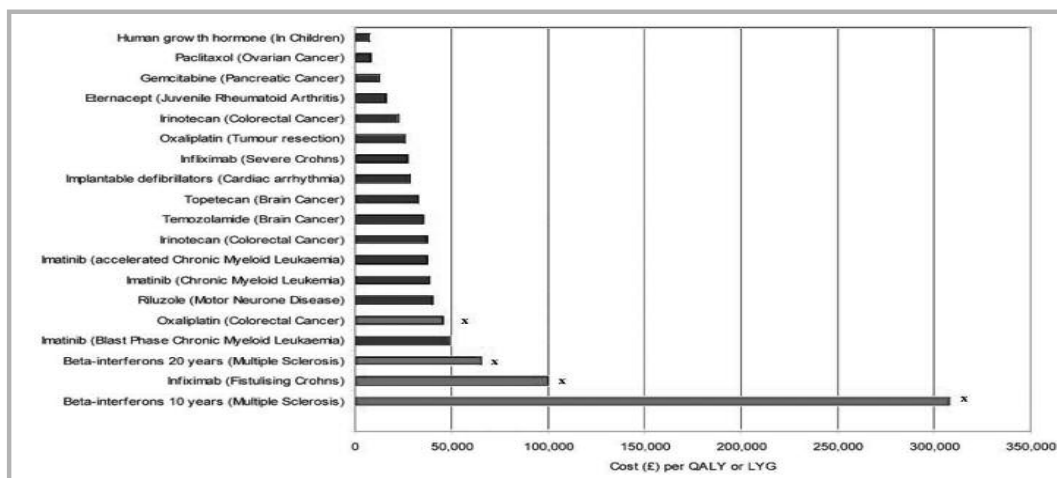
Izraelben a Gaucher-betegség enzimpótló terápiájának példája érdemel említést. Itt az I. típusú (nem neuropátiás) Gaucher-betegség enzimpótló kezelésének egészségbiztosítási támogatási rendszeréről számoltak be [12]. 184 beteg kezeléséről született döntés az izraeli Gaucher Bizottság keretében 2002 végéig, ahol a gyártói ajánlott dózis negyedével végzik a kezelést. Az Egészségügyi Minisztérium 59.000 dollárban határozta meg 2002-ben egy beteg éves kezelési költségét, amivel a Gaucher-kórban szenvedő betegek kezelése bizonyult a legköltségesebb eljárásnak Izraelben. Azonban a betegek tényleges kezelési költsége még ezt is meghaladta, és a 75.000-100.000 dollár/beteg/év költséget is elérte. Az izraeli válasz tehát egyértelmű igen volt arra a kérdésre, hogy közösségi támogatást adnak-e ritka betegségekben szenvedőknek, ha más érdemi terápia nem áll rendelkezésre. Horvátországban ugyanezen betegségben szenvedő valamennyi beteg kezelését az állami egészségügyi rendszer finanszírozza, igaz, mindösszesen 5 betegről van szó [13].

A finanszírozási küszöb szerepe

Az NHS esetében a 30.000 £/QALY finanszírozási küszöbértéket szokás emlegetni, holott erre vonatkozóan semmilyen hivatalos állásfoglalás nem ismert. Amennyiben elfogadjuk ezt „félhivatalos” viszonyítási alapnak, akkor az 5. ábra tanúsága szerint láthatjuk, hogy a ritka betegségek kezelésére szolgáló gyógyszerek ezen küszöb alatt gyakrabban, felette ritkábban kaptak támogatást.

Ezen adatok interpretációja nehézkes, de annyit ezért talán elmondhatunk, hogy az orphan drug ártámogatási probléma az Egyesült Királyságban is szétfeszítette a hagyományos egészség-gazdaságtani alapelveket.

A 6. táblázat szemlélteti az Egyesült Királyságban engedélyezett enzimpótló kezelések éves terápiás költségét, költség-hatékonyságát és a becsült betegszámot. Látható, hogy a költség-hatékonysági mutatók messze meghaladják a szokásos 30.000 £/QALY finanszírozási küszöbértéket.



5. ábra
Egy megmentett életévre vagy egy QALY-ra jutó költség a NICE elemzésekben
(x nélkül: támogatott, x: nem támogatott)
[Forrás: McCabe, BMJ on-line, 15]

Nr.	Date of designation as OMP	Drug name	Orphan disease indication	Trade name	Date of market authorization
26.	29/7/2004	sorafenib tosylate	advanced renal cell carcinoma in patients who have failed prior interferon-alpha or interleukin-2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy	Nexavar	19/07/2006
25.	05/02/2002	clofarabine	acute lymphoblastic leukaemia in paediatric patients	Evoltra	29/05/2006
24.	14/02/2001	recombinant human acid alpha-glucosidase	for enzyme replacement therapy in Pompe disease.	Myozyme	29/03/2006
23.	14/02/2001	galsulfase (recombinant human N-acetylgalactosamine-4-sulfatase)	long-term enzyme replacement therapy in Mucopolysaccharidosis VI, an inherited enzyme deficiency resulting in greater than normal levels of mucopolysaccharides in body tissues	Naglazyme	24/01/2006
22.	12/12/2003	Sildenafil citrate	Treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Revatio	28/10/2005
21.	03/02/2003	sodium oxybate	cataplexy in patients with narcolepsy	Xyrem	13/10/2005
20.	9/7/2001	Ziconotide (intraspinal use)	Treatment of chronic pain requiring intraspinal analgesia	Prialt	24/2/2005
19.	29/12/2000	Nitisinone	Treatment of tyrosinaemia type I	Orfadin	21/2/2005
18.	29/12/2000	Anagrelide hydrochloride	Treatment of essential thrombocythaemia	Xagrid	16/11/2004
17.	31/7/2001	Zinc acetate dihydrate	Treatment of Wilson's disease	Wilzin	18/10/2004
16.	14/2/2001	Ibuprofen	Treatment of patent ductus arteriosus	Pedea	29/7/2004
15.	12/6/2002	Mitotane	Treatment of adrenal cortical carcinoma	Lysodren	30/4/2004
14.	18/9/2001	Cladribine (subcutaneous use)	Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma	Litak	14/4/2004
13.	6/3/2002	Porfimer sodium (for use with photodynamic therapy)	Treatment of high-grade dysplasia in Barrett's oesophagus	PhotoBarr	25/3/2004
12.	20/11/2001	Celecoxib	Treatment of familial adenomatous polyposis	Onsenal	17/10/2003
11.	29/12/2000	Iloprost	Treatment of pulmonary hypertension	Ventavis	16/9/2003
10.	29/12/2000	Busulfan (intravenous use)	Conditioning treatment prior to haematopoietic progenitor cell transplantation	Busilvex	9/7/2003
9.	14/2/2001	Laronidase	Treatment of mucopolysaccharoidosis, type I	Aldurazyme	10/6/2003
8.	18/10/2000	N-carbamyl-L-glutamic acid	Treatment of N-acetylglutamate synthetase (NAGS) deficiency	Carbaglu	24/1/2003
7.	18/10/2000	Miglustat	Treatment of Gaucher disease	Zavesca	20/11/2002
6.	14/2/2001	Pegvisamant	Treatment of acromegaly	Somavert	13/11/2002
5.	14/2/2001	Bosentan	Treatment of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension	Tracleer	15/5/2002
4.	18/10/2000	Arsenic trioxide	Treatment of acute promyelocytic leukaemia	Trisenox	5/3/2002
3.	14/2/2001	Imatinib mesylate	Treatment of chronic myeloid leukaemia and treatment of gastrointestinal stromal tumours	Glivec	27/8/2001
2.	8/8/2000	Alpha-galactosidase A	Treatment of Fabry disease	Replagal	4/5/2001
1.	8/8/2000	Alpha-galactosidase A	Treatment of Fabry disease	Fabrazyme	4/5/2001

5. táblázat
Az EMEA által jóváhagyott orphan drug státuszú gyógyszerek
[Forrás: Dear et al. után módosítva és szerkesztve, 14]

Enzyme replacement therapies licensed for use in the UK				
Treatment	Disease	Annual drug cost for average adult (£)	Cost/QALY (£)	Approximate No of patients in England and Wales
Imiglucerase	Gaucher's disease	90 000 ³	400 000 ³	250 ³
Agalsidase beta	Fabry's disease	119 000 ⁸	252 000 ⁸	150 ⁸
Agalsidase alpha				
Laronidase	Mucopolysaccharidosis 1*	450 000†	Not available but >450 000	96 ⁹

6. táblázat

Az Egyesült Királyságban engedélyezett enzimpótló kezelések éves terápiás költsége és költséghatékonysága
[Forrás: Burls et al., 16]

KÖVETKEZTETÉSEK LEVONÁSA

A nemzetközi tapasztalatok azt mutatják, hogy a ritka betegségek problémaköre igen szerteágazó kormányzati hozzáállást mutat. Míg az Egyesült Államokban már 1983-ban törvényben szabályozták a kérdéskört, addig az EU csak 2000-ben tette meg ugyanezt.

Az orphan drug problémakör a gyógyszerek teljes életciklusán végighúzóódik, kezdve a kutatás-fejlesztési kiadásokkal, a gyógyszerkísérletekkel, beleértve a regisztrációt, piaci engedélyezést, majd az ár- és támogatási kérdéseket.

Az ártámogatási kérdésekben a hagyományos egészség-gazdaságtani megközelítés nem igazán alkalmazható, aminek az alacsony betegszám és a következményesen magas egy betegre jutó költség a fő oka.

A brit NHS szintén foglalkozott az orphan drug problémakörrel, és külön anyagban foglalták össze megállapításait [17]. Ebből elsősorban azt a társadalmi párbeszédet fontos kiemelni, melynek során széles körű egyeztetés zajlott az érintett stake-holderek bevonásával (politikusok, szakemberek, betegszervezetek, finanszírozók stb.). Ugyancsak ajánlás fogalmazódott meg az orphan drug típusú gyógyszerek finanszírozási ICER értékére, amit a szokásos 20.000 – 30.000 £/QALY küszöbérték tízszeresében jelölték meg: 200.000 – 300.000 £/.

A NEMZETKÖZI GYAKORLATBÓL SZÁRMAZÓ AJÁNLÁSOK A MAGYAR RENDSZER SZÁMÁRA

Az alábbiakban bemutatjuk néhány kiválasztott példán keresztül a Magyarországon is már működő, illetve itt még nem rendezett orphan drug státuszú gyógyszerek finanszírozását.

Fabry-kór (Replagal, Fabrazyme)

Anyagunk korábbi részében jeleztük, hogy Magyarország az EU-áttekintésben azon országok közé került, ahol a ritka betegségeknek nincsenek hivatalos referenciacentrumai. Azt azonban el kell mondani, hogy ha az egészségpolitika helyenként adós is egy átfogó, szervezett rendszer felállításával, egyes betegségekben az orvos-szakmai kezelési centrumok már régen létrejöttek, sőt van példa arra is, hogy az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) ritka betegségek finanszírozását is ilyen centrumokhoz köti.

A Fabry-kór kezelésére a legutóbb kihirdetettek szerint [18] jelenleg 7 centrumban van lehetőség: Semmelweis Egyetem, Debreceni Egyetem, Pécsi Tudományegyetem, Szegedi Tudományegyetem, Erzsébet Kórház Sopron, Markhot Ferenc Kórház Eger, Markusovszky Kórház Szombathely.

A Fabry-kór kezelésére rendelkezésre álló készítmények éves kezelési költsége és költséghatékonysági mutatója messze meghaladja a szokásos terápiák megfelelő értékeit. Az OEP a 2006-os költségvetési évben az ún. speciális beszerzésű gyógyszerkiadási keret (külön keretes beszerzések) terhére 167,9 millió Ft-ot költött Fabry-kóros betegek kezelésére [19]. A jelenleg elérhető adatok szerint ez mintegy 11 betegre érint.

CML/GIST (Glivec)

A Glivec (Imatinib mesylate) két betegség kezelésére nyert orphan drug státuszt: krónikus myeloid leukémia (CML) illetve gastrointestinalis stroma daganatok (GIST).

A CML indikációban mintegy 32 kórház szerepel OEP kezelési centrumként. CML kezelésekre finanszírozására az ún. speciális beszerzésű gyógyszerkiadási keret (külön keretes beszerzések) terhére 2005-ben 3,4 milliárd Ft, míg 2006-ban 4,3 milliárd Ft-ot fordított az OEP.

A GIST indikációban 2005 augusztusáig a külön keret terhére 759 millió Ft-ot fordított az OEP. Ezt követően a Glivec GIST indikációja kikerült a külön keretből, és Eü. 100 támogatással lehetett rendelni. A Glivec 2006. évi társadalombiztosítási ártámogatása az OEP gyógyszerkasszából hozzávetőlegesen 1,02 milliárd forintba került [20].

Világossejtes veserák (Nexavar)

A Nexavar (sorafenib) egy multikináz inhibitor, az előrehaladott RCC kezelésében bizonyított klinikai előnyökkel. A szer az első regisztrált orális készítmény az előrehaladott RCC kezelésére, amelynek mellékhatásai általában könnyen kezelhetők. A Nexavar azon előrehaladott vesesejtes karcinómában szenvedő betegek kezelésére engedélyezett, akiknél a korábbi interferon-alfa, illetve interleukin-2 alapú terápia hatástalan volt, vagy akik ilyen kezelésre alkalmatlanok. Minden 10.000 emberből csak 2-4 szenved RCC-ben, így a Nexavar mint az RCC-re speciálisan kifejlesztett készítmény orphan drugnak minősül, mind az EU, mind az USA definíciók alkalmazásával.

A Nexavar terápiája Magyarországon közel 150 beteg bevonása esetén mintegy 358,4 millió Ft éves költséget je-

lentene az OEP számára. A Nexavar költséghatékonysági mutatói 4,8 millió Ft/LYG, illetve 6,6 millió Ft/QALY értéket mutatnak [21].

Bár a Nexavar éves kezelési költsége és költséghatékonysága kedvezőbb, mint számos más, már Magyarországon is TB-támogatott orphan drugnak, jelenleg nem kap TB-támogatást. Tekintettel a jól körülírható betegkörre illetve alacsony betegszámra, akár az egyedi méltányosság keretében történő támogatás is jó kiindulás lehet a támogatás számára, egy későbbi Eü 100-as támogatásra átalakítva.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az orphan drug típusú gyógyszerek egészség-gazdaságtani vonatkozásai és ártámogatási problémái világszerte kihívást jelentenek a finanszírozói szervezetek számára. Az EU-szabályozás a nemzetközi (USA, Japán, Ausztrália) szabályozások után megkésve jelent meg 2000-ben. Az ártámogatási kérdések vonatkozásában azonban érdemi útmutatással nem tudunk szolgálni, erre a magyar irányelv sem ad támpontot [22].

A ritka betegségekben szenvedő, kezelt betegek száma Magyarországon is valóban alacsony: Fábry-kór 11 fő, Gaucher-kór 24 fő, Pompe-betegség 2, mukopoliszacharidózis (MPS) I. 4 fő [23]. Hazánk talán még a betegségek diagnosztizálása, pontosabban a betegek felkutatása terén sem érte el a fejlett országok szintjét.

A nemzetközi tapasztalatok szerint az alábbi főbb lépéseket célszerű ezen a területen megtenni a betegek és a finanszírozó számára egyaránt elfogadható és méltányos megoldási lehetőség kidolgozása érdekében:

- Speciális befogadáspolitikai szabályozás kialakítása az ártámogatotti körbe kerüléshez. Ez főleg az Egészségügyi Minisztérium vonatkozó szakmai irányelvének módosítását jelenti.
- Az EU-elvárások szerinti országos szakmapolitikai koncepció és referenciaközpontok kialakítása/fejlesztése az ellátórendszer oldaláról jelent kihívást.
- Az ártámogatási forma meghatározása, ami – tekintettel az alacsony betegszámra és a speciális vonatkozásokra – első körben célszerűen az egyedi méltányosságot, később az Eü 100-as támogatást jelentheti.
- Érdemes annak megfontolása, hogy a feltételes befogadás intézményének bevezetésére viszonylag jó lehetőséget jelentenek a ritka betegségek gyógyszerei.

A ritka betegségek orvos-szakmai kihívásai és egészség-gazdaságtani problémái mellett típusos kérdése az etikai vonatkozások illetve a méltányosság kérdése. Ezen betegek illetve betegségek ugyanis az alacsony betegszám miatt kicsiny piaci potenciált jelentenek a befektetések megtérülésében gondolkodó gyógyszergyárak számára. Itt a markánsabb állami szerepvállalás, a speciális ártámogatási szabályok alkalmazása elkerülhetetlennek tűnik.

IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Mogyorósy Zs.: A ritka betegségek gyógyításának lehetőségei: gondolatok az orphan gyógyszerek fejlesztése és támogatása kapcsán. Egészségügyi Menedzsment, 2001, 3(6):53-57.
- [2] FDA. Orphan Drug Act. <http://www.fda.gov/orphan/oda.htm>
- [3] Regulation (EC) no. 141/2000 of the European Parliament and the Council of 16 December 1999 on Orphan Medicinal Products. <http://europa.eu.int/eur-lex/lex/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX.32000R0141:EN.HTML>
- [4] Az Európai Parlament és a Tanács 141/2000/EK rendelete (1999. december 16.) a ritka betegségek gyógyszereiről. Az Európai Unió Hivatalos Lapja. 2000.1.22. 15/5. kötet. 21-25.
- [5] Rare Diseases Task Force. Centres of Reference for Rare Diseases in Europe: State-of-the-art in 2006 and Recommendations of the Rare Diseases Task Force. 2006 December
- [6] Alcimed. Study on orphan drugs. Paris: Alcimed; 2005.
- [7] Stolk EA, Busschbach JJ, CaffaM, et al. Cost utility analysis of sildenafil compared with papaverine-phen-tolamine injections. BMJ. 2000;320:1165-1168.
- [8] Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J. Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. Int J Technol Assess Health Care. 2007, 23(1):36-42.
- [9] Christopher McCabe, Karl Claxton, Aki Tsuchiya. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? BMJ 2005;331;1016-1019.
- [10] Stolk P, Willemsen MJC, Leukens HGM. „Rare essentials”: drugs for rare diseases as essential medicines. Bulletin of the WHO, 2006; 84:745-751.
- [11] Yann Le Cam. How to improve patients' access to orphan drugs in Europe? Report of the sixth EPPOSI-workshop on partnering for rare disease therapy development. European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry (EPPOSI) London, 25-27 October 2005.
- [12] Irina Kesselman, Deborah Elstein, Avi Israeli, Raul Chertkoff, Ari Zimran. National health budgets for expensive orphan drugs: Gaucher disease in Israel as a model. Blood Cells, Molecules and Diseases, 2006, 37:46-49.

- [13] M. Mrcic, A. Stavljenic-Rukavina, K. Fumic, B. Labar, V. Bogdanic, K. Potocki, I. Kardum-Skelin, D. Rovers, Management of Gaucher disease in a post-communist transitional health care system: Croatian experience, *Croat. Med. J.* 44 (2003) 606-609.
- [14] James W. Dear, Pajaree Lilitkarntakul & David J. Webb. Are rare diseases still orphans or happily adopted? The challenges of developing and using orphan medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 62(3): 264-271.
- [15] McCabe C, Klaxton K, Tsuchiya A. Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? <http://www.bmj.com/cgi/content/full/331/7523/1016/DC1>. *BMJ on-line* (2005;331:1016-1019)
- [16] Amanda Burls, Daphne Austin and David Moore. Commissioning for rare diseases: view from the frontline. *BMJ* 2005;331;1019-1021.
- [17] National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraising Orphan Drugs. NICE, 2005.
- [18] OEP. www.oep.hu, OEP£20070813£CENTRUMTORZS £KIHIRDETENDO.XLS
- [19] Major Z. A LXXII. Egészségbiztosítási Alap fejezet 2006. évi költségvetésének végrehajtása. OEP, 2007. május
- [20] OEP Gyógyszerügyi Főosztály. Gyógyszertárak támogatott gyári gyógyszerforgalma. 2006.01. – 2006.12. v2.1, 2007.02.09.
- [21] Healthware. A Nexavar (sorafenib) hazai költséghatékonysági vizsgálata. 2007. július
- [22] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez, *Egészségügyi Közlöny* 2002/11. szám, 2002. május 23.
- [23] Domak I. Ritka betegségek kora. <http://azentestem.hu/index.php?cat=1&art=92>

A SZERZŐ BEMUTATÁSA

Dr. **Boncz Imre** bemutatása lapunk 2007. évfolyamának 4. számában olvasható.

Bővült az egészségügyi szolgáltatások köre Észak-Budán

Új szülőszobákkal ismét megnyílt a volt Margit Kórház szülészete. Az immár a Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-Budai Egyesített Kórházai néven működő intézmény emellett a fejlődési rendellenességgel világra jött újszülöttek és csecsemők számára egyedülálló ellátást nyújtó osztállyal, valamint az agyi érkatasztrófát szenvedett vagy Alzheimer-, Parkinson-kóros betegek rehabilitációját biztosító részleggel bővült, az eddiginél is magasabb szintű és kulturáltabb egészségügyi ellátást biztosítva az észak-budai régióban élőknek.

A Lévárdi Ferenc vezetésével működő szülészeti részleg a korábbi hagyományok szerint, családbarát körülmények között várja a kismamákat. A János kórházi telephellyel együtt az intézmény összesen 8 szülőágyon biztosítani tudja a régió 450 ezer lakosának szülészeti ellátását.

Döntően az észak-budai kerületekben, valamint a környező településeken élő neurológiai betegek komplex rehabilitációját szolgálja a korábbi Szent Margit Kórház aktív neurológiai osztályából kialakított neurológiai rehabilitációs centrum. Tóth Ignác főorvos osztályán agyi érbetegek – stroke-n, gutaütésen, szélütésen átesettek, Alzheimer- és Parkinson-kórosok – utógondozását végzik.

Országos hatáskörrel működik – immár az egykori Margit Kórházban – a megszűnt Svábhegyi Állami Gyermekegyintézetből átvett Fejlődésneurológiai Osztály. A Berényi Marianne vezette osztályra évente 1500 olyan csecsemőt irányítanak, akiknél központi idegrendszeri sérülés gyanúja merül fel, illetve akik gerincsérüléssel születtek. Az országban ez az egyetlen ilyen jellegű ellátóhely.

A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-Budai Egyesített Kórházai Bécsi úti telephelyén, a volt Margit Kórház „A” épületében kialakított szülészeti részleget, a fejlődésneurológia, illetve a neurológiai rehabilitációs osztályt Horváth Csaba, Budapest egészségügyért felelős főpolgármester-helyettese adta át 2008. március 6-án, az ünnepségen részt vett Dr. Badacsonyi Szabolcs megbízott főigazgató és Bús Balázs, a III. kerület polgármestere.

TÉ