

## **A rituximab kezelés költség-hasznosságának modellezése rheumatoid arthritisben TNF-alfa gátló kezelés után Magyarországon**

Dr. Brodszky Valentin, Kárpáti Krisztián, Dr. Gulácsi László, Budapesti Corvinus Egyetem

Dr. Péntek Márta, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa

Ewa Orlewska, Centre for Pharmacoeconomics, Varsó

**Bevezetés:** A rheumatoid arthritis krónikus, progresszív, destruktív jellegéből adódóan jelentős funkcionális, egészségi állapot károsodáshoz és életminőség romláshoz vezet. A biológiai kezelésekkel az eddig terápiarezisztens betegeknek is javulás érhető el. Ezeknek a gyógyszereknek az éves költsége sokszorosa a hagyományos terápiák költségének. Ezért fontos a kezelések költség-hatékonyságának ismerete. A rituximab egyike a biológiai kezeléseknek, olyan betegek esetén alkalmazható, akik nem reagálnak megfelelően egy vagy több tumor nekrozis-alfa gátló terápiára, illetve nem tolerálják ezeket a szereket.

**Módszer:** A rituximab egészség-gazdaságtani elemzését Markov modell felépítésével végeztük. A REFLEX vizsgálat eredményeit felhasználva modelleztük a rituximab kezelés hatására jelentkező egészség-nyereséget és költségeket. Az 1 éves rituximab kezelést a palliatív ellátással hasonlítottuk össze élethossz időtávon.

**Eredmények:** Becslésünk szerint az egy éves RTX kezelés költség-hatékonysága 6,815 mFt/QALY, az átlagos QALY nyereség 0,288 volt. Egy ACR20 állapotban töltött betegév 0,846 mFt-ba került.

**Következtetések:** A rituximab költség-hatékonysága a nemzetközi gyakorlatban szokásosan elfogadhatónak ítélt finanszírozási sávban van.

**Introduction:** Rheumatoid arthritis is a chronic progressive disease leading to substantial functional and health impairment and decreases quality of life. Biological treatments proved to be efficacious in patients, who were resistant to their previous treatments. The yearly therapeutic costs of these new treatments exceed several times that of the traditional ones. Therefore cost-effectiveness data are important when reimbursement decision is made. Rituximab is one of the treatments indicated in patients whose response is inadequate to tumor necrosis factor alpha inhibitor therapy or when these drugs are not tolerated.

**Methods:** Based on the REFLEX clinical trial data, we applied Markov model to analyze the life-time costs and health benefit of 1-year Rituximab treatment compared with palliative care.

**Results:** One patient-year spent in an ACR20 health state costs HUF 0,846 million and resulted in 0,288 QALY on average. Therefore the cost-effectiveness ratio of one year Rituximab treatment is HUF 6,815 million/QALY.

**Conclusion:** The presented cost-effectiveness ratio of Rituximab falls in the internationally accepted range of reimbursement criteria.

### **BEVEZETÉS**

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérhetik. A fejlett ipari országok lakosságának 0,5-1,5%-át érinti a RA, a legtöbb beteg 40 év körüli [1]. A magyarországi RA prevalencia 0,5%-ra tehető [2, 3]. A betegséggel összefüggő standardizált mortalitási ráta 2,0 feletti, különösen a vaszkulitisszel járó formákban magas [4].

A diagnózis klinikai tünetek, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok alapján állítható fel. Az Amerikai Reumatológiai Társaság (American College of Rheumatology, ACR) kritérium-rendszerének a használata az elfogadott a diagnózis felállításához [5].

### **A BETEGSÉG ÉRTÉKELÉSÉBEN ALKALMAZOTT MÉRCÉK**

A HAQ (Health Assessment Questionnaire) a RA-s betegek funkcionális állapotának mérésére kifejlesztett módszer, amelynek validitását kellő adat támasztja alá és szoros összefüggést mutat a betegség progressziójával [6]. A HAQ önkitöltős kérdőív, mely a mindennapi tevékenységek elvégzésének nehezítettségét vizsgálja 8 területen: öltözködés, felállás, étkezés, járás, tisztálkodás, tárgyak elérése, tárgyak megragadása, mindennapi tevékenységek. A beteg 4 fokozatú skálán (0-3) értékeli az egyes területeket, a végső pontszám az adott területen a legrosszabb válaszok átlaga. A HAQ értéktartománya ennek megfelelően 0-3 közötti lehet, a minimális klinikailag szignifikáns változás 0,22 HAQ pont.

**ACR reagálási kritérium:** A RA betegek kezelését értékelő, több paraméterből álló összetett értékelési rendszer, a különböző kezeléseket értékelő klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban használt mérce. A kritériumrendszer értékeli az érzékeny ízületek számának csökkenését, a duzzadt ízületek számának csökkenését, beteg megítélését általános állapotáról (VAS), a kezelőorvos megítélését a beteg általános állapotáról (VAS), fájdalmat (VAS) funkcionális állapotot (HAQ), akut fázis fehérvérket (CRP vagy vörösvértest

süllyedés). A javulás mértékétől függően a gyakorlatban 3 kritériumot használnak: az ACR20, ACR50 és ACR70 kritériumot, amelyek 20%, 50% és 70%-os javulást jelentenek a fenti feltételeknek megfelelően [6].

### TERÁPIÁS GYAKORLAT

A terápia célja a gyulladás, a fájdalom csökkentése, az ízületi destrukciók megelőzése, lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése illetve a funkcióvesztés csökkentése, az életminőség fenntartása illetve javítása, az ízületen kívüli (extraarticularis) szövődmények kezelése.

A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatáson terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A gyulladás folyamatát ebben az időszakban nagy hatásokkal kell elnyomni, különben az érintett ízület destrukciójának veszélye fenyeget.

A RA kezelésében alkalmazott hatóanyag-csoportok a nem-szteroid gyulladáscsökkentők és kortikoszteroidok, amelyek csak a tüneteket mérséklik. A bázisterápiás, avagy betegséget módosító antireumatikus szerek (DMARD – Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetelét hatásosan befolyásolják, lassítják a betegségprogressziót (chloroquin, hydroxychloroquin, sulfasalazin, methotrexat, azathioprin, leflunomid, cyclosporin). A **biológiai szerek** olyan géntechnológiával előállított antitestek, melyek a gyulladáshoz vezető folyamatban jelentős szerepet játszó proinflammációs citokinek (gyulladás folyamatát erősítő vagy gátló, ennek megfelelően mértékét és időtartamát meghatározó anyagok) befolyásolása révén hatnak és csoportosításuk is hatásmechanizmusuk alapján történik (tumor-necrosis-factor-alfa (TNF-alfa) gátlók, interleukin-1 gátlók, B-limfocita gátlók, T-limfocita gátlók).

Magyarországon 3 TNF-alfa gátló, az adalimumab, az etanercept és az infliximab van törzskönyveztve rheumatoid arthritis kezelésére. Alkalmazásuk a Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium módszertani levele alapján történik [7]. A biológiai szerek társadalombiztosítási finanszírozása 2006 júniusától indult.

A rituximab a daganatellenes szerek farmakoterápiás csoportjába tartozik. Feltehetően a rituximab a synoviumban fejt ki a hatását és itt közvetve a gyulladáshoz vezető folyamatot gátolja a B limfocita sejtfunkciók befolyásolása révén. A rituximabot törzskönyvezték a MTX-tal kombinálva a súlyos, aktív RA-s olyan felnőttek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, a betegség progresszióját befolyásoló reumaellenes (DMARD) szerrel történő kezelésre, beleértve egy vagy több TNF-alfa gátló terápiát is. Terápiás alkalmazására RA-ban a 2007-ben publikálásra került európai konszenzus konferencia ajánlása is ajánlást tett [8].

### CÉLKITŰZÉS

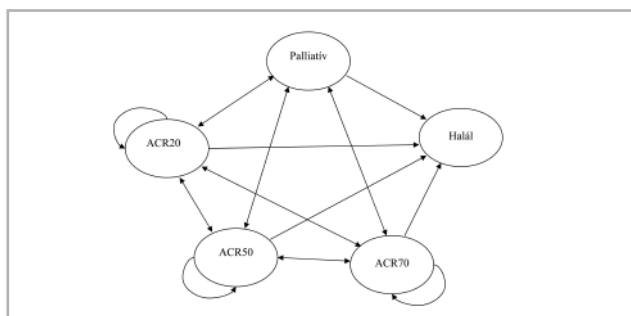
A rituximab kezelés hatására jelentkező egészségnyereség és költségváltozás farmakoökonomiai modellezése.

Elemzésünk célja, hogy értékeljük a különböző kezelési stratégiák költség-hasznosságát a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA betegeknél Magyarországon.

### MÓDSZER

A különböző kezelési stratégiákat Markov modell felépítésével hasonlítottuk össze [9]. A modell ciklushossza 6 hónap, ami a különböző RA modellekben (beleértve a TNF-alfa gátló vizsgálatokat is) általában alkalmazott értékelési periódusok hossza [10].

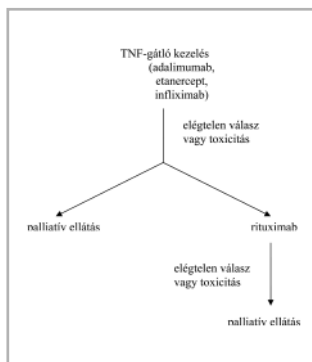
A modellünkben az egyes állapotokat az alkalmazott kezelés és a kezelésre adott klinikai válasz határozza meg, a klinikai választ az ACR kritériumoknak megfelelően definiáltuk. A modell lehetséges állapotait ábrán mutatjuk be (1. ábra).



1. ábra  
A Markov modell különböző állapotai az A stratégia esetében, amikor sikertelen TNF-alfa gátlás után RTX kezelést alkalmaznak

Az elemzés elsődleges időhorizontja az élethossz. Mivel a rituximab kezelés RA indikációja új, és kevés a hosszú távú követéses eredmény, ezért 1, 5 és 10 éves időhorizonton is megvizsgáltuk a kezelést. A modellben társadalmi nézőpontból vizsgáltuk a rituximab kezelést, vagyis mind a direkt mind az indirekt költségeket figyelembe vettük.

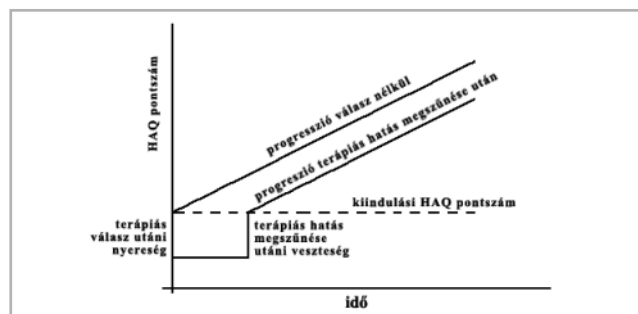
A modellben 2 kezelési stratégiát hasonlítottunk össze, A stratégia esetében az elégtelen TNF-alfa gátlás után a betegek egy évig kapnak rituximab kezelést (egy kezelés 2x1000 mg RTX), methotrexat mellett. A rituximab kezelése 33 hét után követik egymást a modellben [11]. Ezután a beteg tüneti ellátást kap. B stratégia esetében az elégtelen TNF-alfa gátlás után a beteg palliatív ellátást kap, mint az a TNF-alfa gátló kezelésre nem reagáló RA betegeknél alkalmazható (2. ábra).



2. ábra  
A modellünkben vizsgált és összehasonlított kezelési stratégiák

A modellben követett beteg-kohorsz kiindulási jellemzőit a REFLEX vizsgálatnak [12] a kiindulási populációja szerint határozzuk meg. A REFLEX vizsgálatba olyan aktív RA-s betegek kerültek beválogatásra, akiknek a kórtörténetében vagy az aktuális terápiái között szerepelt legalább 1 eredménytelen TNF-alfa gátló kezelés. Ez a TNF-alfa gátló kezelés az adalimumab, etanercept vagy infliximab lehetett. Ez a beválogatási feltétel megfelel a rituximab terápiás indikációjának RA-ban, illetve ez az a három TNF-alfa gátló, amelyek elérhetőek Magyarországon. Ezek szerint modellünkben a kezdeti állapotban a betegek átlagos életkora 52,5 év, 81% a nők aránya, az átlagos HAQ pontszám 1,9.

A modellben a betegségprogressziót a HAQ pontszám alapján vettük figyelembe. A terápia hatására a HAQ pontszám javulása következik be, majd a hatás ideje alatt ez a nyereség megmarad. A terápiás hatás elmúlása után a kezdeti nyereség elvész, és a betegségprogresszió üteme ettől a ponttól megegyezik a kezelés nélküli progresszió ütemével (3. ábra). Amennyiben nincs terápiás hatás (vagy a beteg nem kap rituximab kezelést) azzal számolunk, hogy a HAQ pontszám 0,07 pontot nő évente [13]. Ez az ütem gyorsabb, mint a RA megbetegedésre általában jellemző 0,03/év progresszió, azonban esetünkben a legtöbb kezelésre nem reagáló, súlyos állapotú beteg-populációról van szó. A fenti 0,07/év értéket olyan betegeknél figyelték meg, akik nem reagáltak legalább 2 DMARD-ra. A modellünkben vizsgált populáció beválogatási feltételei megfelelnek ennek, sőt szigorúbbak (sikertelen TNF-alfa gátlás).



3. ábra Betegségprogresszió a modellben különböző kezelések és hatás mellett

A modellünkben az életminőséget az EQ-5D szerint értékeljük. Az életminőséget a HAQ pontszám alapján számoljuk. A HAQ pontszám és az EQ5D értéke közötti lineáris egyenlettel becsüljük a hasznosságot. Ezt a fajta átváltást gyakran használják RA modellezésben [10, 13, 14].

A modellben használt összefüggést egy magyarországi felmérés eredményei alapján becsültük meg: EQ-5D=0,85-0,282 HAQ (R2 0,413) [15].

A modell egyes állapotaihoz tartozó HAQ pontszámot az ACR válasz határozza meg. A kezdeti HAQ pontszám az ACR válasz mértékétől függően csökken, ennek mértékét a REFLEX vizsgálatból ismerjük (1. táblázat) [16].

Az átlagos magyar populációra jellemző mortalitási valószínűséget a halálzási táblából számoltuk [17]. A modell-

Terápiás válasz	HAQ pontszám változása	EQ5D változása (HAQ pontszámból függvényen becsült)
ACR20 (20-49)	-0,45	+0,1269
ACR50 (50-69)	-0,85	+0,2397
ACR70 (70-)	-1,11	+0,3130

1. táblázat HAQ pontszám és életminőség változás a terápiás választól függően

ben vizsgált populációban a nemek megoszlása eltér az átlag népességtől, ezért a halálzási valószínűséget a férfi-nő arány szerint súlyozva számoltuk. Több tanulmány eredménye szerint a RA növeli a mortalitást és a mortalitás növekedés nagysága a HAQ pontszámtól függ. Több korábbi RA költséghatékonysági modellben használták a HAQ pontszámot a halálzási valószínűség becslésre. Az átváltási arány 1,33-1,77 között mozgott [10]. Modellünkben a legkonzervatívabb arányt (1,33) [4] használjuk, és a következő képlet szerint számoltunk:

$$\text{Halálzási arány}_{RA} / \text{Halálzási arány}_{\text{átlagpopuláció}} = 1,33^{HAQ}$$

Mind a költségeket, mind az egészségnyereséget diszkontáltuk a hosszú távú értékeléskor. A magyar egészséggazdaságtani irányelvnek [18] megfelelően 5%-os diszkontrátát használtunk mindkét esetben.

A modell egyes állapotai közötti átmenet valószínűségeket a REFLEX vizsgálat [12, 16] eredményei alapján számoltuk. Az első RTX kezelés utáni – az 1. ciklushoz tartozó – átmeneteket a REFLEX vizsgálat elsődleges értékelési időpontjához tartozó gyakoriságok alapján számoltuk (2. táblázat). A rituximab kezelés után a klinikai javulást mutató betegek háromféle állapotba kerülhetnek, amelyeket az ACR kritériumok határoznak meg. A klinikai javulást nem mutató betegeket (függetlenül attól, hogy kiestek-e a vizsgálatból) és a mellékhatás miatt kiesett betegeket úgy tekintettük, hogy a kezelés hatástalan volt náluk. A továbbiakban a REFLEX vizsgálat 1 éves eredményei alapján becsültük meg a lemorzsolódást az egyes állapotokban (2. táblázat).

Esemény	N (fél év)	Az állapotba kerülés valószínűsége az 1. ciklusban	N (egy év)	Az állapotban maradás valószínűsége a 2. ciklustól
ACR20 (20-49)	72	0,24	9	10/74=0,1351
ACR50 (50-69)	44	0,15	19	20/46=0,4348
ACR70	36	0,12	12	13/38=0,3421
elégtelen válasz, de a vizsgálatban végig követték + visszavonás elégtelen válasz miatt	93+45=138	0,46	na	na
Visszavonás mellékhatás miatt	8	0,03	na	na
Összesen	298	1	na	na

2. táblázat A modellben használt átmenet-valószínűségek számítása, rituximab kezelés után rövidtávon, REFLEX vizsgálat eredményei alapján

A modellben használt költségeket hivatalos árlisták és magyarországi keresztmetszeti felmérés alapján számoltuk.

A rituximab kezeléssel kapcsolatos költségek a gyógyszerköltség és a monitorozási költségek összegeként adódtak. A gyógyszerköltségek között 4x1000 mg RTX-ot (2 905 040 Ft), 4x100 mg prednisonolt (1 624 Ft) és 52x16,5 mg MTX-ot (4 642 Ft) számoltunk el. A rituximab kezelés monitorozási költségét a magyarországi Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium módszertani levelében leírtaknak megfelelően számoltuk [7]. A monitorozás során laborvizsgálatok (vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkció, ANA, anti-DNS), mellkasröntgen, pulmonológiai konzílium, reumatológus szakorvosi vizsgálat költségei merültek fel. Az éves monitorozási költség 20 267 Ft/beteg/év volt.

A rituximab kezeléshez közvetlenül nem kapcsolódó költségeket a HAQ pontszám szerint magyarországi adatok alapján becsültük [19, 20]. A HAQ pontszám alapján 5 csoportra osztottuk a betegeket, és ezekhez a csoportokhoz rendeltünk költségeket. Így a kezelés hatására jelentkező HAQ pontszám csökkenés a költségek csökkenését eredményezi. Az egyes intervallumokhoz tartozó költségeket táblázatban foglaltuk össze (3. táblázat).

HAQ intervallum	Direkt költség* Ft/év	Indirekt költség** Ft/év	Teljes költség Ft/év
0-0,6	220 187	408 093	628 280
0,6-1,1	227 362	660825	888 187
1,1-1,6	255 414	698 345	953 759
1,6-2,1	357 010	934 208	1 291 218
2,1-3	345 421	1 011 024	1 356 445
Átlagos költség a teljes mintában	284 888	754 560	1 039 448

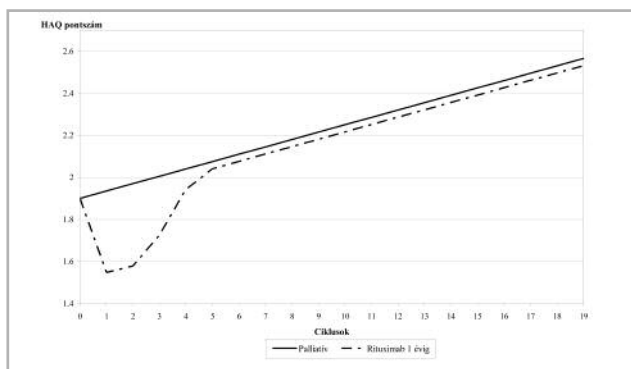
\* direkt egészségügyi és nem egészségügyi költségek  
\*\* a betegek munkából való kiesése miatt elmaradt jövedelem

3. táblázat  
A rheumatoid arthritis költségei a HAQ pontszám függvényében

Elvégeztük a modell változóinak érzékenység vizsgálatát. A diszkontlábakat az irányelvben [18] meghatározott határok között vizsgáltuk, 3-6% a költségek esetében és 0-6% a hasznok esetében. A kezelés hatására jelentkező HAQ pontszám javulását a ±1-szeres szórással meghatározott szélső értékek között vizsgáltuk. A különböző nézőpontú – finanszírozói vs. társadalmi – elemzés hatását is értékeltük.

**EREDMÉNYEK**

Modellünkben a rituximab kezelés hatására a funkcionális állapot javul, az átlagos HAQ pontszám 0,35 ponttal csökken az első kezelés hatására, a reagáló betegeknél ez a hatás fennmarad, amíg tart a kezelés (4. ábra). Az egy betegre eső átlagos QALY nyereség élethossz időtávon 0,288. A RTX kezelés mellett az egy betegre eső átlagos költség 1,556 mFt-tal nagyobb, mint a palliatív ellátás esetében. Ez a különbség a RTX kezelés miatti plusz költség és a rituximab miatti kedvezőbb HAQ pontszám miatti költségcsökkenés eredőjeként adódik. 1 QALY nyereség 6,815 mFt-ba kerül 1 éves RTX kezelés esetében a modell alap paramétereit és élethossz értékelést figyelembe véve. Egy ACR20 álla-



4. ábra  
A funkcionális állapot változása az idővel rituximab és palliatív kezelés mellett, a vizsgált populációra jellemző átlagos érték

stratégia	QALY	ACR20 betegév	ACR50 betegév	ACR70 betegév	Teljes költség
RTX	1.9671	1.839	1.155	0.968	36 713 029
palliatív	1.7387	0	0	0	35 157 025
különbség:	0.2283	1.839	1.155	0.968	1 556 004
ICER:	6 814 523	845 900	1 346 835	1 607 794	0

4. táblázat  
A modell fő eredményei 1 éves RTX esetében élethossz időtávon

potban töltött beteg év – ami legalább olyan mértékű javulást jelent, amelyet a beteg is érzékel – 0,846 mFt-ba kerül (4. táblázat).

Az érzékenység vizsgálatba bevont paraméterek közül az elemzés nézőpontja befolyásolja jelentősen az eredményt. Finanszírozói nézőpont esetében a költség-hasznossági arány 8,914 mFt/QALY. Az egészség-nyereség diszkontrátája is jelentős hatással van a költség-hatékonyaságra. Ha azzal a feltételezéssel élünk, hogy a jövőbeni egészségnyereség ugyanakkora hasznossággal bír, mint a jelenlegi, akkor a költséghatékonsági hányados 5,762 mFt/QALY.

**KÖVETKEZTETÉSEK**

A rituximab növekményi költség-hatékonsági hányadosa a szokásosan használt költségvetési küszöb (30,000 Euro/QALY) alatt van, igaz Magyarországon nincs a finanszírozó által elfogadott küszöb érték. A modellben egy éves RTX kezelést vizsgáltunk, ennek megfelelően a QALY nyereség legnagyobb része a vizsgált időtáv elején, az első két ciklusban jelentkezik. A költségek-különbség időbeni alakulása hasonló. A RTX kezelés hatása a költségekre kétirányú. Egyrészt a rituximab és kísérő gyógyszerek költsége és a monitorozási költségek költségnövekedést okoznak, aminek legnagyobb részét a RTX költsége teszi ki. Másrészt, rituximab kezelés hatására javul a betegek HAQ pontszáma. Ennek hatására csökken az egészségügy erőforrásainak felhasználása, ami mérsékli a költségeket. További és az egészségügyi költségeknél nagyobb költség csökkenést eredményez az indirekt költségekre gyakorolt hatás. A javuló funkcionális állapot hatására csökken a táppénzes

napok száma és a rokkantositásból fakadó jövedelem kiesés mértéke. Összességében azonban a költségek növekedése meghaladja a költségmegtakarítást.

Az érzékenységi vizsgálat eredményeinél láttuk, hogy a költségek esetében alkalmazott diszkontráta nagysága csak kismértékben befolyásolja a végeredményt. Ennek az oka, hogy a növekményi költség döntő része modellünkben a legelső ciklus elején jelentkezik, amikor is nincs hatása a diszkontálásnak. Egy éves rituximab kezeléssel számolunk, ezért a későbbiekben már nem jelentkezik jelentős költségkülönbség.

Eredményeinket összehasonlítottuk korábban publikált költség-hasznossági számításokkal. Az ISPOR (2006 és 2007) kongresszusokon bemutatott költség-hatékonysági vizsgálatok [21-25] ugyanakkor a modellnek különböző európai országokra (Egyesült Királyság, Kanada, Németország, Olaszország, Spanyolország) adaptált változatai voltak. Az

egészségügyi direkt költségeket figyelembe véve a növekményi költség-hatékonysági hányados 16 000-25 000 euro/QALY között van az egyes országokban.

Modellünkben az egy betegre eső átlagos QALY nyereség 0,228. Ez az érték alacsonyabb, mint a különböző európai országokra készült modell eredményei. Itt a QALY nyereség 0,53-0,68 között mozgott. Az eltérést feltehetően nem a modellek eltérő felépítése okozza, hanem az, hogy az európai országokat vizsgáló modellben 4,25 évig tartó rituximab kezeléssel számolnak. A hosszabb terápiás idő okozza a nagyobb QALY nyereséget. Modellünkben az alacsonyabb növekményi-költség nem kompenzálja a kisebb QALY nyereséget, ezért az 1 éves rituximab kezelés költség-hatékonyság aránya magasabb az európai, 4,25 évig tartó rituximab kezelés költség-hatékonysági arányánál. Ugyanakkor a modellünkben vizsgált eset kisebb terhet ró a finanszírozó költségvetésére.

## IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2006 -32676/12//;36(3):182-8.
- [2] Kiss CG, Lovei C, Suto G, Varju C, Nagy Z, Fuzesi Z, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol*. 2005 -32676/09//;32(9):1688-90.
- [3] Lepp-Gazdag A, Gulacsi L, Brandtmüller g. A rheumatoid arthritis megbetegedés és ellátás jellemzői Magyarországon. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*. 2002;6:645-57.
- [4] Péntek M, Brodszky V, M jer I, Tóth E, Gulácsi L. A mortalitás szerepe a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költség-hatékonysági modelleiben. *M Reumatológia*. 2006;47:79-85.
- [5] Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum*. 2002 Feb;46(2):328-46.
- [6] Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 06;38(6):727-35.
- [7] A Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladáscsökkentő reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. Második, módosított változat. *M Reumatológia*. 2005;46:199-255.
- [8] Smolen JS, Emery P, Keystone EC, Breedveld F, Beteridge N, Burmester G, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 -32676/11/07//;66(2):143-50.
- [9] Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *PharmacoEconomics*. 1998 -32676/04//;13(4):397-409.
- [10] Bansback NJ, Regier DA, Ara R, Brennan A, Shojania K, Esdaile JM, et al. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drugs*. 2005;65(4):473-96.
- [11] Keystone E, Fleischmann R, Emery P, Furst DE, van Vollenhoven R, Bathon J, et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis Rheum*. 2007 Dec;56(12):3896-908.
- [12] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum*. 2006 -32676/09//;54(9):2793-806.
- [13] Brennan A, Bansback N, Reynolds A, Conway P. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. *Rheumatology (Oxford)*. 2004 -32676/01//;43(1):62-72.
- [14] Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2006 11;10(42):iii-xiii, 1.
- [15] Péntek M, Brodszky V, Májer I, Rojkovich B, Polgár A, Szekanez Z, et al. Transferability of utility results of rheumatoid arthritis cost-effectiveness models into Hungary. *Eur J Health Econ*. 2006; 7(Suppl 7):S77-S.
- [16] Kielhorn A, Tony H, Jost F. Rituximab in rheumatoid arthritis: translating ACR responses into benefit for the patients. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(Suppl II):324.
- [17] KSH. Egészségügyi Statisztikai Évkönyv. 2005.

- [18] Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny. 2002; 52(11):1314-33.
- [19] Péntek M, Kobelt G, Czirjak L, Szekanecz Z, Rojkovich B, Polgar A, et al. Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. *J Rheumatol.* 2007 06; 34(6):1437.
- [20] Péntek M, Kobelt G, Szekanecz Z, Poór G, Czirjak L, Rojkovich B, et al. Burden of illness costs and outcomes of rheumatoid arthritis in Hungary. *Value in Health.* 2005; 8:A29.
- [21] Alvarez C, Brown B, Aristides M. Cost analysis of introducing rituximab as new treatment approach for rheumatoid arthritis: the Spanish perspective. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(Suppl. II.): 273.
- [22] Brown B, De Vita S, Giuliani G, Aristides M, Kielhorn A. Pharmacoeconomic model using microsimulation to assess impact of providing rituximab for treatment of rheumatoid arthritis: the Italian perspective. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II.):277.
- [23] Lewis G, Porter D, Brown B, Diamantopoulos A, Kielhorn A. Economic consequences of providing rituximab as a new therapeutic option for rheumatoid arthritis in the UK. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II.):283.
- [24] Schach S, Rubbert A, Diamantopoulos A, Aristides M, Kielhorn A. Cost implications of introducing rituximab as a new treatment modality for rheumatoid arthritis in Germany. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(Suppl II.):600.
- [25] Mistry B, McCormick J, Diamantopoulos A, Kielhorn A. Cost-utility analysis of rituximab as a new therapeutic option for rheumatoid arthritis patients in Canada. *Value in Health.* 2006;9(6):A222.
- [26] Lundkvist J, Kastang F, Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: health burden and costs. *Eur J Health Econ.* 2008 Jan;8 Suppl 2:S49-60.
- [27] Szechinski J, Gluszko P, Kucharz EJ, Maslinski W, Samborski W, Tlustochowicz W, et al. Konsensus dotyczący stosowania rituksymabu w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia.* 2007;45(3):115-9.
- [28] Guidelines for conducting Health Technology Assessment, Agency for Health Technology Assessment, Krakow-Warsawa, March 2007. 2007.

#### A SZERZŐK BEMUTATÁSA



**Dr. Brodzsky 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 (BKAÉ 2004), PhD-hallgató (SOTE), a Budapesti Corvinus Egyetem Közzolgálati Tanszékén az Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Munkacsoport tagja. Kutatási területei: gyógyszer-technológia elemzés, egészség-gazdaságtani vizsgálatok.



**Dr. Péntek Márta** reumatológus és fizioterápiás szakorvos, a Pest megyei Flór Ferenc Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás osztályának adjunktusa, a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolájának doktorandusza. Tagja a Magyar Reumatológusok Egyesületének, a Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaságnak és a Magyar Mikrobiológiai Társaságnak. Kutatási területe a betegséggel összefüggő életminőség.



**Dr. Gulácsi László**, PhD egyetemi docens a Budapesti Corvinus Egyetem Közzolgálati Tanszékén, ahol az Egészségügyi Közzgazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont vezetője. Gulácsi László orvos, szakorvos, valamint a matematikai közzgazdaságtan, a szociológia és a matematika terén szerzett egyetemi oklevelet. A Medical University of Amsterdam, a Budapesti Közzgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem, a Semmelweis Orvostudományi Egyetem és a Debreceni Orvostudományi Egyetem PhD fokozatával rendelkezik. Az *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, az *European Journal of Health Economics* és az *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 közzgazdaságtan, egészségügyi technológiaelemzés és a minőségfejlesztés terén magyarul és idegen nyelven.

**Ewa Orlewska, MD, PhD:** a Lengyel Farmakoökonómiai Központ vezetője, farmakoökonómiát oktat a Varsói Orvosi Egyetemen, a Varsói Posztgraduális Orvosi Központban és a Varsói Műszaki Egyetem Üzleti Iskolájában. A Farmakoökonómia folyóirat főszerkesztője, számos közlemény és egyetemi tankönyv szerzője, részt vett a farmakoökonómiai elemzések és a költségvetési hatáselemzések készítése lengyel irányelvének kidolgozásában, az ISPOR tagja, az ISPOR költségvetési hatás munkacsoportjának a tagja.