

**A leggyakrabban használatos androgén receptor  
blokkolók (flutamide, bicalutamide, nilutamide) a  
 prosztatatarák hormonális terápiájában;  
 a terápiák hatásosságának elemzése és egészség-  
 gazdaságtani összehasonlítása**

**A hazai és a nemzetközi szakirodalom szisztematikus  
 áttekintése**

**Budapesti Közgazdaságtudományi és Államigazgatási Egyetem  
 Közzolgálati Tanszék  
 Egészségügyi Gazdaságtani és Technológiaelemzési  
 Munkacsoport**

**2004. február**

**Gulácsi László, PhD** – egyetemi docens, chair professzor Egészségügyi Gazdaságtani és  
 Technológiaelemzési Munkacsoport, Közzolgálati Tanszék

**Weyvara Vilmos** - munkatárs, BKAE

A tanulmány a Schering Plough Central East AG felkérése alapján készült.

## Rövid összefoglalás

### - A vizsgálat rövid leírása

A tanulmány célja a prosztatatarák hormonális terápiájában leggyakrabban használatos nonsteroid androgén receptor blokkolók, a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápiák hatásosságának elemzése és egészség-gazdaságtani összehasonlítása volt. Arra a kérdésre kerestünk választ, hogy a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) mennyiben tekinthetők egymást helyettesítő terápiáknak, milyen területen jelentkezik az általuk elérhető egészségnyereség, mekkora ez a nyereség, különbözik-e ez a nyereség a három gyógyszer esetén, illetve az egységnyi egészségnyereségre eső költségek viszonya milyen a három terápia esetén.

A terápia hatásosságának (efficacy) eredményességének (effectiveness), költségének és költség-hatékonyságának (cost effectiveness) a vizsgálatát és összehasonlítását a prosztatatarák kezelésének terápiájában, a rendelkezésre álló szakirodalom alapján végeztük el. (A keresési stratégiák részletes leírását lásd a módszertani fejezetben.)

Az elemzés során mérvadónak tekintjük a következő irányelvet: **„Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve – Az Egészséggazdasági elemzések készítéséhez”** (Egészségügyi Közlöny, 11. sz. 2002. oldal: 1314-1333) Az irányelv elkészítése a 2150/2000-es kormányrendelet alapján történt, amely kimondja, hogy az egészség-gazdaságtani elemzések felhasználásával kell a támogatási rendszernek finanszírozási döntéseket hozni. Ezt egészítette ki a 2329/2000-es kormányhatározat, amely szerint a támogatási kérelmek elbírálásakor költség-hatékonysági szempontokat is figyelembe kell venni. (3. sz. Melléklet)

## - A vizsgálat legfőbb megállapításai

Eredményeink azt mutatják, hogy a rendelkezésre álló szakirodalomban nincs olyan tudományos bizonyíték, amely arra utalna, hogy a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), illetve az Anandron (nilutamide) hatásossága (efficacy) eltérne egymástól.

A publikált RCT vizsgálatok elsődleges kimeneteiben/végpontjaiban (1-5 éves túlélés) nem mutatható ki szignifikáns eltérés a vizsgált három gyógyszer hatásosságában. A vizsgált és publikált másodlagos kimenetek/végpontok (toxikus mellékhatások) esetén az eredmények egyik vizsgált gyógyszer esetén sem tekinthetők szignifikánsnak, még csak tendencia értékűnek sem.

Ennek alapján – a rendelkezésre álló szakirodalom alapján - nagy biztonsággal megállapítható, hogy nem áll rendelkezésre olyan tudományos bizonyíték, amely arra engedne következtetni, hogy a gyógyszerek hatásosságukat tekintve különböznek egymástól. A különböző hormonterápiák mellékhatásai tekintetében a szakirodalom különbségekről számol be, azonban ezeknek a különbségeknek az interpretálása nehezebb és óvatosságot igényel, mivel ezek a különbségek nem tekinthetők szignifikánsnak. Ezért elmondható, hogy a három gyógyszer egymással helyettesíthető.

A fenti megállapítás meghatározza az egészség-gazdaságtanai elemzés módját is. Amennyiben ugyanis a gyógyszerek hatásában nem mutatkozik különbség, akkor nem a viszonylag bonyolult költség-hatékonysági elemzés (Cost-effectiveness analysis, CEA) elvégzésére van szükség, hanem ebben az esetben az alkalmazandó módszer a költség-minimalizációs analízis (Cost-minimization analysis, CMA). Ez azt jelenti, hogy az egyes gyógyszeres terápiák esetén csak azok költségét szükséges figyelembe venni, és ezek közül a legolcsóbb választása a szakmailag megalapozott, legcélszerűbb eljárás.

## **Executive summary**

The aim of this study was to analyze the efficacy, costs and cost-effectiveness of the most widely used nonsteroid androgen suppression therapies such as Fugerel (flutamide), Casodex (bicalutamide), and Anandron (nilutamide) at the treatment of prostate cancer.

The main research question was to investigate whether these drugs can be regarded as substitutional therapies. We analyzed outcome (primary and secondary endpoints) and the effect size of these drug therapies, and the health gains based on published literature – results from both primary and secondary research were used. We analyzed whether significant difference, between health gains (in terms of life expectancy and quality of life) can be identified and what are the cost consequences. Our method of investigation was based on the Methodological Guidelines for Conducting Economic Evaluation of Health Care Interventions in Hungary, published in the Official Journal of the Ministry of Health, Social and Family Affairs.

Our results show that no evidence supports a significant difference among the efficacy of these three different drug therapies. There are no significant difference can be seen related to primary endpoints (1-5 years survival) in the available RCT studies of three drugs. (The primary source of scientific facts are well designed and well executed randomised controlled clinical trials ("RCT").) There are some differences in the secondary endpoints (toxic side-effects) presented in the literature, but these are cannot be regarded as a tendency or even as significant difference. (Subgroup analyses should always consider that subgroups, by definition have smaller samples than the entire trial population, thus results are more likely to be "not significant". The contrary is also true: if we analyse a sufficient number of subgroups, then we will find "significant" subgroups purely by chance. Statistically, these two problems should be considered when analysing subgroups and thus a cautious approach to the interpretation of results concerning subgroups is justified.)

We can conclude with confidence that there is no evidence that suggest a difference in efficacy among the examined drugs. In terms of the tolerability profile of these hormone therapies the literature makes a difference, however the interpretation of these differences is more difficult and has to be handled cautiously, because they were not significant. Therefore these there drugs can be regarded as substitutes of each other.

This former statement determines the method suggested to be used when executing a health economic evaluation. In case of having no difference in efficacy of the different therapies the appropriate method is not the relatively complicated cost-effectiveness analysis, but the simpler cost-minimization analysis. This means that only the cost of the different drug therapies have to be considered and choosing the cheapest therapy is the most sophisticated solution.

## A tanulmányban előforduló legfontosabb rövidítések és kifejezések

### Rövidítések

AHCPR		Agency for Health Care Policy and Research (Egyesült Államok)
CA	-	Cost Analysis
CEA	-	Cost-effectiveness analysis
CMA	-	Cost-minimization analysis
EBM	-	Evidence Based Medicine
HBCS	-	Homogén Betegségcsoportok
NICE	-	National Institute for Clinical Excellence (Egyesült Királyság)
RCT	-	Randomised Controlled Trials

### A tanulmányban előforduló kifejezések angolul és magyarul

cost-effectiveness analysis	- költség-hatékonysági elemzés
cost-minimisation analysis	- költség-minimalizálási elemzés
effectiveness	- eredményesség (mindennapi körülmények között)
efficacy	- hatásosság (kontrollált ideális körülmények között)
efficiency	- hatékonyság, (a hatékonyság a felhasznált erőforrások és az elért eredmények közötti kapcsolatot írja le, ezért fontos, hogy ne keveredjen az efficacy (hatásosság) és az effectiveness (eredményesség) fogalmával

## Tartalom

1. Bevezetés	8
2. Célkitűzés	10
3. A prosztatatarák megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és epidemiológiájának rövid összefoglalása	12
3.1. A nonsteroid antiandrogének bemutatása	18
4. Tudományos bizonyítékok a nonsteroid antiandrogének monoterápiában illetve kombinált terápiában történő alkalmazásáról	20
4.1 Módszer - Keresési stratégia, vizsgálatok azonosítása és értékelése	20
4.2. A kiválasztás kritériumai	21
4.3. A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése	21
4.4 Keresésői stratégiák	23
4.5 A keresésői stratégiák eredményei	24
5. Magyarországi költségek	35
6. Konklúzió	37
7. Irodalom	38
1. sz. Melléklet - A prosztatatarák megbetegedés kórházi epidemiológiája és a gyógykezelésre vonatkozó kórházi és finanszírozási adatok és tendenciák hazánkban; 1999-2002	40
2. sz. Melléklet - A legfontosabb randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápiák esetén	54
3. sz. Melléklet- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve – Az Egészséggazdasági elemzések készítéséhez	66

## **1. Bevezetés**

### **A prosztatarák megbetegedés jelentősége hazánkban**

A KSH adatai szerint hazánkban a prosztatarák megbetegedés mortalitása az elmúlt 5 év során emelkedett, és 2002-ben a prosztatarákban elhunytak száma elérte az 1300-at. A hazai daganatos statisztika egyre jobban hasonlít a fejlett országokéhoz ezért várható, hogy prosztatarákos halálozás emelkedni fog. (Pajor, Kisbenedek, Romics, 2003)

### **Terápia**

A prosztatarák terápia részletes leírását Pajor, Kisbenedek, Romics (2003) közli. A terápiaik közül a legelterjedtebb a hormonkezelés, ezen belül is a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápia alkalmazása, monoterápiában vagy kombinációs terápiaiban. A hormonterápia legfontosabb komparátora az orchiectomia (herék eltávolítása).

### **Tudományos bizonyítékok**

Igen jó minőségű tudományos bizonyítékok (nagy, randomizált, kettősvak, klinikai vizsgálatok – RCT) állnak rendelkezésre, amelyek a hormonterápia hatásosságát bizonyítják. A két eljárással (hormonterápia és orchiectomia) elérhető tünetmentes szakasz átlagosan 18 hónap, a túlélés 30-36 hónap. (Pajor, Kisbenedek, Romics, 2003) Az androgén terápia és az orchiectomia hatásosságának az összehasonlítását több mérvadó összefoglaló tanulmányban is közzétették.

Az eredmények azt mutatják, hogy a 2 éves túlélés esetén nincs szignifikáns különbség a hormonterápia (kombinált androgén blokádnak vagy monoterápiának) és az orchiectomia között, az 5 éves túlélés azonban a hormonterápia esetén 5%-kal magasabb. (Megemlítendő, hogy a betegek a herék eltávolítását pszichésen nehezen feldolgozhatónak tartják, életminőségük jelentősen csökken, emiatt az esetek túlnyomó többségében a hormon terápiaát választják.)



A vizsgált 3 hormonális terápia - Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) - esetén igen kis számú közvetlen összehasonlítás (face to face study) áll rendelkezésre, a hormonterápiák hatásosságát általában az orchydectomiához hasonlítják.

**Eredmény: nincs különbség a vizsgált terápiák hatásosságában**

A vizsgálat során áttekintett, közölt tanulmányok alapján elmondható, hogy a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápia hatásossága (efficacy) között szignifikáns különbség nem található. A különböző hormonterápiák mellékhatásai tekintetében a szakirodalom különbségekről számol be, azonban ezeknek a különbségeknek az interpretálása nehezebb és óvatosságot igényel. Ennek az oka az, hogy a szövődmények (pl. hasmenés), a halálózással/túléléssel (kemény végpont) szemben szubjektív 'lágý' végpontnak tekinthetők, illetve a halálózás/túlélés az egyes vizsgálatokban elsődleges végpontként, míg a mellékhatások másodlagos végpontként szerepelnek. Az elsődleges végpontban elmaradó eredmény mással nem helyettesíthető forrása a tudományos bizonyítékoknak. A másodlagos végpontok pedig hasznosak lehetnek hipotézisek megfogalmazása és további kutatások megtervezése céljából – határozott állítások azonban ezek alapján azonban nem fogalmazhatók meg.

## 2. Célkitűzés

A cél Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápia hatásosságának (efficacy) összehasonlítása volt a prosztatatarák kezelésének terápiájában a rendelkezésre álló szakirodalom alapján. Arra kérdésre kerestük a választ, hogy a három terápiás szer hatásában és mellékhatásában a szakirodalom szerint észlelhető-e szignifikáns különbség.

Amennyiben a három gyógyszer hatásosságában (efficacy), azaz az elsődleges kimenetekben/végpontokban (pl. 1-5 éves átlagos túlélés) szignifikáns különbség mutatható ki, illetve az eredmények közvetlenül össze nem hasonlíthatók – ezek részletes összevetése szükséges. Ebben az esetben a hatásosság megítélése után költség-hatékonysági<sup>1</sup> vagy költség-hasznossági<sup>2</sup> elemzés végzendő. Annak a vizsgálata is szükséges, hogy amennyiben a kimenetek/végpontok nem térnek-e el egymástól, esetleg olyan mellékhatás illetve más tényező nem lép-e fel, amely a terápia hasznosságában különbséget okoz- ebben az esetben költség-hasznossági<sup>2</sup> elemzés végzendő.

Amennyiben ilyen különbség nem észlelhető, akkor ezen terápiás készítmények egymással összehasonlíthatók és teljes mértékben helyettesíthetőek. Ebben az esetben a költség-minimalizációs<sup>3</sup> eljárás használható, és a gyógyszerek közül a legolcsóbb választása a domináns - finanszírozói és orvosi - stratégia.

<sup>1</sup> Költség-hatékonysági elemzés: Az egészség-gazdaságtani elemzést lényegesen megkönnyítő kimenet (outcome) / végpont (endpoint) azonosság az összehasonlításra kerülő beavatkozások legnagyobb része esetén nem áll fenn. A költség-hatékonyság, költség-hasznosság és a költség-haszon elemzések megegyeznek abban, hogy a beavatkozások költségét vetjük össze az általuk elért hatással.

$$\begin{array}{l} \text{költség-hatékonyság} \\ \text{költség-hasznosság} \\ \text{költség-haszon} \end{array} = \frac{\text{költség}}{\text{hatás}}$$

<sup>2</sup> Költség-hasznosság elemzés: A költség-hasznosság analízis (Cost-utility analysis, CUA) sokban emlékeztet a költség-hatékonysági vizsgálatokra. Ebben az esetben azonban az életminőségben, illetve az életminőségben és az élettartamban együttesen bekövetkezett változás az azonos kimenet egysége (pl. QALY, DALY), amelyhez a költségeket viszonyítjuk. Az egy egységnyi kimenetre eső költség nagysága határozza meg azt, hogy melyik lehetőséget célszerű választanunk a lehetséges kettő vagy több közül.

Ebben az esetben is két lehetőséget hasonlítunk össze egyszerre, és döntésünk a kimenet egységére eső pénzösszeg nagyságától függ. Az, hogy az egyének foglalkozásuktól és más társadalmi-gazdasági és demográfiai jellemzőiktől függően igen eltérően véleked(het)nek a életminőségükről illetve annak változásairól, sok esetben nagyon problematikusá teszi a módszer használatát. Egészen másként értékeli az ujjainak törése miatt az életminőségében bekövetkezett csökkenést a zongoraművész, mint egy népszerű televíziós műsorvezető.

<sup>3</sup> Költség-minimalizálási elemzés: Költség-minimalizálási analízis (Cost-minimization analysis, CMA) végezhető abban az esetben, ha a beavatkozás (terápia vagy más beavatkozás) kimenetében nincs különbség. Ha két vagy több terápia alkalmazása azonos eredményre vezet, azonban: az egyik esetén a kórházi ápolási idő egy nappal rövidebb, de a kezelés intenzívebb, a másik esetén a kórházi ápolás egy nappal hosszabb és a kezelés kissé kevésbé intenzív. A 'melyiket válasszuk?' kérdésre ilyenkor a 'kisebb költséggel járó beavatkozást' a válasz. A költség-minimalizálási analízis a költség-hatékonysági vizsgálatok speciális formája. Előfordul, hogy a költség-hatékonysági vizsgálatok végén derül ki, hogy valójában költség-minimalizálási elemzést végeztünk, hiszen az, hogy a két összehasonlítandó egészségügyi szolgáltatás kimenete (outcome) azonos, csak az elemzés során derül ki.

### **3. A prosztatatarák megbetegedés legfontosabb jellemzőinek és epidemiológiájának rövid összefoglalása**

#### **A prosztatatarák definíciója**

A prosztatatarák stádiumbeosztására két rendszer is használatos. Az egyik a TNM klasszifikációs rendszer – tumour (T0-T4), node (N0-N1), metastasis (M0-M1), a másik pedig, az American Urologic Staging rendszer (Stage A,B,C,D,D1,D2). (Wilt 2003; Michaelson et al. 2003)

#### **Diagnosztikus kritériumok**

A korai felismerés eszköze a rektális vizsgálat, és a korszpecifikus PSA vizsgálat. Alkalmazható szövettani vizsgálat, de a negatív biopszia mögött 30 %-ban prosztatatarák van, ennek igazolására ismételt biopszia szükséges. (Pajor, Kisbenedek, Romics, 2003)

#### **Etiológia**

A betegség kialakulásának kockázati tényezői: a kor, korábbi prosztatatarákos megbetegedés a családban, fekete bőrűek, magasabb zsír és kalcium fogyasztás. A fehér bőrűek között a prosztatatarák incidenciája a 65 éven felüliek esetén 44/100 000, és a 65-74 évesek között 900/100 000 (Wilt, 2003; Michaelson et al. 2003)

## Epidemiológia; nemzetközi kitekintés és a magyarországi adatok

A prosztatatarák a leggyakoribb nem dermatológiai eredetű rosszindulatú megbetegedés (malignacy) a világon. A férfiak között a második leggyakoribb rákos halálok az Egyesült Államokban és több mint 31 000 halálesetet jelent évente (Wilt 2003; Michaelson et al. 2003; Greenlee et al 2000). Egy 50 éves, 25 év várható élettartammal rendelkező férfi 42%-os eséllyel szenvedhet mikroszkópikus méretű prosztatatarákban, 10 % esélye van a klinikailag bizonyított prosztatataráknak és 3 % az esélye annak, hogy prosztatatarákban fog meghalni. (Wilt, 2003; Michaelson et al. 2003)

A KSH adatai szerint hazánkban a prosztatatarák megbetegedés mortalitása az elmúlt 5 év során emelkedett. 2002-ben a prosztatatarákban elhunytak száma elérte az 1300-at. A hazai daganatos statisztika egyre jobban hasonlít a fejlett országokéhoz ezért várható, hogy prosztatatarákos halálozás emelkedni fog (Pajor, Kisbenedek, Romics, 2003).

A Gyógyinfók fekvőbeteg ellátási adataiból kiderül, hogy a vizsgált 1999-2002 időszakban a prosztatatarákkal összefüggésbe hozható kórházi ellátások száma folyamatosan növekedett. Az ilyen jellegű ellátások összköltsége 2002-ben már meghaladta a félmilliárd Ft-ot, az átlagos esetszám is folyamatosan nőtt 2002-ben már megközelítette a hatezet. Az alábbi 2 táblázatból jól megfigyelhetők az általános trendek. A részletesebb ellátási adatokat az 1. sz. Melléklet tartalmazza.

### 1. Táblázat prosztatatarákkal kapcsolatos homogén betegcsoportok alapján legyűjtött kórházi ellátások 1999-2002-ben Magyarországon

	átlagos ápolási napok	Súlyszám	költség	esetszám
1999	178	4792	351 340 738 Ft	4017
2000	152	4995	384 019 831 Ft	4505
2001	132	5037	458 806 885 Ft	4993
2002	137	5884	588 434 909 Ft	5748
<b>összesen</b>	<b>599</b>	<b>20709</b>	<b>1 782 602 363 Ft</b>	<b>19263</b>
<b>átlagosan</b>	<b>150</b>	<b>5177</b>	<b>445 650 591 Ft</b>	<b>4816</b>

## 2. Táblázat prosztatárákkal kapcsolatos beavatkozások Magyarországon 1999-2002-ben

Beavatkozások	1999	2000	2001	2002
	<b>darab</b>			
Semicastratio	7	6	10	8
Semicastratio, kiterjesztett	1	0	1	0
Castratio	87	64	64	76
Orchiectomia bilateralis	176	104	89	63
Biopsia prostatae per rectum seu percutanea	614	638	671	766
Biopsia prostatae per rectum seu percutanea, UH	346	291	771	730
Biopsia prostatae percutanea, CT vez.	4	1	3	0
Prostata feltárásos biopszia	32	55	32	103
Incisio prostatae transperinealis	8	1	0	2
Incisio prostatae transperinealis	1	0	0	0
Prostata transurethralis biopszia	25	19	32	34
Prostata TUR	637	556	541	520
Prostata TUR radicalis	132	87	103	133
Transurethralis prostata incisio	2	0	4	3
Prostata cryocaustica	3	1	0	0
Evaporisatio prostatae transurethralis	2	0	10	9
Evaporisatio prostatae c. LASER	24	37	49	45
Prostata egyéb alternatív LASER műtétei	28	35	34	47

### Klinikai tünetek, lefolyás

A diagnosztizálástól számítva legalább 10 év a várható élettartam a különböző típusú kezelések mellett (Stanford et al 2000). A két eljárással (hormonterápia és orchiectomia) elérhető tünetmentes időszak átlagosan 18 hónap, a túlélés 30-36 hónap. (Pajor, Kisbenedek, Romics, 2003)

### Terápia

#### A terápia célja

Az idő előtti halálozás és a betegség miatti korlátozottság csökkentése és a kezelés káros mellékhatásainak minimalizálása.

## A terápia hatásának mérése

A terápia hatását túlélésben, tünetmentes túlélésben, az életminőség változásában és a mellékhatások megjelenésében mérik.

## Terápiás lehetőségek

A prosztatatarák terápia részletes leírását Pajor, Kisbenedek, Romics (2003) közli. A kezelési eljárások ismertetésekor alapvetően 3 stádiumot érdemes megkülönböztetni (Pajor et al 2003): (1) szervre lokalizált prosztatatarákot, (2) a lokálisan előrehaladott prosztatatarákot és (3) az áttétes prosztatatarákot.

(1) A szervere lokalizált prosztatatarák esetében lehetőség nyílik (Donovan et al. 2003):

- radikális műtéti beavatkozásra (prostatectomia)
- besugárzásra
- watchful waiting – konzervatív terápiára

(2) Lokálisan előrehaladott prosztatatarák esetében (NICE 2002):

- besugárzást
- hormonkezelést (műtéti beavatkozás)
- hormonkezelést (androgén szupresszió)
- illetve ezek kombinációját

alkalmazzák.

(3) Az áttétes prosztatatarák esetében (Wilt, 2003; Michaelson et al. 2003):

- a hormonkezelést (androgén szupressziót)
- a kombinált hormonkezelést (kombinált androgén szupressziót)
- és a besugárzást (kemoterápia, external beam radiation)

javasolják.

A (2)-es és (3)-as esetben nyílik lehetőség hormonkezelés, azon belül is az általunk vizsgálni kívánt nonsteroid androgén szupressziós hormonkezelés alkalmazására. a hormonkezelés legradikálisabb formája a herék eltávolítása.

A gyógyszeres hormonterápiának alapvetően 4 módja van (Seidenfeld et al 1999; Harris and Small 2001):

- Diethylstilbestrol (DES, szintetikus nonsteroid ösztrogén)
- LHRH (Luitanizing hormone-releasing hormone agonists) analóg kezelés (leuprolide, goserelin és buserelin)
- nonsteroid androgén szupresszió (flutamide, bicalutamide, nilutamide)
- steroid antiandrogén (cyproterone) – (ritkán alkalmazzák)

alkalmazása.

A nonsteroid antiandrogén hormonkezelések közül a legelterjedtebb a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápia alkalmazása, helyenként monoterápiában, de inkább kombinációs terápiában LHRH-analógokkal, illetve a kasztrációval együtt. Ez a totális androgén blokkolás (TAB) vagy maximális androgén blokkád (MAB). A nonsteroid antiandrogének legfontosabb komparátora az orchiectomia (herék eltávolítása) vagy az LHRH analóg kezelés, mint monoterápia. Az LHRH analóg kezelést „gyógyszeres kasztrációnak” is szokták nevezni, mivel elvileg hatásában ugyanazt jelenti, mint a hereeltávolítás (NICE, 2002). A tanulmány további fókuszában a nonsteroid antiandrogének egyedülként (monoterápia) vagy kombinált terápiában (totális androgén blokkád TAB) történő alkalmazása áll.

Megemlítendő, hogy a betegek a herék eltávolítását pszichésen nehezen feldolgozhatónak tartják, életminőségük jelentősen csökken, emiatt az esetek túlnyomó többségében a hormon terápiát választják.



## **Terápiás lehetőségek összevetése az EBM alapján**

A CCOHTA (2003 december) vetette össze az alkalmazott terápiaik hatásosságát előrehaladott prosztatarák esetén, amely során két stádiumot vizsgáltak: helyi előrehaladott prosztatarák (locally advanced prostate cancer) és a metasztatikus prosztatarák (metastatic prostate cancer). Az összehasonlítás alapja (kimenet/végpont) a túlélés volt. A CCOHTA (2003) a leggyakrabban használatos antiandrogén terápiaikat (AAs), diethylstilbestrol (DES) terápiaát, az LHHR antagonist (LAs) terápiaát, hasonlította össze az orchiectomiával illetve az egyes terápiaik kombinált alkalmazásával.

A CCOHTA (2003) HTA tanulmánya a vizsgált terápiaik (LAs, AAs; DES, orchiectomia; illetve kombinált gyógyszeres terápia) hatásossága (túlélés) között szignifikáns különbséget nem mutatott ki.

### 3.1. A nonsteroid antiandrogének bemutatása

#### **Flutamide** (ATC: L02BB01, K1324/01)

A flutamide egy nonsteroid orális antiandrogén. Hatását azzal fejtja ki, hogy meggátolja az androgének felvételét és/vagy gátolja a sejtmagokhoz való kötődést a célszövetekben. Amennyiben gyógyszeres- vagy sebészi kasztrációval együtt alkalmazzák, akkor mind a tesztikuláris, mind a mellékvese eredetű androgén-aktiválás szupresszálódik. Monoterápiaként (orchyectomiával kiegészítve illetve anélkül), illetve kombinációban adva LHRH-analóggal, alkalmas előrehaladott stádiumú prosztatata karcinómás betegek kezelésére előzőleg kezeletlen, illetve hormonkezelésre nem, vagy rosszul reagáló esetekben. B2-C2 (T2b-T4) stádiumú prosztatata karcinóma kombinált kezelésének részeként a tumorvolumen csökkentése, kontrollálhatósága és a tünetmentes időszak meghosszabbítására alkalmas. Ajánlott adagja akár monoterápiaként, akár LHRH-analóggal kombinálva napi 3-szori 250 mg (3-szor 1 tablett) 8 órás intervallumokban. (OGYI 2001)

#### **Bicalutamide** (ATC: L0BB03, OGYI-T.: 5375/01)

A bicalutamide nonsteroid antiandrogén. Az androgén receptorokhoz kötődve, a génexpresszió aktiválása nélkül gátolja az androgén hatást. Ez a gátlás eredményezi a prostatatumor regresszióját. Napi egyszeri orális adagolásban javallott előrehaladott prosztatata karcinóma LHRH-analóggal vagy sebészi kasztrációval kombinált kezelésére. Felnőtt férfiak esetén (beleértve az időskorúakat is) adagja naponta egyszer 50 mg. Nincs bizonyíték arra, hogy bármilyen farmakodinámiás vagy farmakokinetikai interakció fennállna a bicalutamide és az LHRH-analógok között. (OGYI 2001)

#### **Nilutamide** (ATC: L02BBO2, OGYI-T.: 7919/01 ill. 4401/1)

Hatóanyaga a nilutamid specifikus nonsteroid antiandrogén, amely más szteroid receptorra (ösztrógen, progeszteron, mineralo- és glükokortikoidok) nem hat, így más hormon ill.

antihormon aktivitást nem fejt ki. Egyszeri adag bevétele után a nilutamid gyorsan és teljesen felszívódik. A napi adag a beteg kívánsága szerint egyszerre vagy több részre szétosztva is bevehető. A gyógyszer adása metasztatikus prosztatata karcinóma esetén javasolt, amelyben tesztoszteron supressio indikált kémiai vagy sebészi kasztrációval együtt. (OGYI 2001)

## 4. Tudományos bizonyítékok a nonsteroid antiandrogének monoterápiában illetve kombinált terápiában történő alkalmazásáról

### 4.1 Módszer - Keresési stratégia, vizsgálatok azonosítása és értékelése

Az alkalmazott módszer a szisztematikus szakirodalom keresés és áttekintés volt. Ennek során szakirodalom keresés történt a MEDLINE (1988-2003), EMBASE (1988-2003), Cochrane 2003 Issue 2, Best Clinical Evidence (2003 Issue 10) adatbázisban illetve mérvadó HTA (egészségügyi technológiaelemzés) összefoglalók kerültek áttekintésre. A vizsgálat során az RCT vizsgálatok és HTA összefoglalók áttekintése történt meg.

A klinikai vizsgálatok azonosítása az alábbi táblázatban látható keresési kulcsszavak által megszabott keresési útvonalon történt.

### 3. Táblázat Az egyes elektronikus adatbázisoknál használt kulcsszavak

I/1 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Randomized Controlled Trial	189
I/1 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Randomized Controlled Trial	23
I/1 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Randomized Controlled Trial	60
I/2 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Meta-Analysis	6
I/2 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Meta-Analysis	6
I/2 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Meta-Analysis	5
I/3 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Review	235
I/3 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Review	41
I/3 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Review	85
II/1	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Randomized Controlled Trial	212
II/2	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Meta-Analysis	9
II/3	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Review	250

I/1 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Randomized Controlled Trial	188
I/1 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Randomized Controlled Trial	23
I/1 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Randomized Controlled Trial	60
I/2 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Meta-Analysis	6
I/2 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Meta-Analysis	6
I/2 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Meta-Analysis	5
I/3 A	Flutamide OR Bicalutamide	All Fields	Review	215
I/3 B	nilutamide OR Fugerel	All Fields	Review	41
I/3 C	Casodex OR Anandron	All Fields	Review	85
II/1	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Randomized Controlled Trial	211
II/2	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Meta-Analysis	9
II/3	Flutamide OR Bicalutamide OR nilutamide OR Fugerel OR Casodex OR Anandron	All Fields	Review	229

## **4.2. A kiválasztás kritériumai**

A keresés során, az angol nyelven íródott, illetve legalább angol nyelvű absztraktot tartalmazó szakirodalmat tekintettük át.

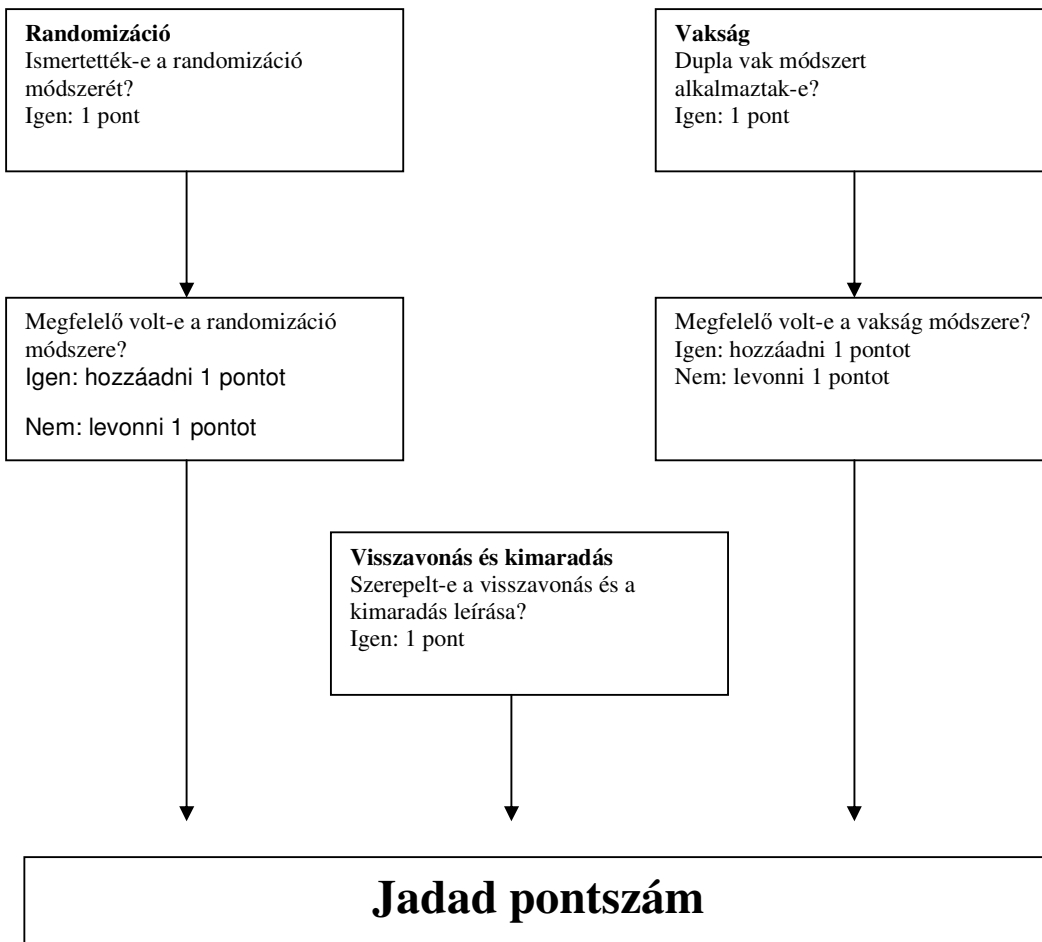
A klinikai tanulmányok esetén a randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) eredményei kerültek figyelembe vételre. A költség-számítási és az egészség-gazdaságtani elemzési szakirodalom esetén, valamennyi konkrét adatot tartalmazó tanulmányra kiterjedt a keresés.

## **4.3. A tanulmányok metodológiai jellemzőinek értékelése**

A keresés során fellelt tanulmányok metodológiai jellemzőit aszerint értékeltük, hogy a következőkben felsoroltak leírása megtalálható a tanulmányban vagy sem: randomizáció, a randomizáció alkalmassága, vakság, a vakság alkalmassága, visszavonás és kimaradás valamint a betegek titkos besorolásának módja. Ezen pontok mindegyike, vagy önmagában, vagy egy mérceként, egyfajta indikátorként került értékelésre a metodológiai minőség kapcsán.

Minden egyes tanulmány (RCT) esetében megállapítottunk egy általános minőségi értéket, amely a Jadad et al. (1996) által kifejlesztett módszeren alapul. Ez a módszer pontokkal értékeli, melyeket specifikus metodológiai paraméterek leírása alapján ítél meg (1. Ábra). A tanulmányok egy-egy pontot kapnak a randomizáció, a vakság, a visszavonás és a kimaradás ismertetéséért. További egy-egy pont jár, ha a tanulmányban ismertetésre kerül a randomizáció és a vakság megfelelő módszerének ismertetése. Az elérhető maximális pontszám 5. A legalább három pontot elérő tanulmányok kiváló minősítést kaptak. (Kahn 1996; Moher 1998)

## 1. Ábra Jadad pontszám kalkulálása



A nonsteroid antiandrogén hormonterápia hatásosságáról, hatékonyságáról és költséghatékonyságáról igen jó minőségű tudományos bizonyítékok (nagy, randomizált, kettősvak, klinikai vizsgálatok – RCT) álltak rendelkezésre.

#### **4.4 Keresési stratégiák**

A tudományos bizonyítékok erőssége és a keresési stratégia célkitűzései alapján a szakirodalmat öt csoportba rendeztük.

##### **I. Keresési stratégia / Csoport**

Az első csoport a nonsteroid antiandrogének (flutamide, bicalutamide, nilutamide) mono- és kombinált terápiaiban történő alkalmazásának hatásosságát vizsgálja más terápiákkal szemben. Ebbe a csoportba randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) és meta-analízisek kerültek.

##### **II. Keresési stratégia / Csoport**

A második csoport a tanulmány célkitűzéseiben meghatározott 3 kiemelt/vizsgált androgén blokkoló (flutamide, bicalutamide, nilutamide) egymással szembeni - kettő vagy több terápia alternatíva direkt (facet to face) - közvetlen összehasonlítását végzi el. Ebbe a csoportba randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) és meta-analízisek kerültek.

##### **III. Keresési stratégia / Csoport**

A harmadik csoport a tanulmány célkitűzéseiben meghatározott 3 kiemelt/vizsgált androgén blokkoló (flutamide, bicalutamide, nilutamide) egymással szembeni - kettő vagy több terápia alternatíva indirekt (pl. kasztrációhoz történő viszonyítás) - közvetett

összehasonlítását végzi el. Ebbe a csoportba randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) és meta-analízisek kerültek.

#### **IV. Keresési stratégia / Csoport**

A negyedik csoport a három vizsgált nonsteroid androgén blokkoló költségét, költséghatékonyságát, inkrementális költség-hatékonyságát és költség-hasznosságát (cost utility) elemzi. Ebbe a csoportba olyan publikációk kerültek, amelyek eredeti költség adatokat tartalmaztak.

#### **V. Keresési stratégia / Csoport**

Az ötödik keresési stratégia a mértékadó egészségügyi technológiaelemzési (HTA) eredmények azonosítását és elemzését tűzte ki célul.

A legfontosabb tanulmányokat részletesen is ismertetjük, illetve a folyóirat keresés során azonosított és elemzett tanulmányok legfontosabb megállapításai a 2. sz. Mellékletben kerültek feltüntetésre.

### **4.5 A keresési stratégiák eredményei**

#### **I. csoport – a nonsteroid antiandrogének hatásossága (mono- illetve kombinált terápiában)**

Az androgén terápia hatásosságának más terápiákkal történő összehasonlítását jelentős számú eredeti közleményben (RCT – a legfontosabbak összefoglalását lásd a 2. sz. Mellékletben) több mérvadó összefoglaló tanulmányban is közzétették.



Az eredmények azt mutatják, hogy a 2 éves túlélés esetén nincs szignifikáns különbség a hormonterápia (kombinált androgén blokád vagy monoterápia) és az orchiectomia között, az 5 éves túlélés azonban a hormonterápia esetén 5%-kal magasabb.

### **Prostate Cancer Trialists Collaborative Group, (Cochrane Collaboration)**

A PCTCG (2000) által készített meta-analízis az egyedüli és a kombinált androgén szuppresszió túlélésre gyakorolt hatását vizsgálta. Előrehaladott prosztaták esetén a study az androgén szuppresszióknak (AS) és a nilutamide, flutamide és a cyproterone acetát terápiával előidézett maximum androgén blokádnak (MAB) a túlélésre gyakorolt hatását vizsgálták. Szignifikáns különbséget a vizsgált antiandrogén terápiák között a Cochrane munkacsoport nem talált, az egyes terápiák között a túlélésre gyakorolt hatás különbsége nagy valószínűséggel zéró.

### **Seidenfeld et al (2000)**

A meta-analízis célja az LHRH analóg terápia összehasonlítása a hereeltávolítással vagy DES (diethylstilbestrol) terápiával, illetve az antiandrogének összehasonlítása az előző 3 terápia lehetőségével. A meta-analízis 24 RCT vizsgálaton és 6600 beteg adatain alapult. A túlélés területén egyetlen összehasonlítás sem hozott szignifikáns eredményt – különbség a terápiák között nem volt kimutatható.

### **Schmitt et al (2003)**

A study meta-analízis, amely a MAB (maximális androgén blokád) terápia túlélésre gyakorolt hatását vizsgálja összehasonlítva a műtéti és a gyógyszeres kasztráció (LHRH analóg terápia) egyedüli alkalmazásával előrehaladott prosztaták esetén. Húsz RCT vizsgálatot (6320 beteg) tekintettek át a szerzők – az egyes terápia stratégiák között szignifikáns különbség nem volt kimutatható.

### **Caubet et al (1997)**

A meta-analízis a nonsteroid antiandrogének használatával elért maximális androgén blokádnak (MAB) túlélésre gyakorolt hatását vizsgálta előrehaladott prosztatatarák esetén. Tizenhárom RCT vizsgálatot (3427 beteg) tekintettek át a szerzők, A meta-analízis eredménye azt mutatta, hogy a nonsteroid antiandrogének használatával a 3-4 éves túlélés esetén jobb eredmény érhető el (RR; 0,78) mint csak a kasztráció alkalmazásával (RR; 0,84).

### **Harris és Small (2000)**

A szerzők jól összefoglalják az antiandrogén terápiával elérhető eredményeket. Az egyes gyógyszerek hatásában és mellékhatásában nem számolnak be szignifikáns eltérésekről.

## **II. csoport –közvetlen összehasonlítása**

Nagy study-k ritkán foglalkoznak a 3 szer hatásosságának összehasonlításával, vizsgálat a 3 készítmény közvetlen összehasonlítására nem készült. Több irodalmi áttekintés (Boccon-Gibod 1996; Migliari et al 1999) is egyértelműen megállapítja, hogy a három ismert nonsteroid antiandrogén között a mellékhatás-profilon kívül nagyobb különbség nem mutatkozik. Két vizsgálatot találtunk, amely a háromból (flutamide, nimutamide, bicalutamide) két készítmény közvetlen összehasonlítását elvégzi (Schellhammer et al 1997; Boccardo et al 1999).

### **Schellhammer et al (1997) és Boccardo et al (1999)**

Az egyik a Schellhammer et al (1997) által elvégzett randomizált kettős vak (az antiandrogén terápiára), multicenter vizsgálat, ahol 830 db D2 stádiumú beteget vizsgáltak azzal a céllal, hogy összehasonlítsák a bicalutamide és a flutamide terápiájának hatásosságát és a biztonságosságát. Mindkét készítményt valamilyen LHRH analóggal (leuprolid acetát vagy goserelin acetát) közösen adták összesen négyféle kombinációban

(leuprolide-bicalutamide, leuprolide-flutamide, goserelin-flutamide, goserelin-bicalutamide).

A 160 hetes (medián) követési idő alatt a bicalutamide csoportban a betegek 71%-nál volt megfigyelhető a betegség jelentősebb előrehaladása (disease progression), míg a flutamide csoportban ez az arány 72 %-os volt. A kockázati arány (hazard ratio) 93 %-os volt, ami a bicalutamide 7%-kal alacsonyabb kockázatát jelenti. A vizsgálat ideje alatt a bicalutamide terápiában részesült betegek 53 %-a, és a flutamiddal kezelt betegek 57%-a halt meg. A kockázati arány itt 87 %-os volt, tehát a bicalutamide halálozási kockázata 13%-kal volt alacsonyabb. A medián túlélési idő 180 hét volt a bicalutamide és 148 hét a flutamide esetében. A progressziós és a halálozási adatok ugyan a bicalutamide-t kis mértékben hatásosabbnak mutatják, de az eredmények statisztikailag szignifikáns különbséget nem mutatnak – jegyzik meg a szerzők.

A betegek mindkét terápiát jól tolerálták. A leggyakoribb káros esemény a hot flushes (arckipirulás) volt, ami mindkét csoportban a betegek 53 %-át érintette, de nem vezetett a terápia befejezéséhez. A hasmenés tünet incidenciája a flutamide csoportban magasabb (26 %) volt, mint a bicalutamide csoportban (12 %). Májfunkciós zavarok előfordulása 7 % (bicalutamide) illetve 11% (flutamide) volt, a hematuria előfordulása 12% (bicalutamide), illetve 6 % (flutamide), a nem várt kardiovaszkuláris események incidenciája mindkét csoportban azonos volt. A káros nem farmakológiai eseményeket/mellékhatásokat tekintve alacsonyabb esetszám volt megfigyelhető a bicalutamide terápia esetén. Ezen mellékhatások bekövetkezése miatt a terápia (nem tervezett) befejezésére a bicalutamiddel kezelték 10 %-a, illetve a flutamide csoportba tartozó betegek 16 %-a esetén került sor.

Boccardo et al 1999-ben elvégzett vizsgálatának eredményei nagyjából azonosak az eddig az előzetesen ismertett adatokkal. Boccardo et al (1999) a C és D stádiumú betegeken hasonlította össze a bicalutamide monoterápia és a flutamide+goserelin kombinált terápia hatásosságát. A vizsgálat alapján nem volt különbség a két terápia között a túlélés tekintetében (elsődleges kimenet/végpont). A másodlagos kimenetet/végpontot jelentő, nem kívánt mellékhatások és a terápia megszakítása inkább a flutamide+goserelin terápiánál jelentkezett. A bicalutamiddel kezelt betegek kevesebb mellékhatástól szenvedtek és jobb életminőségi mutatóik voltak, azonban a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns. A két terápia hatásossága a vizsgálat eredménye szerint nem különbözik egymástól. (Boccardo et al 1999)

### III. csoport – a bicalutamide, flutamide és nilutamide közvetett összehasonlítása

Látható, hogy a vizsgált 3 hormonális terápia esetén igen kis számú közvetlen összehasonlítás (face to face study) áll rendelkezésre. A nagy összefoglaló irodalmi áttekintések az egyes készítmények egyenkénti vizsgálatára szorítkoznak más hormonmonoterápiákkal párosítva őket. Az egyes non-steroid antiandrogén hormonterápiák hatásosságát általában az orchydectomiához vagy valamilyen monoterápiában alkalmazott hormonterápiához hasonlítják. Lentebb bemutatjuk, hogy az így elvégzett összehasonlítások a mellékhatás-profilon kívül különbséget szintén nem találtak.

#### Hatásosság

Schmitt et al (1999) meta-analízise a flutamide esetében 1-2-5 éves túlélésben az OR-t 0,97-1,09-1,26-nek találta a kasztrációval szemben. Ugyanez a nilutamide esetében 1,24-1,28-1,68 volt, bár itt jóval kevesebb study-t találtak. Az eredmények megegyeznek az I. pontban már megállapított ténnyel, hogy bármelyik nonsteroid antiandrogén terápia összehasonlítása a komparatív beavatkozásokkal nem mutat szignifikáns különbséget.

Seidenfeld et al (2000) meta-analízisében megállapítja, hogy a bicalutamide 2 éves túlélésnél mutatkozó hazard ratioja a kasztrációhoz képest 1,20, amíg a flutamide-é 1,96, monoterápiában. Itt azonban a flutamidnél megállapított konfidencia intervallum igen széles (0,37-10,39) – további probléma, hogy egyetlen vizsgálat sem tanulmányozza a nilutamide-ot mint monoterápiát (mivel ezt a gyártó sem javasolja). Seidenfeld et al (2000) ki is jelenti, hogy a bizonyítékok alapján a különböző készítmények *monoterápiájában* nincs különbség. A flutamide és a nilutamide *kombinációban* történő adagolásakor a kasztrációhoz képest, ugyancsak 2 éves túlélést figyelve 0,88 (nilutamide) és 0,95 (flutamide) volt a hazard ratio és a konfidencia intervallumok továbbra is meglehetősen szélesek. Ez a meta-analízis is azt mutatja, hogy a kombinált androgén blokkolás flutamide vagy nilutamide-dal történő alkalmazása között nincs lényeges különbség, ugyanakkor a bicalutamide-ról értékelhető információt ők nem találtak. A PCTCG (1995) által végzett irodalmi áttekintésen az androgén szupresszió monoterápiában történő alkalmazása a kombinált terápiahoz képest nilutamiddal kombinálva 3,9%-kal alacsonyabb halálozási rátát eredményezett, a flutamide alkalmazásakor 2,2 %-os volt a csökkenés, bár az első eredmény nem szignifikáns. Mindkét készítmény halálozási aránya a monoterápiához

képest (ratio of death rates) 0,92 volt. Ezen eredmények jelentősége összehasonlításunk szempontjából, hogy hatásosság szempontjából nincs különbség a vizsgált szerek között. A legfontosabb randomizált kontrollált vizsgálatok eredményeit összefoglaló táblázatban jól látható, hogy a bicalutamide is, a két másik nonsteroid antiandrogénhez hasonlóan hatásos terápiának bizonyul. Goa és Spencer (1998) a kifejezetten a bicalutamiddel foglalkozó irodalmi áttekintésében állítja, hogy a - nagyobb meta-analízisekben csak korlátozottabban előforduló - bicalutamide kombinált terápiában legalább olyan hatásos, mint a flutamide.

### **Biztonságosság/Mellékhatásprofil, életminőség**

A három szer használatakor az alábbi mellékhatások lépnek fel: (kardiovaszkuláris, endokrine, gastrontestinális. gynecomastia, mellkasi fájdalom, kipirulás, kardiovaszkuláris események, émelygés/hányás.

A flutamide-nak főleg emésztőrendszeri mellékhatásai vannak (hasmenés, abdominális fájdalom, májenzimek emelkedése, vagy akár reverzibilis máj elégtelenség). A nilutamde alkohol intoleranciával párosul az esetek 10 %-ában, látásadaptációs zavarral, és tüdő fibrózissal az esetek 1-3%-ában (Boccon-Gibod 1996). Mindezek a megnyilvánulások általában a kezelés felfüggesztéséhez vezetnek a betegek 5-20 százalékánál. Debruyne és Dijkmn (1995) és Schellhammer et al (1996) vizsgálata szerint a bicalutamide kezelés esetén legkevesebb a terápia mellékhatás miatti megszakítása (treatment cessation).

#### **4. Táblázat A nemsteroid antiandrogének mellékhatásprofilja**

<b>készítmény</b>	<b>hatásosság</b>	<b>mellékhatások</b>
flutamide	monoterápiában, kombinált terápiában is hatásos (napi 3 adag)	gynecomastia, diarrhea, májfunkciós zavarok nausea, hányás, gynecomastia, alkohol intolerancia,
nilutamide	monoterápia nem ajánlott, kombinációs terápiában hatásos	helyenként intersticiális pneumonitis, látszavar, májfunkciós zavarok
bicalutamide	monoterápiában, kombinált terápiában is hatásos (napi 1 adag)	gynecomastia, hot flushes

*Forrás: Migliari 1999*

McLeod áttekinése szerint monoterápiában a kipirulás incidenciája a nilutamide esetében a leggyakoribb (25-54 %) és a flutamide esetében a legalacsonyabb (2-3%). A mellkasi fájdalom a flutamide-nél 36-47%, bicalutamidenél 24-76%, a nilutamide-nél pedig 26% volt. A Gynecomastia 13-86% (flutamide), 16-60% (bicalutamide) és 50 % (nilutamide) között mozgott a három készítménynél. Kombinált terápia esetében a kipirulás incidenciája a nilutamide esetében a legnagyobb (28-77 %) és a flutamide esetében (14-74%), a bicalutamidenél 49%. A mellkasi fájdalom a flutamide-nél 4-20%, bicalutamidenél 4%. A gynecomastia 1-24%, 6% és 1-4 % között mozgott a három készítménynél. Úgy tűnik, hogy a monoterápiás vizsgálatoknál a hányás a nilutamide-nél a leggyakoribb, a hasmenés a flutamide esetében gyakoribb, mint a két másik szer esetében, de ez az eredmény nem szignifikáns, amelynek oka részben az alacsony vizsgálati elemszám és az, hogy ezek a tünetek másodlagos végpontokként szerepeltek a vizsgálatokban. A májrendellenességek incidenciája igen változó eredményeket mutatott mindhárom szer esetében.

McLeod (1997) szerint egyrészt bizonyos mellékhatások a gyógyszercsoportra jellemzők, másrészt viszont mindegyik szernek megvannak a saját jellegzetes mellékhatásai is. A jelenleg rendelkezésre álló szakirodalom azt mutatja, hogy a bicalutamide esetén a legkedvezőbb mellékhatás-profil, habár a flutamiddel kapcsolatban jóval több vizsgálat készült, így több információ áll rendelkezésre a mellékhatásokról is. Migliari et al (1999) szintén megerősíti, hogy a flutamide-nél magasabb számban fellépő gastrointestinális események, hasmenés és májfunkciós zavarok miatt illetve a nilutamide-nél tapasztalható látászavari problémák miatt a bicalutamide használata számít az első választási lehetőségnek a nonsteroid antiadrogének közül a mellékhatás-profil is figyelembe véve.

A láthatóan széles skálán mozgó megfigyelt értékek miatt érdemes felhívni a figyelmet arra, hogy a legobjektívabb outcome a tolerabilitás vizsgálatok a mellékhatások miatt abbahagyott kezelések aránya. Seidenfeld et al (1999) kimutatták, hogy monoterápia esetén a nem kívánt események a flutamide-nél a betegek 9,8%-ánál, a bicalutamide-nél a betegek 4%-ánál, a nilutamide-nél 6,8%-ánál eredményezik a terápia a befejezését. Kombinált terápia esetében a nem várt események (mellékhatások) a flutamidnál 8,3%, a bicalutamidnál 10,2%, a nilutanidenél 12,9%-ban vetettek véget terápiának.

## 5. Táblázat Mellékhatások miatt a terápia befejezése az RCT-k alapján

kezelés	monoterápia		
	vizsgálatok száma	kiesettek aránya	
		n/N	%
flutamide 750	2	9/92	9,80%
bicalutamide 50	3	25/628	4,00%
nilutamide 300	1	3/44	6,80%

Forrás: Seidenfeld 1999

## 6. Táblázat Mellékhatások miatt a terápia befejezése az RCT-k alapján

kezelés	kombinált terápia		
	vizsgálatok száma	kiesettek aránya	
		n/N	%
orchiectomia+nilutamide150	2	38/271	14,00%
orchiectomia+nilutamide 300	3	24/209	11,50%
goserelin+flutamide750	5	94/846	11,10%
orchiectomia/LHRHan+flutamide 750	9	233/2804	8,30%
orchiectomia/LHRHan+bicalutamide 50	1	41/404	10,20%
orchiectomia/LHRHan+nilutamide 150/300	5	62/480	12,90%

Forrás: Seidenfeld 1999

Harris és Small (2001) irodalmi áttekintése a gynecomastia előfordulását 25-30 %-ban a kipirulást 15-30 %-ban, a potencia és a libidó elvesztését 20-30 %-ban találta gyakorinak.

Goa és Spencer (1998) megállapítják, hogy a bicalutamide tolerabilitása a többi antiandrogénéhez hasonlít (mellkasi fájdalom és gynaecomastia), de nem lép fel interstitialis pneumonitis, látászavar (nilutamide) és kevesebb a hasmenés is, mint a flutamide esetében.

A nilutamide esetében a betegek 40-50 %-ánál alkohol intolerancia és látászavar, légzésfunkciós problémák (2-4%) és az esetek 8 %-ában májfunkciós zavarok jellemzőek (Boccon-Gibod 1997). A flutamide terápia esetén az esetek 15%-ában kipirulás, 50-70 %-ában gynecomastia, 3 %-ában émelygés, 6-20 %-ában hasmenés, 4-6 %-ában májproblémák, valamint a betegek 20 %-a esetén impotencia jelentkezett. A bicalutamide-nél 15%-ban kipirulás, 70 % gynecomastia, 3 % émelygés, 5% feletti hasmenés, 0,5% májproblémák – így alapvetően csak a kevesebb hasmenéses eset előfordulása a különbség a flutamide-hez képest.

Sunshine és Scott (1999) mellékhatásokat vizsgáló irodalmi áttekintése megállapítja, hogy az életminőség mérések a bicalutamide és a flutamide kombinált (goserelin) terápiájában

ugyanarra az eredményre vezettek, csökken a fájdalom, nő az erőnlét, jó közérzet és az életkedv. Az életminőségről végzett tanulmányok csak igen korlátozott számban állnak rendelkezésre és eredményeik is meglehetősen kétesek, de alapvetően a 3 szer között nem nagy különbséget mutattak.

### **Konklúzió a II.-es és III.-as vizsgálati csoport publikációinak eredményiről**

Hatásosság (elsődleges kimenet) szempontjából a 3 készítmény nem különbözik szignifikáns mértékben. A mellékhatás-profilban mutatkoznak kisebb különbségek, amelyek - egyes szerzők szerint - a bicalutamide esetén kedvezőbbnek tűnnek a másik két terápiával szemben (McLeod 1997; Migliari et al 1999). Mivel azonban egyik vizsgálat elsődleges célja, kimenete sem volt a mellékhatás-profil és az életminőség vizsgálata, ezért ezekre a másodlagos végpontokra vonatkozó eredmények nem tekinthetők szignifikánsnak a 3 gyógyszer között. Azaz a költség-minimalizációs vizsgálat alkalmazását vetítik előre a 3 szer összehasonlításakor. A szakirodalom alapján elmondható, hogy mellékhatás-profil szignifikáns mértékben nem változtatja meg az életminőséget a 3 szer esetében. A három készítmény hatásosságát vizsgáló RCT-k és irodalmi áttekintések összefoglaló táblázata a 2. számú Mellékletben található.

### **IV csoport – a nonsteroid antiandrogének költsége, költséghatékonysága, inkrementális költséghatékonysága és költséghasznossága**

Négy olyan tanulmányt találtunk, ahol a nonsteroid androgén blokkolók költséghatékonyságával foglalkoznak. Ezek közül egyetlen sem hasonlítja össze a 3 vizsgált szert (bicalutamide, nilutamide, flutamide) egymással. Mindegyik vizsgálat a nonsteroid androgén blokkolókat együtt vizsgálja és hasonlítja össze valamelyik alternatív terápiával.

A rendelkezésre álló bizonyítékok alapján ennek egyértelmű oka az, hogy ezek hatásosságában, hatékonyságában és életminőségre gyakorolt hatásában nincs olyan szignifikáns különbség, amely indokolná ezek külön történő vizsgálatát.



Hillner et al (1995) a flutamide és az orchiectomia kombinált terápiáját hasonlította a kasztrációhoz (műtéti vagy gyógyszeres) metasztázisos betegeknél a rendelkezésre álló irodalom alapján. A vizsgálat megállapítja, hogy akár súlyos, akár enyhébb metasztázisos betegekről van szó a kombinált androgén blokkoló terápia költség-hatékonyabb, mint az alternatív monoterápiák.

Ennek a vizsgálatnak a továbbfejlesztett változatát végezte el Bennett et al 1996-ban. A rendelkezésre álló hatásossági adatok mellett fókusz csoportokon vizsgálta a metasztázisos prosztatarákos betegeknél az életminőség változását flutamide kombinált terápiával, illetve az alternatív terápiáknál. Az adatok azt mutatják, hogy életminőséggel korrigált költséghatékonysági megfontolások alapvetően nem változtattak a flutamide kombinált terápiában adott költséghatékonysági profilján.

Bayoumi et al (2000) Markov modellje metasztázisos prosztatarákos betegeknél 6 különböző androgén szupressziós terápiát hasonlított össze, ezek közül két terápia tartalmazza a nonsteroid androgén blokkolókat kombinációban alkalmazva (orchiectomia+nonsteroid antiandrogén; LHRH analóg+nonsteroid antiandrogén). A tanulmány a nonsteroid antiandrogének között nem tesz különbséget, mivel mellékhatásukban és hatásosságukban összehasonlíthatónak tartja őket, így a legolcsóbb nonsteroid antiandrogén terápiát vizsgálja. Ez a feltételezés is megfelel az általunk elvégzett irodalmi áttekintés eredményeinek és a költség-minimalizációs eljárás használatát erősíti, amennyiben a 3 szer összehasonlítását kell elvégezni. Az életminőséggel is korrigált modell szerint egyébként az orchiectomia költséghatékonyabb eljárás a kombinált terápiákhoz képest.

Seidenfeld et al (1999) is megállapítja, hogy a meta-analízisek eredményei alapján a főbb nonsteroid antiandrogén kezelések hatásosságában nincs különbség és a mellékhatások profilja is nagyon hasonló. Éppen ezért azt mondja, hogy a költség-minimalizációs elemzés a legjobb módszer a megfelelő terápia kiválasztására. Ez az egyetlen modell, amely költség-minimalizációs eljárással össze is hasonlítja a három készítményt és az ár alapján sorrendben a nilutamidet, a flutamidet és a bicalutamidet tartja költség-hatékonyak. A további elemzések során azonban a nonsteroid antiandrogéneket közösen kezeli.

## V. HTA elemzések

Az Egyesült Államokbeli Medicare és Medicaid finanszírozási döntéseit az egészségügyi technológiaelemzés oldaláról megalapozó Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) „Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer” című elemzését találtuk a publikált HTA riportok közül a legrészletesebbnek. A kiadvány 141. oldalának második bekezdésében a 'Results' címszó alatt megállapítja<sup>1</sup>, hogy a nonsteroid antiandrogének hatása és mellékhatása hasonló, ezért a finanszírozási döntések esetén a költség-minimalizálási elemzés használandó és a legkevesbé költséges gyógyszer választása kívánatos. (<sup>1</sup> „... The results of the meta-analysis suggest that the efficacy of the major antiandrogen treatment strategies is similar. Furthermore, the pooled adverse effect results suggest that all of the LHRH agonists have similar adverse effect profiles. In addition, the nonsteroidal antiandrogens have similar adverse effect profiles. We therefore used a cost-minimization analysis to identify the less expensive agent in each group.”)

## 5. Magyarországi költségek

Miután meggyőződünk arról, hogy a vizsgált terápiák hatásosságában és biztonságosságában - a szakirodalomban alapján - szignifikáns különbségek nem észlelhetők, elfogadhatjuk azt, hogy a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok alapján a 3 terápia összehasonlítása költség-minimalizációs elemzéssel lehetséges.

Amennyiben költség-minimalizációs elemzést alkalmazunk, akkor ez az analízis a készítmények árainak, éves terápiás költségeinek egyszerű összehasonlításával elvégezhető. (7. Táblázat)

A 7. Táblázaton a 3 vizsgált gyógyszeres terápia fogyasztói ára, DDD értéke, DDD értéke forintban kifejezve, a napi terápiás dózis fogyasztói ára, valamint a kifizetett támogatások összege került feltüntetésre. (Egészségügyi Közlöny, 2003)

A három vizsgált gyógyszeres terápia esetén a 'fogyasztói áron számolt napi terápiás költség' tekintetében a Fugerel tablettá 250 mg 100x esetében a legalacsonyabb - ezért ez tekintendő domináns finanszírozási stratégiának.

**A költség-minimalizációs elemzés alapján a legolcsóbb terápia a preferált, ennek a választása a domináns finanszírozói stratégia** - hiszen nem mutatható ki szignifikáns különbség, a három vizsgált terápiás stratégia - a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) - hatásossága és biztonságossága között.



7. Táblázat A vizsgált gyógyszerek ára, DDD és a kifizetett támogatások

7. Táblázat A vizsgált gyógyszerek ára, DDD és a kifizetett támogatások

Termék	Fogyasztói ár (Ft)	DDD	Napi Terápiás költség Fogyasztói Áron (Ft)	Kifizetett Támogatás S1/2003 EU100 (Ft)	Kifizetett Támogatás Q1 EU100 (Ft)	Kifizetett Támogatás Q2 EU 100 (Ft)
ANANDRON TABS 150 MG 30	22 135	300mg	1 476	59 983 495	28 733 717	31 249 778
ANANDRON TABS 50 MG 90	22 135	300mg	1 476	110 505 364	55 225 640	55 279 724
CASODEX FILM TABS 150 MG 28	98 905	50mg	1 177	40 221 300	5 732 475	34 488 825
CASODEX TABS 50 MG 28	35 197	50mg	1 257	597 467 622	289 236 678	308 230 944
FLUTAM TABS 250 MG 100	14 122	700mg	424	1 772 820	264 600	1 508 220
FLUTAMID ABBOTT TABS 250 MG 100	14 526	700mg	436	57 604 434	26 265 006	31 339 428
<b>FUGEREL TABS 250 MG 100</b>	<b>14 122</b>	<b>700mg</b>	<b>424</b>	<b>184 238 832</b>	<b>98 362 902</b>	<b>85 875 930</b>

**forrás:**

Fogy Ár: Egészségügyi Közlöny (2003)

DDD: WHO ATC Index

Kifizetett támogatás: OEP

## 6. Konklúzió

**A vizsgálat során áttekintett, közölt tanulmányok alapján elmondható, hogy a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápia hatásossága (efficacy) között szignifikáns különbség nem található.**

A különböző hormonterápiák mellékhatásai tekintetében a szakirodalom különbségekről számol be, azonban ezeknek a különbségeknek az interpretálása nehezebb és óvatosságot igényel, mivel ezek a különbségek nem tekinthetők szignifikánsnak. Ennek az oka az, hogy a szövődmények (pl. hasmenés), a halálózással/túléléssel (kemény végpont) szemben szubjektív 'lágý' végpontnak tekinthető, illetve a halálózás/túlélés az egyes vizsgálatokban elsődleges végpontként, míg a mellékhatások másodlagos végpontként szerepelnek.

**Ennek megfelelően a gazdasági elemzések során a költségminimalizálási eljárás alkalmazandó, amely esetén a legolcsóbb készítmény választása a domináns finanszírozói stratégia.**

**A három vizsgált gyógyszeres terápia esetén a 'fogyasztói áron számolt napi terápiás költség' tekintetében a Fugerel tabletta 250 mg 100x esetében a legalacsonyabb - ezért ez tekintendő domináns finanszírozási stratégiának.**

## 7. Irodalom

1. Bales G, Chodak G A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology* 1996 vol 47, iss 1A suppl 38-43; 48-53
2. Bayoumi A, Brown A, Garber A Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol 92, No21, 2000; 1731-9.
3. Bennett C, Matchar D, McCrory D, et al Cost effective models for flutamide for prostate carcinoma patients – Are they helpful for policy makers? *Cancer* 1996; 77:1854-61
4. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M et al Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *Journal of Clinical Oncology* 1999, vol 17 Iss 7; 2027-38
5. Boccon-Gibod L Maximum androgen blockade in 1996. *European Urology* 1996 30 (suppl1): 15-18
6. Caubet J, Tosteson T, Dong E, et al Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*, 1997 (49(1) 71-78
7. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B et al Single agent therapy with bicalutamide: comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology* 1995, 46: 849-855.
8. Cochrane 2003 Issue 2
9. Donovan J, Hamdy F, Neal D, Peters T, Oliver S, Brindle L, et al Prostate Testing for Cancer and Treatment ( ProtecT) feasibility study. *Health Technology Assessment* 2003; 7 (14)
10. Evidence Report/Technology Assessment: Relative effectiveness and cost effectiveness of Methods of Androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer, AHCPR, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville, 1999
11. Goa K, Spencer C Bicalutamide in advanced prostate cancer. A review. *Drugs and Aging* 1998 vol 12, iss 5, 401-422

12. Guidance on Cancer Services: Improving outcomes in Urological cancer. National Institute for Clinical Excellence, September 2002
13. Harris K, Small E Hormonal treatment for Prostate cancer. *Exp. Opin. Invest. Drugs* (2001) 10(3): 493-510.
14. Hillner B, McLeod D, Crawford D, Bennett C Estimating the cost effectiveness of total androgen blockade with flutamide in M1 prostate cancer. *Urology* 1995 vol 45 num 4; 633-640.
15. Iversen P, Tammela TL, Vaage S et al A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol.* 2002 Sep;42(3):204-11.
16. Jadad A, Moore A, Carrol D et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1-12.
17. McLeod D Tolerability of nonsteroidal antiandrogens in the treatment of advanced prostate cancer. *The Oncologist* 1997; 2: 18-27
18. Michaelson MD, Smith MR, Talcott JA, Prostate cancer: metastatic, 1012-1022. in: *Clinical evidence* 10 Issue, BMJ Publishing Group, Oxford, 2003.
19. Migliari R, Muscas G, Murru M et al Antiandrogens: a summary review of pharmacodynamic properties and tolerability in prostate cancer therapy. *Arch Ital Urol Androl* 1999; LXXI, 5: 293- 302
20. Pajor L, Kisbenedek L, Romics I, A prosztatárak kezelése, *Magyar Urológia,* 2003;15:1:46-56.
21. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG): Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-98
22. Schellhammer P, Sharifi R, Block N et al Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Urology* 50(3), 1997 330-336.
23. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software. CD001526).



24. Schmitt, B, Wilt, T J, Schellhammer, P F et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: a systematic review.
25. See W, Wirth M, McLeod D et al Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the early prostate program. *Journal of urology* 2002, vol 168 iss 2; 429-35
26. Seidenfeld J, Samson D, Aronson N et al: Relative Effectiveness and Cost – effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. Agency for Health Care Policy and Research, Evidence Report/Technology Assessment, Number 4, 1999 May
27. Seidenfeld J, Samson D, Hasselblad V, et al Single therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*. 2000 132(7) 566-577.
28. Smith J, Janknegt R, Abbou C et al Effect of androgen deprivation therapy on local symptoms and tumour progression in men with metastatic carcinoma of the prostate. *European Urology*, 1997 vol 31 (suppl 3) 25-9.
29. Sunshine S, Scott R A review of quality-of life evaluations in prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 1999 16 (2) 127-140.
30. Tyrrell C, Kaisary A, Iversen P et al A randomized comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *European Urology* 1998, vol 33 iss 5; 447-56.
31. Tyrrell C, Payne M, Wirth P Bicalutamide (casodex) 150 mg as adjuvant to radiotherapy in localized or locally advanced prostate cancer. *European Journal of Cancer* 2001 vol 37 iss suppl 6; 157 abs.571
32. Wilt T, Prostate cancer: non-metastatic 1023-1038, in: *Clinical evidence* 10 Issue, BMJ Publishing Group, Oxford, 2003.
33. Wirth M, Tyrrell C, Wallace M, et al Bicalutamide (casodex) 150 mg as immediate therapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer significantly reduces the risk of disease progression. *Urology* 2001 vol 58 iss 2 146-51
34. *Egészségügyi Közlöny*, 2. sz./II. Köt., 310; 318; 341 o. 2003. jan. 28. Budapest

35. CCOHTA (2003) Review of Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Antagonists in Non-adjuvant Therapy for Advanced Prostate Cancer, Technology Report Issue 44, CCOHTA, Ottawa, December 2003

**1. sz. Melléklet - A prosztatatarák megbetegedés kórházi epidemiológiája és a gyógykezelésre vonatkozó kórházi és finanszírozási adatok és tendenciák hazánkban; 1999-2002**

**2. sz. Melléklet - A legfontosabb randomizált kontrollált klinikai vizsgálatok (RCT) a Fugerel (flutamide), a Casodex (bicalutamide), és az Anandron (nilutamide) terápiák esetén**

### **3. sz. Melléklet - Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve – Az Egészséggazdasági elemzések készítéséhez**

(Egészségügyi Közlöny, 11.sz. 2002. oldal: 1314-1333)

Megjelent: „Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez”, Egészségügyi Közlöny, LII. évf. 11. szám, Budapest, 2002:1314-1334.

## **EüM irányelv az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséről**

### *Előszó*

A szakmai irányelv megjelentetése része egy hosszú folyamatnak, mely során az Egészségügyi Minisztérium és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár a közpénzek felhasználásáról szóló döntés-előkészítést és a döntéseket az Európai Unió elvárásainak, iránymutatásainak megfelelően alakítja át.

Ennek a munkának egyik fontos eleme a gyógyító-megelőző eljárások gazdasági értékelését segítő módszertani ajánlás, amelynek a jelenlegi változata elsősorban a gyógyszer-értékelését teszi lehetővé, de a felhalmozódó tapasztalatok és néhány egyéb szempont és megfontolás bevonásával remélhetően rövidesen egyéb technológiák értékelésére is alkalmas lesz. Ezen túlmenően más szakmai irányelvek és útmutatók kifejlesztése is folyamatban van. Ezek feladata a megfelelő jogorvoslati lehetőségek kialakítása éppúgy, mint az irányelvek alkalmazásához szükséges intézményi háttér megteremtése.

Az irányelv célja annak elősegítése, hogy a Magyarországon készülő egészség-gazdaságtani elemzések egységes, megfelelő minőségű módszertannal és tudományos igényességgel készüljenek el, támogatva a racionális döntéshozatalt és a rendelkezésre álló források hatékony felhasználását.

### *Jogszabályi háttér*

A társadalombiztosítás pénzügyi alapjairól és azok **1993. évi költségvetéséről szóló 1992. évi LXXXIV. törvény 11. §-ának (9) bekezdése szerint "a társadalombiztosítási alapok kezelői kötelesek gazdaságos, hatékony és költségtakarékos, a járulékfizetők érdekeit szolgáló gazdálkodást folytatni a társadalombiztosítási alapok kezelése során."**

A **2150/2000. (VI. 30.) Korm. határozat** előírja, hogy a támogatási rendszer egészség-gazdaságtani elemzések eredményei alapján szelektáljon. A Kormány **2329/2000. (XII. 21.) Korm. határozat**, valamint **1052/2001. (V. 30.) Korm. határozatai** értelmében a 90 és 100%-ban támogatott gyógyszerek esetén költséghatékonysági elemzés ismeretében kell a befogadási döntést meghozni. A **1052/2001. (V. 30.) Korm. határozat** előírja a közgyógyellátás jogcímén térítésmentesen rendelhető gyógyszerek körének felülvizsgálatát költség-hatékonysági szempontok alapján.

A **217/1997. (XII. 1.) Korm. rendelet**, az egészségügyi kapacitások befogadásához szükséges pénzügyi terv kötelező elemeként, költség-hatékonysági elemzés készítését írja elő.

A Kormány elfogadta az "Egészséges nemzetért Népegészségügyi Program 2001-2010" című prevenció programcsomagot, mely szintén célul tűzte ki a prevenció programok költség-hatékonyságának a javítását, és az ehhez szükséges intézményi háttér megteremtését. (Egészségügyi Közlöny, LI. évfolyam, 16. szám, 2001. augusztus 21.)

#### **A módszertani irányelv kidolgozásánál követett alapvető szempontok**

1. A magyar ajánlás feleljen meg a nemzetközi ajánlásokban szereplő standardoknak. Ahol a nemzetközi ajánlások eltérően foglalkoznak állást, ott az irányelv az alapeseten kívül alternatívákat is engedjen meg.

2. Az irányelv az egészség-gazdaságtani elemzések készítésénél felmerülő összes lényeges problémát érintse.

3. Az irányelv ajánlásaiban a magyarországi, helyi adottságokat tükrözze.
4. Az ajánlások kellő rugalmasságot mutassanak, hogy az "átlagostól eltérő esetek" elemzése is elvégezhető lehessen, de az ajánlásoktól való eltérést mindig igazolni kelljen.
5. A közpénzfelhasználás elnyerése céljából készült tanulmányokban mind az adatokat, azok forrását valamint az elemzéseket (módszertant) világosan, egyértelműen, jól követhetően kell bemutatni.
6. Az irányelv a folyamatosan felhalmozódó tapasztalatok és tudományos eredmények alapján kétévenként frissítésre kerül, az aktuális változat megjelentetésével együtt.

## ***Irányelvek***

### **1. Irányelv: Az elemzésben érintett betegcsoport és a gyógyító-megelőző eljárás (egészségügyi szolgáltatás) jellemzése**

**1.1.** Ajánlott az egészségügyi szolgáltatás-szükséglet részletes bemutatása. Fontos az elemezni kívánt gyógyító-megelőző eljárás indikációjának megfelelő betegcsoport demográfiai, esetleg társadalmi - gazdasági helyzetének ismertetése. Lényeges a betegség lefolyásának, kimenetelének és epidemiológiai adatainak ismertetése, valamint a jelenleg rutinszerűen alkalmazott kezelések összefoglaló bemutatása.

**1.2.** Ismertetni kell az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző eljárásokat, és indokolni kell azok kiválasztását. Az összehasonlítás alapjául azt a rutinszerűen alkalmazott eljárást, illetve eljárásokat kell kiválasztani, amelyeket felválthat a tanulmányban vizsgált egészségügyi beavatkozás. Bármilyen más eljárással való összehasonlításnak indokoltnak kell lennie.

### **2. Irányelv: Az elemzés nézőpontjának ismertetése**

**2.1.** Az egészség-gazdaságtani elemzés nézőpontját egyértelműen ismertetni kell. Az elemzés nézőpontját a célcsoportnak megfelelően célszerű megválasztani, de lehetőség szerint törekedni kell átfogó társadalmi nézőpont alkalmazására.

**2.2.** Amennyiben az elemzés célja a vizsgált gyógyító-megelőző eljárás közpénzekből való finanszírozásának befolyásolása, akkor az elemzést alapesetben a finanszírozó nézőpontjából kell elkészíteni. Emellett azonban ajánlott feltüntetni a társadalmi nézőpont alapján számított eredményeket is. A különböző nézőpontokból számított eredményeket egyértelműen elkülönítve, külön-külön kell bemutatni.

### **3. Irányelv csoport: Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa**

**3.1.** Az elemzéshez az egészség-gazdaságtani elemzések nemzetközileg elfogadott három alaptípusa közül - költségminimalizációs, költség-hatékonyság vagy költség-hasznosság elemzés - azt kell kiválasztani, amelyik az elemezni kívánt egészségügyi problémának leginkább megfelel. Amennyiben az összehasonlítandó beavatkozások kontrollált körülmények közötti hatásossága azonos, illetve rutin körülmények között is azonos egészség-nyereséget eredményeznek (eredményesség), akkor költség-minimalizációs elemzést, ha különböző hatásosságúak, illetve rutin körülmények között eltérő egészség-nyereséget eredményeznek, akkor költség-hatékonysági elemzést ajánlott végezni, lehetőség szerint kiegészítve költség-hasznossági elemzéssel.

**3.2.** A költség-hasznossági elemzés alkalmazása esetén az egészség javulást QALY mértékegységben ajánlott mérni. Javasolt a hasznossági értékeket a hasznosságon alapuló, az egészségre vonatkozó életminőségi kérdőívek segítségével kialakítani.

**3.3.** A költség-haszon elemzések használata jelenleg nem javasolt.

### **4. Irányelv csoport: Az alkalmazott gyógyító-megelőző eljárásokhoz kapcsolódó egészségjavulás mérése: a költség-hatékonysági arányszám nevezőjének számítása**

**4.1.** Az egészség-gazdaságtani elemzés lehetőség szerint a rutin gyakorlatban elért (hosszú távú) klinikai eredmények, egészségjavulás, nem pedig a kontrollált körülmények közötti hatásosság (szigorúan meghatározott illetve ellenőrzött klinikai vizsgálatok során elért egészségjavulás) mérésére törekedjen.

**4.2.** A hatásosság (eredményesség) mértékegységének meg kell felelnie a választott feltételeknek, és ajánlott a köztes eredmények kizárólagos használata helyett a hosszú távú klinikai eredményekre vonatkozó adatok (morbilitás, mortalitás valamint életminőség javulás, egyéb nyereség) alkalmazása.

**4.3.** A felhasznált klinikai vizsgálatok eredményét külön-külön, táblázatos formában kell bemutatni, ami tartalmazza a vizsgálat elvégzésének idejét, hivatkozását, a vizsgálat típusát, a vizsgálatba bevont betegpopuláció jellemzőit, a betegszámot, a mért klinikai változót, a változás nagyságát (relatív és abszolút kockázat csökkenés, NNT, NNH) és a statisztikai szignifikancia szintet, a 95%-os konfidencia intervallumot. Ha több klinikai változóról van szó, akkor ezeket külön táblázatokban célszerű szerepeltetni. Ha nem a kezelési szándék szerint készült a statisztikai elemzés, akkor azt jelezni kell.

**4.4.** A modellezés alkalmazása minden olyan esetben elfogadható, ahol a modell transzparens módon kerül bemutatásra, és ahol a modell felhasználja és nem pedig pótolja a hatásosságra (eredményességre) vonatkozó tudományos bizonyítékokat.

**5. Irányelv csoport: A beavatkozásokhoz kapcsolódó költségek mérése: a költség-hatékonysági arányszám számlálója**

**5.1.** Ajánlott arra törekedni, hogy valamennyi társadalmi költségtényezőt figyelembe vegyünk, és lehetőleg általános társadalmi nézőpontot alkalmazzunk.

**5.2.** Az árakat ajánlott e költségcsökkentési nézőponthoz igazodóan megválasztani.

**5.3.** A gyógyító-megelőző eljárások alkalmazása során felhasznált erőforrásokat és azok árát külön-külön kell feltüntetni.

**5.4.** A gyógyító-megelőző ellátások során megjelenő költségek közül csak azokat kell figyelembe venni, amelyek az ellátással szorosan összefüggnek, és figyelmen kívül kell hagyni azokat, amelyek az ellátással (pl. terápiával) nem összefüggő betegségek következtében, vagy a terápia által meghosszabbított élet során merülnek föl. Célszerű viszont figyelembe venni az elkerült költségek körét (megelőzött szövődmény, műtét, stb.)

**5.5.** Az egészségbiztosítói nézőpont esetén a finanszírozási jogszabályokban meghatározott illetve az OEP szerződéseiben szereplő díjtételek, a GYÓGYINFOK költségadatok, valamint a gyógyszerek, a gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdő szolgáltatások esetében a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott teljes ár (vagyis a TB támogatás és a beteg által fizetett térítési díj együttes értéke) a követendő.

**5.6.** Ha a felhasznált erőforrásokra vonatkozó adatok nemzetközi klinikai vizsgálatokból, vagy egészség-gazdaságtani elemzésekből származnak, akkor javasolt a külföldi klinikai gyakorlatot a magyar gyakorlattal összevetni, és eltérés esetén ajánlott az alapesetben történő közvetlen adaptálás mellett a becsült magyar erőforrás-felhasználásra vonatkozó értékekkel is elvégezni a számításokat.

**5.7.** Az elemzés során elkülöníthető módon tüntessék fel a különböző kasszában jelentkező költségeket és megtakarításokat.

**5.8.** A költségek számítása során figyelembe vehetők a közvetlen orvosi költségek és a közvetlen nem orvosi költségek.

**5.9.** A költségcsökkentés során a szolgáltatásvásárló szempontjából készült tanulmányban a felhasznált erőforrások árának számításakor a lehetséges alternatívák közül a legolcsóbbat kell figyelembe venni. Hasonló módon a beteg által fizetett önrészesedésből is csak annyit kell figyelembe venni, amit a beteg mindenképpen el kell, hogy költsön egy meghatározott gyógyszerkészítményre, gyógyászati segédeszközre vagy szolgáltatásra.

**5.10.** Az elemzés nézőpontjától függetlenül ki kell hagyni a költségcsökkentésből a társadalmi transzfereket, így a táppénzt, a szociális segélyeket vagy a munkanélküli segélyt.

**5.11.** A költségcsökkentés során a vizsgált erőforrást terhelő áfát vagy más adót - ha van ilyen - be kell számítani a költségekbe.

**6. Irányelv csoport: Az elemzésekben az idő kezeléséhez kapcsolódó ajánlások**

**6.1.** Az elemzés által lefedett időintervallum meghatározásakor törekedni kell arra, hogy az elemzés időtartama a vizsgált gyógyító-megelőző ellátásnak az összes klinikai és költségbeli következményét felölelje.

**6.2.** A költségcsökkentésben használt árakat egy adott időpontra kell átszámítani inflálás vagy deflálás útján.

**6.3.** Amennyiben az elemzés több mint 1 évre vonatkozó hatásokat vizsgál, az idő preferenciát, illetve az erőforrások használati költségét figyelembe kell venni diszkontálás segítségével. Alapesetben az elemzés során mind a költségeket, mind az egészség nyereséget 5%-kal kell diszkontálni, de kiegészítésként meg kell vizsgálni az eredményeket arra az esetre is, ha az egészség nyereséget nem diszkontáljuk. A diszkontrata esetében érzékenységi vizsgálatot a költségekre vonatkozóan 3-6%-os, az egészség-nyereségre vonatkozóan 0-6%-os intervallumban ajánlott végezni.

**7. Irányelv csoport: A gyógyító-megelőző eljáráshoz kapcsolódó egészségjavulás valamint a költségek szintézise: a végső költség-hatékonysági eredmények bemutatása**

**7.1.** A költségekre és az egészségjavulásra vonatkozó eredményeket elkülönítve, részletezve, táblázatos formában is be kell mutatni, azaz nem csak összesített (aggregált) formában.

**7.2.** Amennyiben van, ismertetni kell a domináns stratégiát, és ebben az esetben nincs szükség az inkrementális költség - hatékonysági és/vagy költség-hasznossági ráták kiszámolására.

**7.3.** Minden más esetben ismertetni kell az inkrementális (növekményi) költség-hatékonysági és/vagy költség-hasznossági arányszámot.

**8. Irányelv csoport: Az eredmények hitelességének valamint általánosíthatóságának vizsgálata**

**8.1.** A bizonytalan tényezőknek gyakorolt hatását a költség-hatékonysági elemzés végeredményére érzékenységi elemzéssel kell tesztelni, az eredményeket pedig számszerűleg be kell mutatni.

**8.2.** Alcsoportelemzés indokolt lehet, ha egy meghatározott betegcsoportban (pl. magas kockázatú betegek) az elérhető egészségnyereség, illetve költség-hatékonyság (költség-hasznosság) számottevően eltérő.

**8.3.** Az eredmények általánosíthatóságát külön ajánlott tárgyalni.

**8.4.** Ajánlott az elemzés eredményét korábbi elemzések eredményeivel összehasonlítani.

### **9. Irányelv: A vizsgált eljárás bevezetésének, támogatott körbe vonásának hatásai az egészségügyi kiadásokra, illetve a méltányosságra**

**9.1.** Javasolt a következő 3-5 évre vonatkozóan bemutatni, hogy az elemzésben vizsgált eljárás a támogatott körbe való bekerülésével, milyen hatást gyakorol az egészségbiztosítás költségvetésre.

**9.2.** Javasolt a következő 3-5 évre vonatkozóan bemutatni, hogy az elemzésben vizsgált eljárás a támogatott körbe való bekerülésével, milyen hatást gyakorol az egészségügyi ellátásra.

**9.3.** Ajánlott, hogy az elemző mutassa be az új gyógyító-megelőző eljárás hatékony bevezetésének és alkalmazásának a feltételeit, illetve azt, hogy milyen feltételek között fokozza az egészségügyi ellátás eredményességét, költséghatékonyságát és társadalmi elfogadottságát.

**9.4.** Javasolt bemutatni az új eljárás befogadásának, finanszírozási módjának hatását az igazságosságra, méltányosságra. Itt kell értékelni az elemzés által impliciten vagy expliciten érintett etikai kérdéseket is.

### **10. Irányelv: Következtetések kifejtése**

Az elemzés következtetéseit röviden összegezni kell; a levont következtetéseknek összhangban kell állnia a tanulmányban ismertetett célokkal és eredményekkel.

### **11. Irányelv: Az érdekviszonyok explicit feltüntetése**

**11.1.** A költséghatékonysági tanulmány elkészítésének szponzorát a tanulmány végén fel kell tüntetni.

**11.2.** A tanulmány készítőinek munkaviszonyát a tanulmányban egyértelműen fel kell tüntetni.

**11.3.** Jelezni kell, ha a szerzők az elemzésben szereplő gyógyító-megelőző ellátások (technológiák) gyártóitól vagy azok versenytársaitól pénzbeli vagy természetbeni jelentős juttatásban részesültek.

### **12. Irányelv: A költség-hatékonysági tanulmány javasolt felépítése**

A költség-hatékonysági tanulmánynak az alábbi javasolt struktúrát célszerű követnie.

Cím

Összefoglalás

A kielégítetlen egészségügyi szolgáltatás-szükséglet bemutatása

Az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző eljárások bemutatása

Jelenleg alkalmazott terápia és a komparátorok megnevezése

Az egészségjavulásra vonatkozó klinikai eredmények bemutatása

- A részletes költséghatékonysági elemzés

- Az elemzés típusa

- Az elemzés nézőpontja

- Az elemzés által lefedett időhossz

- A költség-hatékonysági elemzésben használt végső egészségjavulásra vonatkozó adatok

- Költségelemzés

- Modellzés

- Diszkontálás

- Végső költség-hatékonysági arányszámok

- Érzékenységi elemzések

- Alcsoportelemzés

- Más hasonló témájú vizsgálatok eredményei

A vizsgált eljárás bevezetésének hatásai az egészségügyi kiadásokra, illetve a méltányosságra

- Egészségbiztosítás költségvetésére kifejtett hatás

- Hatás az egészségügyi ellátásra, szolgáltatásokra

- Hatékony alkalmazás feltételei, illetve a bevezetés költségvonzata

- Hatás a méltányosságra

Következtetések

Az érdekviszonyok explicit feltüntetése

Hivatkozások

Mellékletek



## *Részletes irányelv*

### **1. Irányelv: Az elemzésben érintett betegcsoport és a gyógyító-megelőző eljárás (egészségügyi szolgáltatás) valamint az egészségügyi szolgáltatás-szükséglet jellemzése**

1.1. Ajánlott az egészségügyi szolgáltatás-szükséglet részletes bemutatása. Fontos az elemezni kívánt gyógyító-megelőző eljárás indikációjának megfelelő betegcsoport demográfiai, esetleg társadalmi-gazdasági helyzetének ismertetése. Lényeges a betegség lefolyásának, kimenetelének és epidemiológiai adatainak ismertetése, valamint a jelenleg rutinszerűen alkalmazott kezelések összefoglaló bemutatása.

Magyarázat:

Ajánlott a gyógyító-megelőző eljárás indikációjának megfelelő betegcsoportra, illetve a betegségre jellemző legfontosabb adatok bemutatása, hiszen a gyógyító-megelőző eljárások finanszírozásáról szóló döntéskor fontos szempont a várható költségvetési terhek ismerete. A legfontosabb demográfiai és epidemiológiai jellemzőket leíró mutatók a következők: a jellemzően érintett korosztály, esetlegesen jellemző társadalmi, gazdasági helyzete, az incidencia, a prevalencia, a nemi különbségek az incidenciában és/vagy a prevalenciában, a kezelendő betegek száma, a jelenleg kezelt (gondozott) betegek száma, a terápia rezisztens betegek száma, az enyhe, a közepesen súlyos és a súlyos betegek aránya, stb. Fontos az elmúlt 5-10 évre vonatkozó trendek ismertetése is. Amennyiben hazai adatok nem állnak rendelkezésre, a nemzetközi szakirodalom alapján javasolt becsülni az adott betegség előfordulási gyakoriságát, kimenetelét, stb. Magyarországon.

Emellett fontos ismertetni a betegség kórlefolyásának, kimenetelének alapvető adatait (a betegség kezdetének időpontja (életkor), a nemi különbségek átlagos ideje, a relapsus gyakorisága, prognózisa al csoportonként, a spontán gyógyultak aránya, a mortalitás, az átlagos túlélési idő, a gyakrabban társuló betegségek (co-morbiditás) stb.)

Javasolt továbbá a betegség jelenleg alkalmazott terápiájának, az ellátás szintjének (pl. alapellátás, kórház, otthonápolás) és a jelenlegi rutin terápia mellett releváns szolgáltatási adatok (pl. járóbeteg-forgalom, kórházi felvételek száma, stb.), valamint a trendek rövid ismertetése. Ezen belül fontos kitérni arra, hogy mi az, ami a jelenlegi rutin diagnosztikus és terápiás eljárásokkal nem volt megoldható (pl. a korai felismerés, az alacsony gyógyulási ráta, a terápia-rezisztencia, a compliance, a súlyos mellékhatás, stb.).

1.2. Ismertetni kell az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző eljárásokat, és indokolni kell azok kiválasztását. Az összehasonlítás alapjául azt a rutinszerűen alkalmazott eljárást, illetve eljárásokat kell kiválasztani, amelyeket felválthat a tanulmányban vizsgált egészségügyi beavatkozás. Bármilyen más eljárással való összehasonlításnak indokoltnak kell lennie.

Magyarázat:

Az egészség-gazdaságtani elemzések **mindig kettő, vagy több** alternatív eljárást hasonlítanak össze. Az elemzés érthetősége és szakmai megalapozottsága érdekében világosan ismertetni kell az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző eljárásokat. Az eredmények használhatósága, általánosíthatósága érdekében célszerű pontosan leírni az elemzett gyógyító-megelőző eljárások indikációját, valamint relatív és abszolút kontraindikációját, azaz azokat a betegcsoportokat (al csoportokat), amelyekre az eredmények vonatkoztathatóak.

Emellett röviden javasolt ismertetni az eljárások eddigi hasznosítását és a jövőben várható hasznosításukat is (indikáció bővítések, stb.).

Az összehasonlítás alapjául az adott betegcsoportnál azon rutinszerűen alkalmazott eljárást, illetve eljárásokat kell kiválasztani, amelyeket felválthat a tanulmányban vizsgált egészségügyi beavatkozás, ha a számítások alapján költséghatékonyabbnak bizonyul. Amennyiben számos, gyakran használt eljárás létezik, amelyek bizonyítottan azonos hatásszűke, a legolcsóbb eljárást kell választani a számítás alapjául. Diagnosztikus tesztek esetében, ha nem a "gold standard" a legolcsóbb, akkor a vele való összehasonlítást ajánlott külön elvégezni. Amennyiben nem a legelterjedtebb, vagy nem a legolcsóbb eljárás az összehasonlítás alapja, azt részletesen indokolni kell.

Természetesen előfordulhat, hogy az új gyógyító-megelőző eljárás a rutin terápiával nem hasonlítható össze, ebben az esetben modellezés alkalmazása válhat szükségessé, ahol az egészség javulásra vonatkozó adatok két vagy több különböző klinikai vizsgálatból származnak. Ebben az esetben mindenképpen ügyelni kell arra, hogy a különböző vizsgálatba bevont betegcsoportok között lényeges különbség volt-e.

Hasonló módon lehetséges, hogy az új gyógyító-megelőző eljárás megfelelő komparátora nem ugyanolyan típusú eljárás, például egy gyógyszer felválthat sebészeti beavatkozást, vagy pszichoterápia gyógyszeres terápiát, ebben az esetben az összehasonlítást ezekkel a gyógyító-megelőző ellátásokkal kell elvégezni. Természetesen az is előfordulhat, hogy az új eljárás egyidejű használata a már rutinszerűen használt eljárással eredményesebb az eljárások külön-külön való használatánál, ilyenkor javasolt mindhárom

alternatíva összevetése. (Például pszichoterápia önmagában, gyógyszeres terápia önmagában illetve pszichoterápia és gyógyszeres terápia együtt.)

Az egészség-gazdasági elemzés végeredménye csak az elemzés elején megjelölt indikációkban és betegcsoportokra érvényes.

Gyógyszerek és gyógyászati segédeszközök esetében a hivatalos alkalmazási előiratban feltüntetett, jóváhagyott indikációra vonatkozhat az eljárás. Más eljárások esetében a hazai illetve nemzetközi diagnosztikus és terápiás útmutatók, illetve ennek hiányában a Szakmai Kollégium vagy az ETT által javasolt indikációkra vonatkozhat a vizsgálat.

## **2. Irányelv: Az elemzés nézőpontjának ismertetése**

2.1. Az egészség-gazdaságtani elemzés nézőpontját egyértelműen ismertetni kell. Az elemzés nézőpontját a célcsoportnak megfelelően kell megválasztani.

Magyarázat:

Az egészség-gazdaságtani elemzések segítségével lehetőség nyílik bármely adott pénzkeret optimális felhasználására. Ebből adódóan az egészség-gazdaságtani elemzés készülhet finanszírozói (szolgáltatásvásárlói), vagy szolgáltatói (pl. kórházi), vagy társadalmi nézőpontból is. Általános alapelv, hogy az elemzés nézőpontjának a tanulmány céljához kell igazodnia.

2.2. Amennyiben az elemzés célja a vizsgált gyógyító-megelőző eljárás közpénzekből való finanszírozásának befolyásolása, akkor az elemzést alapesetben a finanszírozó nézőpontjából kell elkészíteni. Emellett azonban ajánlott feltüntetni a társadalmi nézőpont alapján számított eredményeket is. A különböző nézőpontokból számított eredményeket egyértelműen elkülönítve, külön-külön kell feltüntetni.

Magyarázat:

A szolgáltatásvásárlói nézőpontból készült tanulmányokban - a döntéshozó ésszerű mérlegelése érdekében - külön szükséges feltüntetni a társadalmi nézőpontból számított eredményeket is. Ennek az az oka, hogy az össztársadalmi szinten való optimális forráselosztás elérése a kívánatos "felsőbb" cél, és ehhez úgy tud információt szolgáltatni a költséghatékonysági elemzés, ha a társadalmi nézőpont szerinti eredményeket is ismerteti. Ez azt jelenti, hogy mindazt az egészségnyereséget és költséget figyelembe kell venni, amely a vizsgált terápiákhoz kapcsolódóan a teljes társadalomban, azaz az egészségügyön belül és azon kívül jelentkezik.

A fent ajánlott két nézőponton kívül lehetséges más nézőpont alapján is elkészíteni a tanulmányt (pl. szolgáltató nézőpontjából) de azt az alaptanulmánytól elkülönítve kell megtenni. Fontos felhívni a figyelmet arra, hogy e nézőpont(ok) alapján készült elemzések **nem helyettesítheti(k), hanem csak kiegészítheti(k)** a szolgáltatás-vásárlói, illetve társadalmi szempontból elkészített elemzést.

## **3. Irányelv csoport: Az egészség-gazdaságtani elemzés típusa**

3.1. Az elemzéshez az egészség-gazdaságtani elemzések nemzetközileg elfogadott három alaptípusa közül - költséghatékonyság, költség-minimalizációs vagy költség-hasznosság elemzés - azt kell kiválasztani, amelyik az elemzési kívánt egészségügyi problémának a leginkább megfelel. Amennyiben az összehasonlítandó beavatkozások kontrollált körülmények közötti hatásossága azonos, illetve rutin körülmények között is azonos egészségnyereséget eredményez (eredményesség), akkor költség-minimalizációs elemzést, ha különböző hatásosságú, illetve rutin körülmények között eltérő egészségnyereséget eredményez, akkor költség-hatékonysági elemzést ajánlott végezni, lehetőség szerint kiegészítve költség-hasznossági elemzéssel.

Magyarázat:

Az egészség-gazdaságtani elemzéseket alapvetően az egészségjavulás mérési módja szerint különböztetjük meg.

A **költség-minimalizációs (cost-minimisation) elemzés** a választandó módszer akkor, ha a rendelkezésre álló, megbízható tudományos eredmények (pl. megfelelő vizsgálati egyedszámmal rendelkező randomizált klinikai vizsgálatok, vagy rendszerezett irodalmi áttekintések) alapján az összehasonlításra kerülő eljárások klinikai eredménye (pl. megmentett életévek száma vagy életminőség javulás) kontrollált illetve rutin gyógyító tevékenység során azonos. Más szavakkal az általuk okozott hasznok (egészségjavulás), illetve károk (pl. mellékhatások) megegyeznek. A tanulmánynak ilyen esetekben a költségek összevetésére kell fókuszálnia.

Amennyiben az összehasonlításra kerülő eljárások kontrollált körülmények közötti hatásossága különböző, illetve rutin körülmények között alkalmazva eltérő klinikai eredmény érhető el velük, (vagyis eredményessége eltérő), akkor a költség-hatékonysági elemzés és/vagy a költséghasznossági elemzés módszerét kell alkalmazni.

A **költség-hatékonysági (cost-effectiveness) elemzés** a ráfordításokat költségekben, az eredményeket ún. természetes egységekben méri (pl. fiziológiai paraméterek, mellékhatások megjelenése, tünetmentes napok száma, megmentett életek száma, megmentett életévek száma, betegek elégedettségét mutató indexek, stb.).

Költség-hatékonysági elemzésnek számítanak továbbá azok a tanulmányok is, amelyek az egészségjavulást betegség specifikus, vagy olyan generikus (általános) életminőség kérdőívekkel mérik, amelyek hasznosság értékektől függetlenül kialakított pontszámokon, valamint klinikailag minimálisan fontos változás bekövetkezésének mérésén alapulnak. Számos életminőség kérdőív létezik, amely kiválóan alkalmas költség-hatékonysági elemzésekhez. Ilyen például az SF-36 kérdőív, amelynek van magyar validált változata. Fontos hangsúlyozni, hogy azok az életminőség kérdőívek, amelyek mögött nem állnak társadalmi preferenciákat tükröző súlyszámok, nem használhatók költség-hatékonysági elemzésekhez. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy egyre több kérdőív esetében dolgozzák ki az átszámítási lehetőségeket, így ma már az SF-36 kérdőív eredményeiből is lehet egy meghatározott módszertannal QALY-t számolni.

A **költség-hatékonysági** elemzések hasznosságban kifejezett, egészségi állapottal súlyozott életévekben mérik az egészségnyereséget. A **költség-hatékonysági** elemzéseket **ajánlott a költség-hatékonysági elemzések kiegészítéseként (azzal párhuzamosan)** elvégezni, amennyiben rendelkezésre állnak, vagy megteremthetők az ehhez szükséges adatok. Például egy várható élettartam számítást ki lehet egészíteni QALY számítással (amennyiben a hasznossági értékek változása az alapkutatásból, vagy az irodalomból is ismert), és így meg lehet határozni a költség/QALY arányszámot is.

Az életminőséggel súlyozott életévnyereség (QALY) számításnak, mint kiegészítő információnak az elemzésbe történő bevetelének több indoka van:

- Az életminőséget is figyelembe veszi, az élet pusztá meghosszabbításán, vagy az elkerült halálózson kívül, és így mindkét, az egyének számára fontos dimenziót tükrözi.

- Összevethető az eltérő célú (pl. más betegségekre és más betegcsoportokra vonatkozó) ellátások költség-hatékonysága, és ez elősegíti az egészségügyön belüli forráselosztás optimalizálását.

- Kialakulhat egy költségkűszöb, amely azt jelzi, hogy az ország gazdasági fejlettsége mellett a társadalom mennyit képes, illetve hajlandó egy gyógyító-megelőző eljárással megnyerhető minőségi életévre költeni. Ez a költségkűszöb elősegíti az explicit döntéshozatalt.

3.2. A költség-hatékonysági elemzés alkalmazása esetén az egészség javulást QALY mértékegységben ajánlott mérni. Javasolt a hasznossági értékeket hasznosságon alapuló, egészségre vonatkozó életminőség kérdőívek segítségével kialakítani.

Magyarázat:

A QALY olyan mértékegység, amely kombinálja a várható élettartamban és a (hasznosságon alapuló) életminőségben testet öltő egészségjavulást. Az életminőség súlyok elsősorban olyan hasznosságon alapuló, egészségre vonatkozó kérdőívek alkalmazásával nyerhetők, amelyeknél az egyes értékeket az általános lakosság körében végzett felmérések segítségével határozták meg. Ilyen nemzetközileg elfogadott kérdőív a EQ-5D, Health Utilities Index, a Quality of Well-Being Scale és a Years of Healthy Life mérés. Ezek a kérdőívek az életminőséget több dimenzió mentén mérik. Az egyes dimenziók által meghatározott egészségi állapotokhoz tartozik egy hasznossági súly. Ezek a hasznossági súlyok társadalmi preferencia értékeket tükröznek, amelyek lakossági felmérésekkel nyerhetők, amelyek során a három leginkább elterjedt közvetlen hasznossági mérési módszert alkalmazzák: a skála (rating scale) módszert, az időhossz kényszerválasztás (time trade-off), illetve a standard játszma (standard gamble) módszerét.

Magyarországon jelenleg validált fordításban a fent felsorolt kérdőívek közül egyedül a EuroQol (EQ-5D) kérdőív áll rendelkezésre. (Szeretnénk a figyelmet felhívni arra, hogy a Magyarországon ugyancsak validált SF-36 kérdőív eredményeiből meghatározott módszertan segítségével szintén lehet QALY értékeket számolni) Amíg nincsenek olyan lakossági felmérések, amelyek a magyar lakosságnak az egyes egészségi állapotokról alkotott értékítéletét fednék fel, addig a nemzetközi adatokat ajánlott felhasználni.

Amennyiben az egészségügyi beavatkozások olyan betegségekre vonatkoznak, amelyeknél az életminőség kérdőívek dimenziói (pl. fájdalom, fizikai funkciók) nem követik megfelelően a betegek egészségi állapotának változásait (pl. pszichiátriai betegségek), közvetlen hasznossági mérési módszerek (skála módszer, időhossz kényszerválasztás, standard játszma) is alkalmazhatóak a betegek hasznossági értékeinek megállapítására. Mivel az így nyert értékek nem társadalmi preferenciákon alapulnak, és módszertanilag sem teljesen megalapozottak, minden más esetben az életminőség kérdőíveken alapuló QALY értékeket kell alkalmazni.

Külföldi tanulmányok magyar körülményekre való adaptálása esetében a QALY meghatározás (mérés illetve számítás) módszertanát részletesen ismertetni kell.

A költség-hatékonysági elemzésekben használt alternatív mérőegységek, a DALY (disability adjusted life years), a HYE (healthy years equivalents) vagy a SAVEs (saved young life equivalents) alkalmazása alapesetben nem javasolt, de bizonyos esetekben hasznos lehet a másodlagos elemzések során.

3.3. A költség-hatékonysági elemzések használata jelenleg nem javasolt.

Magyarázat:

A **költség-hatékonysági elemzések** (cost-benefit) elemzések pénzben fejezik ki az egészségjavulás értékét. Ehhez a legegyszerűbb módszer a kontingencia-értékelés, amely azt vizsgálja, hogy a társadalom mennyit lenne

hajlandó fizetni egy bizonyos egészségügyi szolgáltatáshoz kapcsolódó meghatározott mértékű egészségjavulásért.

A nemzetközi irányelvek egy része elfogadja a költséghaszon elemzés alkalmazását a közpénzek felhasználására irányuló döntések előkészítésében, mint a gazdasági elemzések egy lehetséges fajtáját, a másik része viszont nem ajánlja használatát az egészségügy területén. Annak ellenére, hogy egyre több alkalommal használják a költség-haszon elemzéseket az egészségügyi ágazaton belül, módszertana még nem teljesen kiforrott, és Magyarországon igen kevés tapasztalattal rendelkezünk vele, ebből adódóan a következő évek során használata nem javasolt.

#### **4. Irányelv csoport: Az alkalmazott gyógyító-megelőző eljárásokhoz kapcsolódó egészség javulás mérése: a költség-hatékonysági arányszám nevezőjének számítása**

4.1. Az egészség - gazdaságtani elemzés lehetőség szerint a rutin gyakorlatban elért (hosszú távú) klinikai eredmények, nem pedig a kontrollált körülmények közötti hatásosság (szigorúan meghatározott illetve ellenőrzött klinikai vizsgálatok során elért egészségjavulás) mérésére törekedjen.

Magyarázat:

Egészségjavuláson, vagy egészségnyereségen értjük egyrészt az élet meghosszabbítását, másrészt az életminőség javítását.

Mivel a döntéshozókat mindenekelőtt az adott egészségügyi szolgáltatás valós rutin körülmények közötti ("a való életben elért") hatása érdekli, ezért az elemzőknek arra kell törekedniük, hogy az eljárások által rutin körülmények között elérhető (hosszú távú) klinikai eredményekre (eredményesség), nem pedig kontrollált klinikai vizsgálatok során megállapított hatásosságra alapozzák az elemzést. Azonban, különösen az új gyógyító-megelőző eljárások (pl. gyógyszerek) esetében, csak a hatásosságra vonatkozó klinikai vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre, amelyek felülbecsülhetik a vizsgált gyógyító-megelőző eljárás által a rutin körülmények között elérhető egészségnyereséget. Ilyen esetekben modellezéssel és/vagy érzékenységi elemzéssel célszerű megvizsgálni, hogy hogyan változik a költség-hatékonysági tanulmány végeredménye, ha a hatásosságra vonatkozó eredményeket - különböző feltételezések mellett kivetítjük a rutin gyakorlatra.

4.2. A hatásosság (eredményesség) mértékegységének meg kell felelnie a választott feltételeknek, és ajánlott a köztes eredmények kizárólagos használata helyett a hosszú távú klinikai eredményekre vonatkozó adatok (pl. morbiditás, mortalitás valamint életminőség javulására) alkalmazni.

Magyarázat:

Az egészség-gazdaságtani elemzésekben az elérhető egészségjavulásra vonatkozó klinikai eredményeket a bizonyítékokon alapuló orvoslás, illetve a rendszerezett irodalmi áttekintések módszertanának ajánlásai szerint kell felkutatni, értékelni és bemutatni. Az elemzésben felhasznált tanulmányok kiválasztását indokolni kell.

Az egészség-gazdaságtani elemzés minősége igen jelentősen függ attól, hogy milyen klinikai adatokon nyugszik. Annak érdekében, hogy a tanulmányt felhasználó döntéshozók is meggyőződhesse az arról, hogy a tanulmány az elérhető legjobb klinikai adatokat használta fel, az elemzésben ismertetni kell az irodalmazás módszertanát, ide értve az irodalom keresési stratégiáját. Mindenképpen ajánlott a Medline, a Magyar Orvosi Bibliográfia és a Cochrane Library használata (beleértve a Cochrane Clinical Trial Registerst is).

Minden fellelt tanulmányt ajánlott felsorolni, és a tanulmányhoz fel nem használt közleményeknél a kizárás indokát (pl. módszertani hibák, vagy klinikailag nem releváns végpontok, stb.) pontosan fel kell tüntetni.

Az egészségjavulásra (egészség-nyereségre) vonatkozó adatoknak a gyógyító-megelőző eljárás hosszú távú klinikailag számottevő hatására (mortalitás, morbiditás és a betegség egyes stádiumaiban a betegek által értékelt életminőségre) kell vonatkozniuk. Köztes eredmények (pl. szérumszint LDL, vagy vérnyomás) csak akkor fogadhatók el, ha következetesen erős összefüggés mutatható ki a köztes eredmény és a hosszú távú klinikai hatás (pl. mortalitás) között vagy a köztes eredmény klinikailag igen számottevő.

Az életminőség mérése általában a krónikus megbetegedéseknél igen meghatározó, de minden gyógyító-megelőző eljárás hatásosságának meghatározásakor kívánatos az életminőség mérése, hisz a mellékhatások, a szövődmények jelentősen befolyásolhatják a betegek életminőségét mind rövid távon, mind az évekig tartó kezelésekénél.

Az egészség-nyereségre vonatkozó legmegbízhatóbb eredmények nagyméretű, rutin gyakorlatnak megfelelő körülmények között végzett randomizált költség-hatékonysági elemzésekből, illetve ezek rendszerezett irodalmi áttekintéséből származnak, melyben az összehasonlításra kerülő eljárásokat közvetlenül egyazon vizsgálatban (vizsgálatokban) hasonlították össze. Ha ez nem lehetséges, akkor törekedni kell olyan vizsgálatok használatára, amelyek ugyanahhoz az eljáráshoz viszonyították az összehasonlításra kerülő eljárásokat (pl. placebohoz). Ha randomizált klinikai vizsgálat és rendszerezett irodalmi áttekintés nem áll rendelkezésre, azt egyértelműen fel kell tüntetni.

Ebben az esetben ajánlott a nem randomizált vizsgálatok (esetleg a nem kísérletes vizsgálatok) bemutatása, és a tanulmányhoz felhasznált vizsgálat kiválasztásának a részletes indoklása.

A szakértői véleménynek is fontos szerepe lehet az egészség-gazdaságtani elemzésben, így például a gazdasági elemzésben használt döntéshozatal kialakításakor, a felhasznált erőforrások esetleges becslésében, vagy a klinikai eredmények értelmezésében, kritikus értékelésében, de semmiképpen sem helyettesítheti a tudományos eredményeket.

Ha több vizsgálat eredményének összesítéséből adódnak az egészségjavulásra vonatkozó eredmények, akkor a statisztikai összesítés módszertanát részletesen ismertetni kell.

Az elemzések készítői az egészségjavulás mérésekor vagy maguk gyűjthetnek bizonyítékokat saját vizsgálatokkal, vagy a már mások által elvégzett vizsgálatok eredményeit építhetik be saját elemzésükbe. Mindkét megközelítés elfogadható, de a választást indokolni kell, és fel kell tüntetni a választott megközelítés korlátait.

4.3. A felhasznált klinikai vizsgálatok eredményét külön - külön, táblázatos formában kell bemutatni, ami tartalmazza a vizsgálat elvégzésének idejét, hivatkozását, a vizsgálat típusát, a vizsgálatba bevont betegpopuláció jellemzőit, a betegszámot, a mért klinikai változót, a változás nagyságát (relatív és abszolút kockázatszőkkesés, NNT, NNH) és a statisztikai szignifikancia-szintet, a 95%-os konfidencia intervallumot. Ha több klinikai változóról van szó, akkor ezeket külön táblázatokban célszerű szerepeltetni. Ha nem a kezelési szándék szerint készült a statisztikai elemzés, akkor azt jelezni kell.

Magyarázat:

Az eredmények általánosíthatósága és a tanulmányok követhetősége és reprodukálhatósága miatt fontos, hogy a klinikai vizsgálatok eredményei egyértelműen és jól követhetően legyenek feltüntetve.

A klinikai eredmények bemutatása során követni kell a bizonyítékokon alapuló orvoslás által kidolgozott módszertani szabályokat. Ennek megfelelően részletesen ismertetni kell az irodalmazási stratégiát, a publikációk kiválasztásának és kizárásának kritériumait, a minőségi értékelés módszerét, és az eredmények összesítésénél annak pontos módszerét. Az eredményeket célszerű táblázatos formában összesíteni, amelyben javasolt feltüntetni a vizsgálatok elvégzésének idejét, hivatkozását, a vizsgált betegpopuláció főbb jellemzőit, a betegszámot, a mért klinikai változót, a változás nagyságát (relatív és abszolút kockázatszőkkesés), a 95%-os konfidencia intervallumot, az NNT-t, az az NNH-t, és a statisztikai szignifikancia-szintet. Ha több klinikai változóról van szó, akkor ezeket külön táblázatokban célszerű szerepeltetni. Jelezni kell, ha nem a kezelési szándéknak megfelelően történtek a statisztikai elemzések. A ráták és az arányszámok esetében nemcsak a rátát, de a nevező és a számláló értékeit is meg kell adni.

Ha egy tanulmány több paraméter segítségével is mérte az egészségjavulást, akkor indokolni kell, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés miért az éppen kiválasztott paraméteren nyugszik.

4.4. A modellezés alkalmazása minden olyan esetben elfogadható, ahol a modell transzparens módon kerül bemutatásra, és ahol a modell felhasználja és nem pedig helyettesíti a hatásosságra (eredményességre) vonatkozó tudományos bizonyítékokat.

Magyarázat:

A modellezés célját vagy céljait mindig világosan kell ismertetni. A modellezés céljai általában az alábbiak lehetnek:

a) A kontrollált körülmények közötti hatásossági eredményekből a rutin gyakorlatban elérhető hatásosságra vonatkozó eredmények kivetítése;

b) A klinikai vizsgálatokban megfigyelt rövid távú, vagy köztes klinikai eredmények extrapolálása hosszú távú, vagy végső egészségnyereség értékre (pl. vérnyomás csökkenést mortalitási vagy morbiditási eredményekre);

c) Egy komplex beavatkozás (szolgáltatás) különböző részeire vonatkozó, más-más forrásból származó eredmények integrálása;

d) A gyógyító-megelőző eljárások által okozott egészségjavulás, valamint a költségekre vonatkozó eredmények szintézise;

e) Két vagy több gyógyító-megelőző eljárás összehasonlítása, ha például ilyen közvetlen összehasonlító (head to head) randomizált vizsgálat, vagy rendszerezett irodalmi áttekintés nem áll rendelkezésre.

Mivel az egészség-gazdaságtani elemzésekben használt modellek gyakran nagyon komplexek, a felhasznált adatok és a modellezés módszerének világos, részletes leírása különösen fontos, és elősegíti az elemzés megértését és elfogadottságát. Javasolt a modellel történő érzékenységi elemzés végzése a modellben szereplő bizonytalan adatokra vonatkozóan.

Ha megfelelően megtervezett és kellően hosszú klinikai vizsgálat kivitelezésének elfogadható akadálya nincs, akkor a modell nem helyettesítheti a klinikai vizsgálat kivitelezését. Később, amikor már a hosszú távú klinikai eredmények rendelkezésre állnak, javasolt a modell aktualizálása, a valós mért adatok segítségével.

## **5. Irányelv csoport: A beavatkozásokhoz kapcsolódó költségek mérése: a költséghatékonysági arányszám számlálója**

5.1. Ajánlott arra törekedni, hogy a költségszámítás nézőpontja megegyezzen az elemzés célcsoportjának nézőpontjával.

Magyarázat:

Értelemszerűen más költségekkel számol az elemző, ha a társadalom minden szereplőjét (pl. betegek hozzátartozóit is), vagy csak a szereplők egy bizonyos körét (pl. finanszírozó) veszi figyelembe.

Alapvető szabály, hogy a költségszámítás nézőpontjának összhangban kell lennie a tanulmány készítésének nézőpontjával.

5.2. Az árakat ajánlott a költségszámítás nézőpontjához igazodóan megválasztani.

Magyarázat:

Az elemzés nézőpontjához ajánlott igazítani a gyógyító-megelőző eljárás alkalmazása során felhasznált erőforrások árait is. Más költségadatokat nyerhet egy elemző, ha például a kórház nézőpontjából értékeli egy eljárást, amikor is a kórház könyvelési adataiból számol, illetve, ha a finanszírozó adott díjaival számol. A társadalombiztosításból a szolgáltatóknak fizetett támogatás összege nem feltétlenül egyezik a szolgáltató által felhasznált erőforrások árával, mivel a támogatás a rendelkezésre álló kassa méretét, az országban lévő szolgáltatások számát és más erőforrásoktól független szempontokat is figyelembe vesz. Az alkalmazott árak (díjak) kiválasztásának tehát konzisztensnek kell lennie a költségszámítás nézőpontjával.

5.3. A gyógyító-megelőző eljárások alkalmazása során felhasznált erőforrásokat és azok árát külön-külön kell feltüntetni.

Magyarázat:

Az összehasonlított eljárásokhoz kapcsolódó erőforrásokat (pl. orvosi vizitek száma, diagnosztikus eljárások száma) és azok egységárait külön, táblázatos formában kell feltüntetni. Ez elősegíti az eredmények ellenőrizhetőségét és követhetőségét.

5.4. A gyógyító-megelőző ellátások során megjelenő költségek közül csak azokat kell figyelembe venni, amelyek az ellátással szorosan összefüggnek, és figyelmen kívül kell hagyni azokat, amelyek az ellátással (pl. terápiával) nem összefüggő betegségek következtében vagy a terápia által meghosszabbított élet során merülnek föl.

Magyarázat:

Egy terápia meghosszabbíthatja a várható élettartamot, és az így nyert életek alatt felmerülhetnek további egészségügyi ellátásokhoz kapcsolódó költségek. Ilyenkor csak azoknak az ellátásoknak a költségeit kell figyelembe venni, amelyek szorosan kapcsolódnak az eredetileg vizsgált beavatkozáshoz, és figyelmen kívül kell hagyni az azokhoz a betegségekhez kapcsolódó kiadásokat, amelyek ugyan az eredeti terápia által meghosszabbított élettartam során merültek fel, de alapvetően nem függenek össze az eredeti betegség kezelésével.

Tételezzük fel, hogy a vizsgált rákellenes terápia (30 évvel) meghosszabbíthatja a várható élettartamot, és az így nyert életek alatt felmerülhetnek további egészségügyi ellátásokhoz kapcsolódó költségek is, mint például az Alzheimer kór kezelése. Ilyenkor csak azoknak az ellátásoknak a költségeit kell figyelembe venni, amelyek szorosan kapcsolódnak az eredetileg vizsgált beavatkozáshoz (pl. a rákellenes terápia alkalmazása során a csak évek múltával jelentkező mellékhatások, vagy a skizofrénia kezelésénél az évek múlva jelentkező tardive dyskinesia), és figyelmen kívül kell hagyni a mindazokhoz a betegségekhez kapcsolódó kiadásokat, amelyek alapvetően nem függenek össze az eredeti betegség kezelésével (pl. Alzheimer betegség). Figyelmen kívül kell hagyni a meghosszabbított életek során felmerülő nem egészségügyi (például megélhetési) költségeket is.

Meg kell azonban jegyezni, hogy a terápia eredményességéből adódóan keletkező későbbi - a jelen kezeléssel nem közvetlenül összefüggő - egészségügyi kiadások figyelembe vétele mellett is szólnak érvek, hisz jelentősen módosíthatják a jövőbeni egészségügyi kiadásokat. A figyelmen kívül hagyását méltányossági (elosztási igazságossági) megfontolásokra hivatkozva szokták ajánlani. Figyelmen kívül hagyásukkal szeretnék elkerülni, hogy hátrányos megkülönböztetés alakuljon ki a várható élettartamot eltérő módon befolyásoló betegségek, illetve a különböző életkorban kezdődő betegségek, valamint az eltérő várható élettartamú betegcsoportok között.

5.5. Az egészségbiztosítói nézőpont esetén a finanszírozási jogszabályokban meghatározott, illetve az OEP szerződésekben szereplő díjtételek, a GYÓGYINFOK költségadatok, valamint a gyógyszerek, a gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdő-szolgáltatások esetében a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott teljes ár (vagyis a TB támogatás és a beteg által fizetett térítési díj együttes értéke) a követendő.

Magyarázat:

Magyarországon a GYÓGYINFOK gyűjti és elemzi az egyes egészségügyi beavatkozások költségeit. Ezen elemzésekre támaszkodva alakítják ki az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) által kifizetett díjakat. A pontosság és az összehasonlíthatóság érdekében ajánlott alapesetben a finanszírozási jogszabályokban illetve az OEP szerződésekben meghatározott díjtételekkel és a GYÓGYINFOK által kiadott költség lista alapján számolni. Ezt ki lehet egészíteni egy, a GYÓGYINFOK amortizációval korrigált értékeket tartalmazó listája alapján történő számolással. A korrigált értékek a társadalmi nézőpontot jobban tükrözik, hiszen tartalmazzák az amortizáció becsült értékét is.

Lehetőség van továbbá a GYÓGYINFOK által gyűjtött költségadatokat kórház típusonkénti bontásban is használni. Ez különösen akkor javasolt, ha olyan terápiáról van szó, amely eleve egy adott intézmény típusához kötött.

Fejkvóta alapján finanszírozott alapellátás esetén, a házi orvosi vizitek GYÓGYINFOK által becsült átlagos költségét lehet felhasználni.

A GYÓGYINFOK adatbázis alkalmazásának fő indokai:

- a finanszírozó (OEP) szempontjából a GYÓGYINFOK adatai a releváns költségek;
- a rendelkezésre álló legjobb szisztematikusan gyűjtött adatforrás;
- lehetővé teszi, hogy az egyes vizsgálatok felvessék a költségterhelést (pl. amortizáció elhagyása);

A gyógyszerek, gyógyászati segédeszközök és gyógyfürdő szolgáltatások esetében a társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott teljes árral (vagyis a TB támogatás és a beteg által fizetett térítési díj együttes értékével) ajánlott számolni.

A közbeszerzés keretén belül beszerzett műszerek, segédeszközök, illetve egyéb segédanyagok esetében a közbeszerzés során érvényesített árak használata a javasolt.

Egyéb költségeket, mint az informális fizetések (pl. hálapénz) vagy termelékenységi költségek, az alapesetben nem szabad figyelembe venni, de kiegészítő elemzések keretén belül bemutatathatóak.

Amennyiben a szolgáltató vagy gyártó úgy tapasztalja, hogy a gyógyító-megelőző ellátás nyújtása során felmerült költségek lényegesen eltérnek a finanszírozási jogszabályokban szereplő díjtételektől, lehetőség van arra, hogy az alapesettől elkülönítetten ezen költségekkel számolva is elvégezze a gazdasági elemzést.

Minden egyes költség esetében pontosan meg kell jelölni annak forrását.

5.6. Ha a felhasznált erőforrásokra vonatkozó adatok nemzetközi klinikai vizsgálatokból, vagy egészség-gazdaságtani elemzésekből származnak, akkor javasolt a külföldi klinikai gyakorlatot a magyar gyakorlattal összevetni, és eltérés esetén ajánlott az alapesetben történő közvetlen adaptálás mellett a becsült magyar erőforrás-felhasználásra vonatkozó értékekkel is elvégezni a számításokat.

Magyarázat:

Ha a felhasznált erőforrásokra vonatkozó eredményeket klinikai vizsgálatokból kapjuk, akkor fontos különbséget tenni, hogy mi az, amit kizárólag a vizsgálati protokoll ír elő (meghatározott vizsgálatok, tesztek, stb.), és mi az, amit a rutin praxis folytatása közben is felhasználnánk.

A nemzetközi (külföldi) és a hazai rutin magyar gyakorlat mind felfelé, mind lefelé eltérhet az igénybe vett források tekintetében (pl. orvosi vizitek száma, vagy kórházi ápolás hossza). Ezekben az esetekben az eltérést kiegészítő elemzés keretében kell megvitatni.

5.7. Az elemzés során elkülöníthető módon tüntessék fel a különböző kasszában jelentkező költségeket és megtakarításokat.

Magyarázat:

A különböző egészségügyi kasszák jelenleg nem átjárhatóak, és az egyes kasszák közötti allokáció nem feltétlenül lehetséges. Például egy antibiotikum gyorsteszt terheli a járóbeteg és/vagy kórházi kasszát, ugyanakkor a gyógyszerkassza antibiotikum kiadásait csökkentheti. Ezért a vizsgálatokban elkülöníthető módon tüntessék fel a különböző kasszában jelentkező költségeket és megtakarításokat. Ez elősegíti a körültekintőbb döntéshozatalt, és az új, költséghatékony eljárások majdani befogadásával jelentkező többletkiadások, vagy megtakarítások kasszánkénti figyelembe vételét.

5.8. A költségek számítása során figyelembe vehetők a közvetlen orvosi költségek és a közvetlen nem orvosi költségek.

Magyarázat:

A közvetlen orvosi költségnek nevezzük a gyógyító-megelőző ellátás nyújtásával kapcsolatos egészségügyi költségeket. Ilyen költségek az otthonápolás, házi orvosi, szakorvosi ellátás, pszichoterápia, járóbeteg-szakrendelés, kórházi kezelés, elme-szociális otthoni kezelés, védőnői ellátás, fizioterápia, gyógyszer, gyógyfürdő, mentés, diagnosztikus tesztek, műtét, egyszer használatos eszközök, transzfúzió, oxigén, a szövődmények kezelési költsége, a védőoltás, gyógyászati segédeszköz, a betegek által fizetett önrész, stb.

Közvetlen nem orvosi költségnek nevezzük a gyógyító-megelőző ellátás igénybevétele során felmerülő nem egészségügyi költségeket. Ilyen lehet az utazási költség. Ezeket külön kell bemutatni.

5.9. A költségszámítás során a szolgáltatásvásárló szempontjából készült tanulmányban a felhasznált erőforrások árának számításakor a lehetséges alternatívák közül a legolcsóbbat kell figyelembe venni. Hasonló módon a beteg által fizetett önrészesedésből is csak annyit kell figyelembe venni, amit a beteg mindenképpen el kell, hogy költsön egy meghatározott gyógyszerkészítményre, gyógyászati segédeszközre, vagy szolgáltatásra.

Magyarázat:

Költségek kiszámításánál a lehetséges legalacsonyabb árat kell az egyes orvosi erőforrásokhoz rendelni. Például ugyanazon hatóanyagot tartalmazó gyógyszerek esetében a legalacsonyabb árú gyógyszer árat kell figyelembe venni, illetve a beteg által fizetett önrész esetében a legolcsóbb gyógyszer esetében fizetendő

önrészesedést. Hasonló módon: az ugyanazon indikációban rendelhető gyógyászati termékek közül a legalacsonyabb árú készítmény társadalombiztosítási támogatás alapjául elfogadott árával kell számolni.

5.10. Az elemzés nézőpontjától függetlenül, ki kell hagyni a költségszámításból a társadalmi transfereket, így a táppénzt, a szociális segélyeket, vagy a munkanélküli segélyt.

Magyarázat:

A táppénz, a szociális és a munkanélküli segély nem valós költségek, hanem transferek, azaz a társadalomban és az időben újraosztott juttatások. Éppen ezért ezeket a költségszámításnál - függetlenül az elemzés nézőpontjától nem kell figyelembe venni.

Tekintettel arra, hogy a táppénz, illetve a rokkantnyugdíj részben az Egészségbiztosítási Alapból kerül kifizetésre, ezért, ha a gyógyító-megelőző eljárás alkalmazásának hatására jelentkező megtakarítás nagysága jelentős, akkor azt egy külön számítás keretében - az eredeti elemzéstől jól elkülönítve - célszerű bemutatni.

5.11. A költségszámítás során az adókat, beleértve az ÁFA-t is, figyelembe kell venni.

Magyarázat:

Az elemzés során az egészségügyben jelentkező teljes költséget kell figyelembe venni, így a humán erőforrás esetében ebbe beletartoznak az adók és járulékok, a felhasznált termékek esetében pedig a kifizetett általános forgalmi adó. Jelenleg az ÁFA-t nem lehet visszaigényelni, így az is teljes egészében megjelenik a költség oldalon.

## **6. Irányelv csoport: Az elemzésekben az idő kezeléséhez kapcsolódó ajánlások**

6.1. Az elemzés által lefedett időintervallum meghatározásakor törekedni kell arra, hogy az elemzés időtartama elég hosszú legyen ahhoz, hogy a vizsgált gyógyító-megelőző ellátásnak az összes klinikai és költségbeli következményét felölelje.

Magyarázat:

Az elemzésnek olyan hosszú időtartamot kell lefednie, amely során a beavatkozásnak közvetlenül betudható, az egészségi állapotra, illetve a költségekre gyakorolt összes (számottevő) rövid és hosszú távú hatás (pl. megmentett életek, minőségi életév nyereség stb.) figyelembe van véve.

Lehetséges, hogy ehhez a klinikai vizsgálatok eredményeit extrapolálni kell a klinikai vizsgálat idejét esetleg lényegesen meghaladó időtartamra. Ebben az esetben modellezés használható, de annak módszerét egyértelműen ismertetni kell, és az extrapolálás módszeréből, illetve a megválasztott időhorizontból adódó bizonytalanságok hatását az eredményre érzékenységi vizsgálattal ellenőrizni kell.

6.2. A költségszámításban használt árakat egy adott időpontra kell átszámítani inflálás vagy deflálás útján.

Magyarázat:

Előfordulhat, hogy a költséghatékonysági elemzésekben a költségszámítás során az erőforrások, illetve azok árainak számbavételekor más és más évekből származó adatok kerülnek felhasználásra. Ilyen esetekben egy időpontra (lehetőleg jelen időpontra) kell átszámítani az árakat és ezzel együtt a költségértékeket.

Az egészségügyi árindex veendő figyelembe, ha az elemzésben vizsgált gyógyító eljáráshoz kapcsolódó költségek (illetve megtakarítások) elsősorban az egészségügyben jelentkeznek, míg a KSH által megadott fogyasztói árindexet kell figyelembe venni, ha a költségek vagy megtakarítások döntően az egészségügyön kívül jelentkeznek.

Az átszámítás alapját a KSH illetve az Egészségügyi Minisztérium által közzétett éves árindex (infláció) kell hogy adja.

6.3. Amennyiben az elemzés több mint 1 évre vonatkozó hatásokat vizsgál, az időpreferenciát, illetve az erőforrások használati költségét figyelembe kell venni diszkontálás segítségével. Alapesetben az elemzés során mind a költségeket, mind az egészségnyereséget 5%-kal kell diszkontálni, de kiegészítésként meg kell vizsgálni az eredményeket arra az esetre is, ha az egészségnyereséget nem diszkontáljuk. A diszkontráta esetében érzékenységi vizsgálatot a költségekre vonatkozóan 3-6%-os, az egészségnyereségre vonatkozóan 0-6%-os intervallumban ajánlott végezni.

Magyarázat:

Számos gyógyító-megelőző eljárás hatása egy évnél hosszabb. Ilyen esetekben érvényesíteni kell az általános gazdasági elemzésekben bevett módszert, a diszkontálást. A jövőbeni költségek jelen értékre történő diszkontálása mögött az a megfontolás áll, hogy ugyanannyi pénz ma többet ér, mint egy későbbi időpontban (mivel a jelenleg rendelkezésre álló pénz biztos és a jövőre nézve gyarapítható). Ennek megfelelően a beruházásoknál, illetve jelen esetben a gyógyító eljárásoknál figyelembe kell venni, hogy a későbbi kiadások kisebb súllyal szerepeljenek. A diszkontálás során tehát a jövőbeni értékeket hozzuk jelenértékre. Az egészség-gazdaságtani szakirodalomban azonban vita van a diszkontráta nagyságáról. A diszkontráta nagysága általában egy ország jellegzetességétől függ (pl. gazdasági fejlődés mértékétől, vagy egy általános kincstári ajánlástól), és alapesetben 0 és 10% között, érzékenységi vizsgálatokban 0 és 15% mozog a nemzetközi ajánlásokban. A leggyakrabban ajánlott mérték az 5%.

Vita van arról is, hogy a költségek mellett az egészségi állapotra vonatkozó (pl. QALY) értékeket is kell-e diszkontálni. Alapesetben javasolt a jövőbeni költségeket és az egészségnyereséget 5%-kal diszkontálni.



Ugyanakkor javasolt az elemzést elvégezni arra az esetre is, amikor az egészségnyereség esetén diszkontálást nem végzünk.

Ezen kívül javasolt érzékenységi vizsgálat elvégzése a diszkontrátára vonatkozóan is, a költségek esetében 3-6%-kal, az egészségnyereség esetébenben 0-6%-kal számolva. Ez lehetővé teszi az egyes országokban végzett elemzésekkel való összehasonlíthatóságot.

## **7. Irányelv csoport: A gyógyító-megelőző eljárásához kapcsolódó egészségjavulás valamint a költségek szintézise: a végső költséghatékonysági eredmények bemutatása**

7.1. A költségekre és az egészségjavulásra vonatkozó eredményeket elkülönítve, részletezve, táblázatos formában is be kell mutatni, azaz nem csak összesített (aggregált) formában.

Magyarázat:

A világos értelmezhetőség, a követhetőség és a jövőbeli használat megkönnyítésének érdekében külön kell feltüntetni, hogy a két (vagy több) összehasonlított alternatív beavatkozás milyen teljes költséggel járt, illetve mekkora egészségjavulást eredményezett. Az átlagos vagy az inkrementális költséghatékonysági ráták bemutatása nem elegendő.

7.2. Amennyiben van, ismertetni kell a domináns stratégiát, és ebben az esetben nincs szükség az inkrementális költség-hatékonysági és/vagy költség-hasznossági ráták kiszámolására.

Magyarázat:

Általános elvként megfogalmazható, hogy egyértelműen költség-hatékonyabb az az eljárás, amely hatásosabb és a legkisebb költségvonatú is (domináns alternatíva).

Amennyiben a két gyógyító-megelőző eljárás a kontrollált körülmények közötti hatásossága illetve a rutin körülmények között elérhető klinikai eredménye (eredményesség) egyforma, akkor az az alternatíva a költség-hatékony, amelyik olcsóbb.

Amikor létezik domináns stratégia, nincs szükség a költséghatékonysági arányszámok ismertetésére. Ugyanakkor, amennyiben az érzékenységi vizsgálat (lásd 8.1.) azt mutatja, hogy az eljárás egyes esetekben elveszti dominanciáját, javasolt a legrosszabb esetre (worst case scenario) vonatkozó inkrementális költség-hatékonysági arányszám bemutatása.

7.3. Minden más esetben ismertetni kell az inkrementális (növekményi) költség-hatékonysági és/vagy költség-hasznossági arányszámot.

Magyarázat:

Olyan esetekben, ahol nincs domináns stratégia, vagyis ahol az eredmények szerint a hatásosabb illetve eredményesebb terápia drágább, ott ki kell számolni az inkrementális költséghatékonysági arányt.

Ez az arányszám az alternatív eljárások (diagnosztikus tesztek, prevenciók eljárások vagy terápiák) költségkülönbségének, valamint az általuk elért egészségnyereség különbségnek a hányadosa. Ennek az arányszámnak az a jelentősége, hogy megmutatja, hogy a hatásosabb terápiára történő váltáskor egységnyi plusz egészségjavulás milyen többletköltség árán érhető el ("vehető meg").

## **8. Irányelv csoport: Az eredmények hitelességének valamint általánosíthatóságának vizsgálata**

8.1. A bizonytalan tényezők hatását a költséghatékonysági elemzés végeredményére érzékenységi elemzéssel kell tesztelni, az eredményeket pedig számszerűleg be kell mutatni.

Magyarázat:

Ritka az olyan elemzés, amelyben minden paraméter értéke teljes bizonyossággal pontosan ismert. Az érzékenységi elemzés lényege az, hogy a bizonytalan paraméterek esetében megnézi, hogy ha a paraméter értékeiről különböző feltételezésekkel élünk, akkor hogyan változik a költséghatékonysági elemzés végeredménye, azaz milyen intervallumban mozog az elemzés végső eredménye.

Az elemzésben használt bizonytalan tényezőkre vonatkozóan azért ajánlott tehát érzékenységi elemzést végezni, hogy meghatározzuk, hogy az adott tényező különböző értékei esetén milyen lesz a költséghatékonyság. Ezáltal a döntéshozatal során a tévedés kockázatát csökkenthetjük.

Ha modellezést használtak a tanulmányban, akkor egyváltozós érzékenységi vizsgálatot kell végezni minden olyan bizonytalan változónál, amely szélsőséges értékeket mutat. Kétváltozós érzékenységi vizsgálatot kell végezni minden olyan változó esetében, melyre a tanulmány végeredménye az egyváltozós érzékenységi vizsgálat során érzékeny volt.

8.2. Alcsoportelemzés indokolt lehet, ha a meghatározott betegalcsoporthoz (pl. magas kockázatú betegek) az elérhető egészségnyereség, illetve költség-hatékonyság (költség-hasznosság) számottevően eltérő.

Magyarázat:

Egy adott összegből akkor lehet a legtöbb egészségnyereséget biztosítani, ha a szolgáltatásokat azok veszik igénybe, akik a legtöbbet profitálnak belőle. Az alcsoportelemzések segítik a szolgáltatásvásárlót abban, hogy hatékonyan használhassa fel a rendelkezésre álló véges forrásokat, illetve a hatékony felhasználásra ösztönző finanszírozási szabályokat alkothasson.

Alcsoportelemzés alapján elvégzett költség-hatékonysági vagy költség-hasznossági elemzés csak akkor javasolt, ha az alcsoportok között mind statisztikailag, mind klinikailag számottevő különbség mutatható ki.

8.3. Az eredmények általánosíthatóságát illetve annak korlátait külön ajánlott tárgyalni.

Magyarázat:

A tanulmányok belső és külső validitása legalább olyan kritikus kérdése a költséghatékonysági elemzéseknek, mint a klinikai vizsgálatoknak. Gyakran találkozhatunk azzal a jelenséggel, hogy az igen jó belső validitással rendelkező vizsgálatok alacsony külső validitásúak. Például egy fiatal betegcsoport körében végzett vizsgálat eredményei nem biztos, hogy érvényesek egy idősebb betegcsoportra is. Ugyancsak egy adott terápia költséghatékonysága más és más lehet eltérő indikációkban, különböző egészségügyi rendszerekben, vagy országokban.

Nagyon gyakran az egészség-gazdaságtani elemzés csak két vagy három alternatívát hasonlít össze, miközben a rutin gyakorlat során ennél lényegesen több lehetőséget használnak. Ebből adódóan érdemes az olvasó illetve a döntéshozó figyelmét felhívni az elemzés és a rutin gyakorlat döntési alternatívái közötti esetleges reális különbségekre.

Ajánlott tehát az eredmények általánosíthatóságát - a magyar viszonyokra való érvényességét, illetve arra a betegkörre való vonatkoztatás korlátait, amelyre vonatkozóan a gyógyító-megelőző ellátás társadalombiztosítási támogatását kérik - részletesen elemezni. Ahhoz, hogy a tanulmányok eredményének általánosíthatóságát a végfelhasználó (pl. szolgáltatás-vásárló) meg tudja ítélni, fontos, hogy az elemzésben felhasznált eredeti tanulmányokban szereplő betegek jellemzői, a kezelés szintje (helye) és a mérési módszertan a tanulmányban ismertetésre kerüljön.

8.4. Ajánlott az elemzés eredményét korábbi elemzések eredményeivel összehasonlítani.

Magyarázat:

Az eredmények megbízhatóságát támasztja alá, ha más egészség-gazdaságtani elemzések - melyek ugyanazokat vagy hasonló gyógyító-megelőző ellátásokat hasonlítottak össze - is hasonló eredményre jutottak. Amennyiben a korábbi tanulmányok eltérő eredményt hoztak ki, javasolt az ellentmondás lehetséges okainak részletes bemutatása.

A korábbi tanulmányok eredményét a könnyebb összehasonlíthatóság érdekében ajánlott átszámítani a jelen tanulmány által használt forint árfolyamra, a KSH által közzétett fogyasztói árindex segítségével. Ha a tanulmányban a költségek számítására érvényes év nincs feltüntetve, akkor ajánlott a publikációt megelőző 3. évet, mint vonatkoztatási évet figyelembe venni.

## **9. Irányelv: A vizsgált eljárás bevezetésének és a támogatott körbe vonásának hatásai az egészségügyi kiadásokra, illetve a méltányosságra**

9.1. Hatás az egészségbiztosítás költségvetésre:

Javasolt a következő 3-5 évre vonatkozóan bemutatni az elemzésben vizsgált eljárás támogatott körbe való bekerülésének hatását a költségvetésre.

Magyarázat:

Az érintett betegcsoportok nagysága, valamint az eljárás elterjedésének várható gyorsasága alapján ajánlott megbecsülni, hogy a vizsgált eljárás befogadása mekkora támogatáskiáramlást eredményez. Amennyiben az új gyógyító-megelőző ellátás kivált más, eddig széles körben használt eljárást, akkor a várható támogatáskiáramlás csökkenést (megtakarítást) is be kell mutatni, és hogy mindez hogyan érinti az egészségbiztosítás költségvetését.

Az új eljárás támogatott körbe való befogadásának hatását az egyes egészségügyi kasszákra vonatkozóan külön-külön is be kell mutatni.

9.2. Hatás az egészségügyi ellátásra:

Javasolt a következő 3-5 évre vonatkozóan bemutatni az elemzésben vizsgált eljárás támogatott körbe való bekerülésének hatását az egészségügyi ellátásra.

Magyarázat:

A vizsgált eljárás jellegétől függően fontos lehet annak ismertetése, hogy az adott eljárás bevezetése hosszú távon milyen kapcsolódó tevékenységek iránti igény növekedését vagy csökkenését eredményezi. Például egy egynapos sebészeti eljárás a fekvőbeteg sebészeti osztályos ágyak kihasználtságát csökkentheti, sőt a harmadik műszakban dolgozó munkaerő alkalmazását teheti feleslegessé. Hasonló módon egy non-invazív diagnosztikai eljárás invazív diagnosztikai laborok bezárásához vezethet, de egy új gyógyszer, aminek hatékony alkalmazása több diagnosztikus vizsgálat elvégzését igényelheti, a diagnosztikai centrum bővülését válthatja ki.

9.3. Ajánlott, hogy az elemző mutassa be az új gyógyító-megelőző eljárás hatékony bevezetésének és alkalmazásának a feltételeit, illetve azt, hogy milyen feltételek között fokozza az egészségügyi ellátás eredményességét, költséghatékonyságát és társadalmi elfogadottságát.

Magyarázat:

Ajánlott bemutatni azokat a feltételeket, amelyek szükségesek az új gyógyító-megelőző eljárás hatékony és társadalmilag elfogadott bevezetéséhez. Például egy új eljárás bevezetésekor szükség lehet egészségügyi személyzet képzésére, új klinikai irányelvek kidolgozására, diagnosztikus eljárások alkalmazására, vagy éppen egy donorprogram továbbfejlesztésére stb. Mutassa be ennek a pénzügyi vonzatait is.

9.4. Méltányosság, igazságosság, etikai megfontolások. Javasolt bemutatni az új eljárás befogadásának, finanszírozási módjának hatását az igazságosságra, méltányosságra. Itt kell értékelni az elemzés által implicite vagy explicite érintett etikai kérdéseket is.

Magyarázat:

Az elemzés során fontos vizsgálni az új egészségügyi szolgáltatás, gyógyító-megelőző eljárás finanszírozási módjának (feltételeinek) hatását a méltányosságra az egészségügyben (pl. a hozzáférési esélyegyenlőség, egyenlőtlenségek az egészségügyi szolgáltatások igénybevételében, vagy az egészségi állapotban). Érdemes rámutatni arra, ha a gyógyító-megelőző ellátás költség-hatékonysága jelentősen eltér az átlagostól egyes meghatározott társadalmi-gazdasági csoport (betegcsoport), vagy régiók esetében. Meg kell említeni azt is, amennyiben az adott betegcsoport egyben hátrányos helyzetű társadalmi csoport is.

Míndemellett javasolt bemutatni a gazdasági elemzés által implicite, vagy explicite használt etikai megfontolásokat (pl. méltányossági súlyok alkalmazása).

#### **10. Irányelv: Következtetések kifejtése**

Az elemzés következtetéseit röviden összegezni kell; a levont következtetéseknek összhangban kell állnia a tanulmányban ismertetett célokkal és eredményekkel.

#### **11. Irányelv: Az érdekviszonyok explicit feltüntetése**

11.1. A költség-hatékonysági tanulmány elkészítésének szponzorát a tanulmány végén fel kell tüntetni.

11.2. A tanulmány készítőinek munkaviszonyát a tanulmányban egyértelműen fel kell tüntetni.

11.3. Jelezni kell, ha a szerzők az elemzésben szereplő gyógyító-megelőző ellátások (technológiák) gyártóitól vagy azok versenytársaitól pénzbeli vagy természetbeni jelentős juttatásban részesültek.

Magyarázat:

A döntés-előkészítési folyamat átláthatóságának biztosítása érdekében fontos, hogy az egészség-gazdaságtani elemzések szerzői és mindazok, akik az alaptanulmányból közleményeket írnak, tüntessék fel a tanulmány szponzorát, illetve azt, ha az érintett gyógyító-megelőző eljárások gyártóitól vagy azok versenytársaitól pénzbeli vagy természetbeni juttatásban részesültek.

Míndenképpen fontos annak biztosítása, hogy a tanulmányok szerzői jogosultak legyenek az általuk legjobbnak tartott módszertan megválasztására, valamint a tanulmányok közlésére az általuk megválasztott szaklapban.

#### **12. Irányelv: A költség-hatékonysági tanulmány javasolt felépítése**

A költség-hatékonysági tanulmánynak az alábbi javasolt struktúrát célszerű követnie. A címszavak mellett fel vannak tüntetve a vonatkozó követendő irányelvek.

*Cím*

*Összefoglalás*

Az összefoglalás tipikusan tartalmazza az elemzésben összehasonlított eljárások megnevezését, az általuk elérhető egészség javulásra és a költségekre vonatkozó legfőbb eredményeket, a költség-hatékonysági eredményeket, valamint a rövid következtetést. Az összefoglalás nem tartalmazza a finanszírozásra vonatkozó igények kifejtését.

*Az egészségügyi szolgáltatáshékonyság bemutatása* (1. irányelv csoport)

*Az összehasonlításra kerülő gyógyító-megelőző eljárások bemutatása* (1. irányelv csoport)

E címszó alatt kell megnevezni az elemzésben vizsgált eljárást, az érintett betegcsoportokat, valamint azt a pontos indikációt, amelyre az elemzés vonatkozik.

*Jelenleg alkalmazott terápia és a komparátorok megnevezése* (1. irányelv csoport)

*Az egészség javulásra vonatkozó klinikai eredmények bemutatása* (4. irányelv csoport)

*A részletes költség-hatékonysági elemzés* (2-8. irányelv csoportok)

Az elemzés típusa (3.2. irányelv)

Az elemzés nézőpontja (2. irányelv)

Az elemzés által lefedett időhossz (6.1. irányelv)

A költség-hatékonysági elemzésben használt végső egészség javulásra vonatkozó adatok (4. irányelv csoport)

Költségelemzés (5. és 6.2. irányelv)

Modellezés (4.3. irányelv)

Diszkontálás (6.3. irányelv)

Végső költség-hatékonysági arányszámok (7. irányelv csoport)

Érzékenységi elemzések (8.1. irányelv)

Alcsoportelemzés (8.2. irányelv)

Más hasonló témájú vizsgálatok eredményei (8.3. irányelv)

***A vizsgált eljárás bevezetésének hatásai az egészségügyi kiadásokra, illetve a méltányosságra***

Egészségbiztosítás költségvetésére kifejtett hatás (9.1. irányelv)

Hatás az egészségügyi ellátásra, szolgáltatásokra (9.2. irányelv)

Hatékony alkalmazás feltételei, illetve a bevezetés költségvonzata. (9.3. irányelv)

Hatása a méltányosságra (9.4. irányelv)

***Következtetések*** (10. irányelv)

***Az érdekviszonyok explicit feltüntetése*** (11. irányelv)

***Hivatkozások***

***Mellékletek***

**Az irányelv érvényessége:** 2003. december 31.

Az irányelvet két évente az Egészségügyi Minisztérium felülvizsgálja.

**A szakmai egyeztetésben részt vevő intézmények**

Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Szakmai Kollégium

Ápolási Szakmai Kollégium

Belgyógyászati Szakmai Kollégium

Csecsemő és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium

Department for International Development, UK

Egészségügyi Gazdasági Vezetők Egyesülete

Egészségügyi Tudományos Tanács Gyógyszeralkalmazási Bizottság

Foglalkozás-Orvostani szakmai Kollégium

Fog- és Szájsebészeti Szakmai Kollégium

Gyógyászati Segédeszközgyártók Egyesülete

GYOGYINFOK

Infektológiai Szakmai Kollégium

Innovatív Gyógyszergyártók Egyesülete

Kardiológiai Szakmai Kollégium

Klinikai Pszichológiai szakmai Kollégium

Magyar Ápolási Egyesülete

Magyar Gyógyszergyártók Szövetsége

Magyar Kórházzövetség

Magyar Orvosi Kamara

Medicina 2000 Poliklinikai és Szakorvosi Szövetség

Misszió Egészségügyi Központ

Országos Dietetikai Intézet

Országos Fül-Orr-Gégészeti Intézet

Országos Genetikai és Gyermek-fejlődéstani Intézet

Országos Gyógyszerészeti Intézet

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet

Országos Egészségbiztosítási Pénztár

Országos Egészségfejlesztési Központ

Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet

Országos Mentőszolgálat

Országos Onkológiai Intézet

Országos Orvosi Rehabilitációs Intézet

Országos Patológiai Intézet

Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet

Ortopéd Szakmai Kollégium

Országos Mikrobiológiai Szakmai Kollégium

Pathológus Szakmai Kollégium

Pénzügyminisztérium

Pszichiátriai Szakmai Kollégium

Sportegészségügyi Szakmai Kollégium

Szemészeti Szakmai Kollégium

Szociális és Családügyi Minisztérium

## **A legfontosabb szakkifejezések értelmező szótára**

### **Alcsoportelemzés (Subgroup analysis)**

A klinikai vizsgálatok eredményének további elemzése az amikor egyes megadott tulajdonságok alapján az eredetileg kiválasztott csoportokat tovább bontják és statisztikailag elemzik a képzett alcsoportok közötti különbségeket.

### **Általános életminőség kérdőív (generic quality of life questionnaire)**

Olyan kérdőív, amely az életminőséget leginkább befolyásoló dimenziókra kérdez rá. Előnye, hogy többféle betegcsoport életminőségének mérésére és összehasonlítására is egyaránt használható, hátránya, hogy kevésbé érzékeny egyes betegségeknek az életminőségre gyakorolt speciális hatásaira.

### **Általánosíthatóság (generalisability)**

Az egészség-gazdaságtani elemzések, kutatási eredmények, vagy rendszerezett irodalmi áttekintések eredményeinek felhasználhatósága a vizsgálati körülményektől eltérő helyzetben, például a rutin gyakorlat során vagy más egészségügyi rendszerben,

### **Átlagos költség (average cost)**

Egy kezelés vagy program összköltsége osztva a ténylegesen nyújtott kezelési egységek mennyiségével.

### **Betegségköltség (vagy betegségteher)-elemzés (cost (burden) - of - illness analysis)**

Olyan elemzés, amely azonosítja és értékeli egyes betegségek, vagy rizikófaktorok (pl. a dohányzás vagy alkoholfogyasztás) közvetlen és esetenként közvetett költségeit.

### **Betegségspecifikus életminőség kérdőív (Diseasespecific quality of life questionnaire)**

Életminőség kérdőív, amely olyan életminőségi dimenziókra kérdez rá, amelyekre egy speciális betegség, illetve annak kezelése nagymértékben kihat. Előnye, hogy pontosabban képes tükrözni egy speciális betegségnek az életminőségre való hatását, hátránya, hogy nem lehet vele többféle betegcsoport életminőségét mérni és összehasonlítani.

### **Diszkontálás (Discounting)**

Az az eljárás, amikor a jövőben esedékes kiadásokat és eredményeket (pl. egészség-nyereségeket) a mai értékre konvertáljuk át. Az ehhez használt százalék a diszkontláb. Az egészség-politika számára fontos a jövőbeni kiadások és hasznok átkonvertálása mai forintértékre, mert a ma rendelkezésre álló pénzt többre értékeljük, mint a jövőben rendelkezésre állót (időpreferencia), illetve a jelenbeni tőkét befektetve a jövőben annak hozamaival együtt használhatjuk fel.

### **Egészséghez kapcsolódó életminőség [Health-related quality of life (HR QOL)]**

Az emberek életét leginkább befolyásoló, olyan dimenziók mentén számolt életminőség mérték, amelyekre nagy valószínűséggel kihat az egyén egészségi állapota.

### **Egészségnyereség (health gain)**

Egy adott egyén, vagy a lakosság egészségi állapotának a javulása, vagyis a várható élettartam meghosszabbodása, a rokkantság mértékének, vagy a tünetek súlyosságának mérséklődése és/vagy az életminőség javulása.

### **Egészséghez kapcsolódó életminőség hasznossági mérték [Utility measure of health - related quality of life (HR QOL)]**

Az egészség-gazdaságtanban a hasznosság általában a testi - lelki jólét, illetve az elégedettség megfelelője. Ha valaki az életminőség kérdőívben egy megadott dimenzió (pl. boldogság) esetében az 1-est jelöli meg, az azt jelenti, hogy a boldogság meglétét alapvetően előnyben részesíti a boldogság hiányával szemben.

A hasznosságot mérő életminőség kérdőív olyan mérési módszer, amely az életminőség kérdőív által leírt egyes állapotok (pl. fájdalom, mozgáskorlátozottság, hangulatzavar) hasznosságát 0 és 1 közé eső hasznossági indexszel fejezi ki.

### **Egészségügyi szolgáltatászsükséglet (health service needs)**

Mindazoknak az egészség-szükségleteknek az összessége, melyek esetében hatásos (hatékony) gyógyító-megelőző eljárás áll rendelkezésre, és az adott betegcsoportnál az adott gyógyító-megelőző eljárás alkalmazása klinikailag számottevő javulást eredményez.

#### **Elemzési perspektíva, elemzési nézőpont** (Analytic perspective)

Az a nézőpont, amelyből az elemzés készül (pl. a finanszírozó, a szolgáltató, a gyártó, a beteg, a teljes egészségügyi ellátórendszer vagy a társadalom egésze, stb.), és amely alapján határozzuk meg a figyelembe veendő költségek körét.

#### **Életminőség [quality of life (QoL)]**

A beteg jólétének azon fizikai, szociális és emocionális aspektusai, amelyek az egyén számára fontosak, vagy relevánsak.

#### **Életminőséggel súlyozott életek (quality adjusted life years, QALYs)**

Az egészségi állapot javulásának a költséghasznosság elemzésben (CUA) általánosan használt hasznossági mértékegysége, amely kombinálja (összeszorozza) az élettartam és az életminőség javulásában testet öltő nyereséget. A QALY értékek grafikusan is szemléltethetők, mégpedig az élethossz során alakuló életminőség mértékét mutató grafikon alatti terület nagyságával. Megnyert minőségi életeknek, hasznossággal súlyozott megnyert életeknek nevezzük a terápia által elért egészségnyereséget a költséghasznossági elemzésekben.

#### **Eljárás-értékelés (gyógyító-megelőző eljárások értékelése)** (Health Technology Assessment (HTA))

A gyógyító-megelőző eljárások (egészségügyi technológiák) értékelése az egyes eljárások alkalmazásának, illetve támogatásának a rövid és hosszú távú következményeit elemzi. Az eljárás-értékelés egy rendszerezett módszertan szerint készül, és kiterjed az adott eljárás hatásosságára, költség-hatékonyságára, alkalmazásának illetve finanszírozásának etikai, gazdasági és politikai vetületére is. Alapvető célja az egészségügyi döntéshozók (szolgáltatásvásárlók) döntéseinek a segítése.

#### **Érzékenységi elemzés (sensitivity analysis)**

Az érzékenységi vizsgálat célja annak megállapítása, hogy az adatok bizonytalansága ellenére milyen mértékben hagyatkozhatunk az egészség-gazdaságtani elemzés eredményére. Más szavakkal annak vizsgálata, hogy egy elemzésben a bizonytalan értékű változók adott tartományon belüli elmozdulása hogyan hat az elemzés végeredményére. Megkülönböztetünk egy-változós, két-változós illetve többváltozós érzékenységi vizsgálatot. Az utóbbi esetében több független változó értékét változtatjuk egyidejűleg, hogy a számításunk megbízhatóságát ellenőrizzük.

#### **Gyógyító-megelőző eljárás** (Health technology)

Mindazon eljárások, amelyeket a gyógyítás, a megelőzés valamint az egészségfejlesztés során alkalmazunk. Így például a gyógyszerek, a gyógyászati segédeszközök, az oltások, a vizsgáló módszerek (kémiai laboratóriumi eljárások vagy szövetten), a műtéti beavatkozások vagy a pszichoterápia.

#### **Haszonáldozati költség** (opportunity cost)

Források valamely célra történő felhasználásának költsége, a lehetséges "második legjobb" alternatív felhasználás értéke alapján. Szokták még feláldozott költség, alternatív lehetőség költségként is emlegetni.

#### **Hasznossági skála** (utility scale)

A hasznosság mérésére szolgáló skála, amelyen az egészségügyi eredmény (kimenetel) hasznosságát pontszám (index) fejezi ki. A két végpont a teljes egészség állapota=1, illetve a halál=0.

#### **Kontrollált körülmények közötti hatásosság** (Efficacy)

Egy gyógyító-megelőző eljárásnak (pl. gyógyszernek) ellenőrzött, szigorúan kontrollált (ideális) klinikai körülmények között, előre megadott szempontok alapján kiválasztott (megszűrt) betegpopulációra gyakorolt terápiás hatása (eredménye). Általában eltér a valós (mindennapi) körülmények között kezelt betegpopuláció esetében tapasztalható terápiás hatástól (klinikai eredménytől).

#### **Hatásosság, eredményesség** (Effectiveness)

Egy gyógyító-megelőző eljárásnak (pl. gyógyszernek) a mindennapos rutin gyakorlat során kezelt betegpopulációra gyakorolt terápiás hatása (eredménye). Más szavakkal egy gyógyító megelőző eljárás hatásossága (eredményessége) azt fejezi ki, hogy az eljárás a rutin gyakorlat során milyen mértékben képes elérni a kívánt (elvárt) terápiás hatást. Általában eltér az ellenőrzött (ideális) klinikai körülmények között mért hatásosságtól, például a betegek gyatra együttműködése vagy más gyógyszerekkel való interakciók miatt.

#### **Hatékonyosság** (Efficiency)

A közgazdaságtanban a hatékonyság olyan állapot, amelyben az erőforrásokat (eszközöket) úgy használják fel, hogy a lehető legtöbb eredményt érik el. A hatékonyság a közgazdaságtanban minden esetben a felhasznált erőforrások és az elért eredmények közötti kapcsolatot jellemzi.

Az egészség-gazdaságtani irodalomban megkülönböztetnek technikai és allokációs hatékonyságot. A technikai vagy termelési hatékonyságról akkor beszélünk, ha a rendelkezésre álló forrásból a legtöbb egészség-nyereséget (a maximumot) hozzuk ki egy adott egészségügyi probléma esetében. Allokációs vagy elosztási hatékonyságról pedig akkor beszélünk, ha a rendelkezésre álló forrásokból egy adott populáció számára a legtöbb egészségnyereséget vásároljuk meg (olyan arányát a különböző gyógyító-megelőző eljárásoknak, amellyel összességében a legtöbb egészségnyereséget lehet elérni). Ennek egy változata a Pareto hatékonyság, amikor nem lehet a forrásokat úgy újraosztani (másként felhasználni), hogy legalább egy ember jobban járna anélkül, hogy mások rosszabb helyzetbe kerüljenek (egyes szerzők a Pareto hatékonyságot, mint az allokációs hatékonyság szinonimáját használják).

A költség-hatékonyság (cost-effectiveness) fogalmát jellemzően alternatív technológiák összehasonlításánál használják, amikor a ráfordításokat költségekben (nem naturáliákban) mérik és vetik össze az elérhető eredménnyel (egészségnyereséggel).

#### **Inkrementális (vagy növekményi) költség-hatékonysági ráta (incremental cost-effectiveness ratio)**

A források azon pótlólagos, vagy plusz egységét fejezi ki, ami ahhoz szükséges, hogy egy pótlólagos vagy további egységnyi egészségnyereséget érjünk el. Az inkrementális költség-hatékonysági arányszámot úgy kapjuk, hogy a két gyógyító-megelőző eljárás költség-különbségét osztjuk a két eljárás által elérhető egészségnyereség különbségével.

#### **Inkrementális (vagy növekményi) költség (incremental cost)**

Egy program (kezelés) költsége és az összehasonlítási alapul szolgáló, alternatív program (kezelés) költsége közötti különbség.

#### **Költség/nyert QALY (Cost/QALY gained)**

A költség-hasznosság (cost-utility) elemzésben használt költség per eredmény arányszám, amely megmutatja, hogy egy minőségi életév (QALY) mekkora költség árán nyerhető, és amely segítségével összehasonlítható különféle egészségügyi beavatkozások, programok költség-hasznossága.

#### **Költséghaszon elemzés [Cost-benefit analysis (CBA)]**

Az egészség-gazdaságtani elemzés azon formája, mely az összehasonlított gyógyító-megelőző eljárások költségeit és a klinikai eredményét is pénzegységekben méri. Így az egyes gyógyító-megelőző eljárások és nem egészségügyi programok is összehasonlíthatók, pl. a költséghaszon arányszámok, vagy a nettó jelenérték segítségével.

#### **Költség-hatékonysági elemzés [Cost-effectiveness analysis (CEA)]**

Olyan elemzés, amely összehasonlítja az azonos célú gyógyszereket vagy egészségügyi programok eredményességét és költségeit. Az eredményességet ún. természetes egységekben (pl. vérnyomáscsökkentés, meghosszabbított életevek) méri.

#### **Költség-hatékonysági ráta (Cost-effectiveness ratio)**

Egy program összköltsége osztva az egészségügyi eredménnyel (pl. a megnyert életevek költsége). A költség-hatékonysági elemzésben használják, az egészségügyi programok közti választás segítéséhez.

#### **Költség-minimalizálási elemzés [Cost-minimisation analysis (CMA)]**

Olyan elemzés, amelynek segítségével azonosítható a feltételezhetően, vagy ténylegesen azonos klinikai eredménnyel járó egészségügyi programok közül a legolcsóbb.

#### **Költség-hasznosság elemzés [Cost-utility analysis (CUA)]**

Olyan elemzés, amely hasznossággal súlyozott életevekben (QALY-ban) méri az egészségügyi szolgáltatás hasznát. A költség-hasznosság elemzés segítségével a különböző gyógyító-megelőző eljárások (pl. rákszűrés és szív transzplantáció) is összehasonlíthatók egymással, azok (inkrementális) költség per hasznosság mértéke alapján.

#### **Köztes eredmény (Surrogate outcome)**

Egy gyógyító beavatkozásnak egy olyan közvetlen (rövidtávon jelentkező) eredménye, amely könnyen mérhető (pl. vérnyomás csökkenése), és amely hatással van a beavatkozással elérni kívánt végső eredményre (pl. mortalitás csökkenése). Más szavakkal, egy olyan eredmény, aminek csak közvetett gyakorlati (klinikai) jelentősége van (pl. egy laboratóriumi érték) de azt feltételezzük, hogy valamilyen módon tükrözi az elérni kívánt végeredményt (pl. a várható élettartam növekedését, vagy az életminőség javulását). Gyakran használják a köztes eredményeket, ha a klinikai vizsgálat megfigyelési időszaka túlságosan hosszú lenne (évtizedek).

#### **Megfoghatatlan költség, eszmei költség (intangible cost)**

Betegség vagy orvosi kezelés következtében fellépő fájdalom, vagy szenvedés költsége. Fontos tudni, hogy ez a „költség” fogalom egyre inkább kezd elveszteni jelentőségét, aminek két oka van: egyrészt a

fájdalom, a szenvedés mértékét az életminőség-mérés magában foglalja, vagyis egyáltalán nem a költségekről van szó, hanem az egészségi állapot súlyosságáról, másrészt az életminőség-mérési módszerek lényege éppen az, hogy megpróbálják számszerűsíteni ezeket az értékeket, vagyis már nem nevezhetők mérhetetleneknek sem.

**Marginális költség** (marginal cost)

Egy egységnyi többlet (plusz) termék vagy szolgáltatás nyújtásával járó többletköltség.

**Modellezés** (modelling)

Az egészség-gazdaságtani számítások során számos alkalommal azzal a problémával találkozunk, hogy (pl. a rutin klinikai gyakorlatnak megfelelő) adatok (információk) nem állnak rendelkezésre. Ebből adódóan egy döntéshozatali és számítási modell segítségével kell a klinikai vizsgálatok eredményét szimulálni. Ebben az esetben a modellezés lehet a legjobb becslési technika. Az egyes alternatívák valószínűségi adatait, esetleg költségeit korábbi vizsgálatokból vagy szakértői becslésekből veszik, és a modell segítségével számolják ki az egyes alternatívák költséghatékonyságát.

A modellezés céljai általában az alábbiak lehetnek:

- A kontrollált körülmények közötti hatásossági eredményekből rutin gyakorlatban elérhető hatásosságra vonatkozó eredmények kivetítése;
- A klinikai vizsgálatokban megfigyelt rövid távú, vagy köztes klinikai eredmények extrapolálása hosszú távú, vagy végső egészség nyereség értékre (pl. vérnyomás csökkenést mortalitási vagy morbiditási eredményekre);
- Egy komplex beavatkozás (szolgáltatás) különböző részeire vonatkozó, más-más forrásból származó eredmények integrálása;
- Két vagy több gyógyító-megelőző eljárás összehasonlítása, ha például ilyen összehasonlító randomizált vizsgálat, vagy rendszerezett irodalmi áttekintés nem áll rendelkezésre.

**Number needed to treat (NNT) = egy pozitív változás bekövetkeztéhez minimálisan kezelni szükséges betegek száma**

Az NNT érték azt fejezi ki, hogy hány beteget kell kezelni egy meghatározott ideig ahhoz, hogy egy bizonyos nem kívánatos eseményt elkerülhessünk (pl. halálesetet, szövődményt, stb.) vagy egy betegnél a kedvező hatást elérjük (például a fejfájás megszűnését). A kezelendők száma természetesen nem mondja meg, hogy a kezelték közül ki lesz az az egy, aki elkerüli a nem kívánt eseményt (pl. szívinfarktus). Az NNT sokkal pontosabban fejezi ki a klinikailag szignifikáns változás mértékét, mint a relatív kockázat csökkenés (RRR). Az NNT érték az abszolút rizikó (kockázat) csökkenés (ARR) reciproka.

**Number needed to harm (NNH) = egy nem kívánt esemény (pl. mellékhatás) bekövetkeztéhez minimálisan kezelni szükséges betegek száma**

Az NNH érték azt fejezi ki, hogy hány beteget kell kezelni egy meghatározott ideig ahhoz, hogy egy bizonyos nem kívánatos esemény bekövetkezzen (pl. haláleset, szövődmény, stb.). A kezelendők száma természetesen nem mondja meg, hogy a kezelték közül ki lesz az az egy, aki szenvedni fog a szövődménytől vagy mellékhatástól. Az NNH sokkal pontosabban fejezi ki a klinikailag szignifikáns szövődmények bekövetkeztének valószínűségét, mint a relatív kockázat csökkenés (RRR).

**QALY eredmény táblázat** (QALY league table)

Olyan táblázat, amely összefoglalja, hogy a különböző gyógyító-megelőző eljárások esetében az egységnyi QALY milyen költség árán érhető el.

**Randomizált klinikai vizsgálat** [randomised clinical trial (RCT)]

Olyan kísérleti vizsgálat, amelyben egy egészségügyi beavatkozás biztonságosságának és/vagy hatásosságának vizsgálata során véletlenszerűen két vagy több csoportba, a kísérleti és a kontroll csoportba sorolják a résztvevőket, és összehasonlítják a két csoportban elért eredményeket. A véletlenszerű soroláshoz számos módszert használhatnak, mint például a komputer által generált random számok. Azok a csoportkiválasztási módszerek, amelyek a naptári napokat, a betegek társadalombiztosítási számát, vagy a korlap sorszámát használják, az úgy nevezett kvázi - randomizációk nem annyira megbízhatóak, mint a komputeres random számtáblák.

**Rendszerezett irodalmi áttekintés** (systematic review)

Azokat az irodalmi áttekintéseket hívjuk így, melyek előre meghatározott, igényes tudományos módszertannal dolgozzák fel az összes elérhető irodalmat, hogy elkerüljék az irodalmi áttekintések leggyakoribb hibáit (pl. hogy a publikációs hiba miatt csak a vizsgálatok egy részét dolgozzák fel). A módszeres irodalmazást követően a tudományos közleményeket előre meghatározott feltételek alapján megszűrik, és kvalitatív, vagy kvantitatív (meta-analízis) módszerrel összesítik a különböző vizsgálatok eredményeit. Ilyen rendszerezett irodalmi áttekintések találhatóak a Cochrane adatbázisban is.



### **Társadalmi nézőpont** (societal perspective)

Az egészség-gazdaságtani elemzések nézőpontja befolyásolhatja a kapott eredményt, ezért nem mindegy, hogy milyen nézőpontból készül a tanulmány. A társadalmi nézőpont esetén mind a biztosító (szolgáltatásvásárló) mind a lakosság (jóléti társadalom) által viselt költségeket és hasznokat egyaránt figyelembe veszik az elemzés során.

### **Termelékenységi költségek** (productivity cost)

A betegségnek, illetve a betegség gyógyításának a betegek, illetve hozzátartozóiknak a munkaerő piacon való részvételére gyakorolt hatásának pénzben történő kifejezése (pl. a munkából való hiányzás vagy a produktivitásban történő változás költsége). A terminológia az angolban is sokat változott az elmúlt időszakban, így az indirekt, vagyis közvetett költségeknek más értelmezésével is találkozhatunk.

### **Tudományos bizonyítékokon alapuló orvoslás** (evidence-based medicine)

A gyógyító tevékenységnek az a módja, amely a döntéseket a legújabb, megbízható tudományos eredményekre, az évek alatt megszerzett klinikai tapasztalatra és a betegek preferenciáira építi. Olyan gyógyításhoz, illetve döntéshozatalhoz használt irányzat, amely során a rendelkezésre álló legjobb tudományos bizonyítékok gyűjtése és értékelése alapján döntenek az egyes terápiák, illetve az egészségügyi programok gyakorlati alkalmazásáról.

### **Tudományos eredmények és ajánlások rangsora** (levels of evidence)

A tudományos eredmények rangsora (hierarchiája) azok bizonyító erején, vagyis mérési megbízhatóságán alapul. Ennek alapján dolgozta ki a bizonyítékokon alapuló orvoslás a tudományos eredmények és szakmai ajánlások hierarchiáját.

*A legmegbízhatóbb tudományos eredménynek a homogén randomizált vizsgálatok összesítéséből készült rendszerezett irodalmi áttekintéseket (systematic reviews) vagy meta - analíziseket tartják. Ezt követik a randomizált vizsgálatok, a kontrollcsoportos vizsgálatok, a nem kísérletes vizsgálatok, és a sor legvégén a jól dokumentált szakértői ajánlás vagy a konszenzuson alapuló javaslat áll. A tudományos eredmények hierarchiájára épül az ajánlások hierarchiája is. Részletesen az alábbi két táblázat tartalmazza.*

**A tudományos eredmények és vélemények hierarchiája a SIGN ajánlásának felhasználásával készült.** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) A guideline developers' handbook Section 6: Forming guideline recommendations. SIGN 50.)

- I. a Az eredmények randomizált, kontrollált vizsgálatok igen jó minőségű rendszerezett irodalmi áttekintéséből vagy meta-analíziséből vagy randomizált kontrollált vizsgálatokból származnak, melyekben a szisztematikus hiba (bias) valószínűsége elhanyagolható.
- I. b Az eredmények/következtetések jó minőségű rendszerezett irodalmi áttekintéséből vagy meta-analíziséből vagy randomizált kontrollált vizsgálatokból származnak, melyekben a szisztematikus hiba (bias) valószínűsége kicsi.
- I. c Az eredmények meta-analíziséből, rendszerezett áttekintésből, vagy randomizált vizsgálatból származnak, ahol nagy valószínűséggel valamilyen szisztematikus hiba (bias) fordulhatott elő.
- II. a Az eredmények kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatok igen jó minőségű rendszerezett irodalmi áttekintéséből vagy meta-analíziséből vagy olyan kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, ahol a szisztematikus hiba, a zavaró hatás vagy a véletlen szerepe elhanyagolható, és igen nagy a valószínűsége az ok-okozati összefüggésnek.
- II. b Az eredmények jól tervezett és kivitelezett kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, ahol a szisztematikus hiba, a zavaró hatás vagy a véletlen szerepe kicsi, és az ok - okozati összefüggésnek valószínűsége közepes erősségű.
- II. c Az eredmények olyan kohorsz- és eset-kontroll vizsgálatból származnak, ahol nagy valószínűséggel valamilyen szisztematikus hiba, a zavaró hatás fordulhatott elő, vagy a véletlen szerepe jelentős, és nagy az esély arra, hogy ok-okozati összefüggés nem áll fenn.
- III. Az eredmények jól tervezett, de nem kísérleti vizsgálatból származnak, mint pl. az esettanulmányok, stb.
- IV. A szakmai vélemény. A várható (becsült) eredmények szakmai kollégium, vagy kutatócsoport véleményén, vagy a szakterület vezető egyéniségének a véleményén alapulnak

### **Az ajánlások hierarchiája**

A tudományos eredmények bizonyító erejének megfelelően kialakított hierarchia a diagnosztikus és a terápiás útmutatókban szereplő ajánlások megbízhatóságára, illetve tudományos alátámasztottságára vonatkozóan a SIGN ajánlása alapján. (Fontos azonban megjegyezni, hogy ma számos ilyen hierarchia

létezik, egyesek csak három, míg mások négy vagy ennél jóval több lépcsőből álló rangsort állítanak fel. Ebben az ajánlásban az Egyesült Királyságban legelterjedtebb ajánlást mutatjuk be).

Ha valaki diagnosztikus és terápiás útmutatót készít, fontos, hogy az ajánlások mellett feltüntesse azok megbízhatóságát, és azt is, hogy az általa használt beosztás a tudományos közleményeket hogyan sorolta be.)

**Az ajánlások hierarchiája a SIGN irányelv felhasználásával készült.** (Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) A guideline developers' handbook Section 6: Forming guideline recommendations. SIGN 50.)

- A Az ajánlás legalább egy meta-analízis, rendszerezett irodalmi áttekintés vagy legalább egy jól tervezett, jól kivitelezett randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat eredményén alapul (I. a.), és az eredmények közvetlenül alkalmazhatók a célpopulációra (betegcsoportra), vagy az ajánlás meta-analízis, rendszerezett irodalmi áttekintés vagy legalább egy jól tervezett, jól kivitelezett randomizált, kontroll-csoportos vizsgálat (I. b.) eredményén alapul, és az eredmények konzisztensek, és közvetlenül alkalmazhatók a célpopulációra (betegcsoportra).
- B Az ajánlás kohorsz- vagy esetkontroll vizsgálatok igen jó minőségű rendszerezett irodalmi áttekintéseinek vagy meta-analíziseinek vagy kohorsz, illetve esetkontroll vizsgálatok (II. a) eredményén alapul, ahol az eredmények konzisztensek, és közvetlenül alkalmazhatók a célpopulációra (betegcsoportra) vagy az ajánlás jó minőségű meta-analízis, rendszerezett irodalmi áttekintés vagy legalább egy jól tervezett, jól kivitelezett randomizált, kontrollcsoportos vizsgálat (I. a. vagy I. b.) eredményének extrapolálásán alapul.
- C Az ajánlás jól tervezett és kivitelezett kohorsz- vagy eset-kontroll vizsgálatok (II. b) eredményén alapulnak, és az eredmények konzisztensek, és közvetlenül alkalmazhatók a célpopulációra (betegcsoportra) vagy az ajánlás kohorsz- vagy esetkontroll vizsgálatok igen jó minőségű rendszerezett irodalmi áttekintésének vagy meta-analízisének vagy kohorsz, illetve esetkontroll vizsgálatok (II. a) eredményének extrapolálásán alapul
- D Az ajánlások jól tervezett, de nem kísérleti tanulmány eredményén (III) alapulnak, vagy az ajánlás szakértői véleményen (IV) alapul. A vélemény jól dokumentált formában rendelkezésre áll, és bizonyítottan nem lehetséges fel a szakirodalomban a kérdésre vonatkozó jól tervezett és kivitelezett kutatási eredmény vagy az ajánlás jól tervezett és kivitelezett kohorsz- vagy esetkontroll vizsgálatok (II. b) eredményének extrapolálásán alapul.

#### **Felhasznált irodalom**

Academy for Health Services Research and Health Policy (2000) Glossary. Washington, D.C.

Australia Commonwealth Department of Health, Housing and Community Services (1995) Guidelines for the pharmaceutical industry on preparation of submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Canberra: Commonwealth Department. Australia

Belgian Society for Pharmacoepidemiology (BESPE) (1995) A Proposal for methodological guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals.

Bundesamt für Sozialversicherung (1995) Swiss Manual for the standardisation of clinical and economic evaluation of medical technology (second draft).

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA) (1997) Guidelines for economic evaluation of pharmaceuticals: 2nd ed. CCOHTA Ottawa: Canada.

Cassens BJ (1992) preventive medicine and public health. 2nd edition. National Medical series for independent study. Harwal. USA

CDHHCS (1993) Background document on the use of economic analysis as a basis for inclusion of pharmaceutical products on the Pharmaceutical Benefit Scheme, Australian Government Publishing Service, Australia.

Central Statistical Office (2000) Annual Statistical Yearbook. Budapest, Hungary

Centre for Evidence Based Medicine (2001) University of Toronto, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada.  
<http://www.library.utoronto.ca/medicine/ebm/glossary/indear.htm>

Centre for Evidence Based Medicine Glossary (2001) CEBM, Oxford, UK.

<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/glossary.html>

Centre for Evidence Based Medicine Glossary (2001) CEBM, Oxford, UK.

<http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/glossary.html>

Collège des Economistes de la Santé. (1997) Guidelines and recommendations for French pharmaco-economic studies. Paris, France.

Danish Ministry of Health (1995) Sundhedsøkonomiske evalueringer af lægemidler (Draft). Denmark

Department of Health and Aged Care (2000) Interim Document to accompany the Guidelines for the Pharmaceutical Industry on Preparation of Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Australia.

- Drummond ME, O'Brein B, Stoddard GL, Torrance GW (1999) Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Press, UK.
- Drummond ME, O'Brein B, Stoddard GL, Torrance GW (1999) Methods for the economic evaluation of health care programmes. Second edition. Oxford Medical Press, UK.
- Dutch Ministry of Public Health, Welfare and Sport. Pharmacoeconomic guidelines. 1998. (Draft)
- Earl - Slater, A (1999) Dictionary of health economics. Radcliff Medical Press. UK.
- Eddy DM (1992) A Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Policies. The explicit approach. American College of Physicians.
- FDA Draft guidelines. Principles for review of pharmacoeconomic promotion. March 1995.
- Food and drug administration (FDA) (1995) Draft guidelines. Principles for review of pharmacoeconomic promotion. Washington DC, USA.
- Garattini L, Grilli R, Scopelliti D, Mantovani L (1995) A proposal for Italian guidelines in pharmacoeconomics. *Pharmacoeconomics* 7 (1):1-6.
- Geyman JP, Deyo RA, Ramsey SD (2000) Evidencebased clinical practice. Concept and approaches. Butterworth-Heinemann.
- Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC (1996) Cost-effectiveness in Health and Medicien. Oxford University Press, New York, USA.
- Graf vd Shulenberg J-M, et al. (1995) Hannover guidelines for economic evaluation of health services (original title: Hannover Guidelines für die ökonomische Evaluation von Gesundheitsgütern und -dienstleistungen). Institut für Versicherungsbetriebslehre, Diskussionspapier Nr. 10, January 1995. *Die Pharmazeutische Industrie* 57:265-268, No. 4.
- Information Centre for Health Care, Szekszárd, Hungary [www.gyogyinfok.hu](http://www.gyogyinfok.hu)
- Irish Health Technology Assessment Guidelines. Draft Version 2. National Centre for Pharmacoeconomics in Ireland
- ISPOR Lexicon (1998) Edited by C Pashos, E Klein, L Wanke. International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research. USA.
- Koopmanschap MA and Rutten FFH (1997) A practical guide for calculating indirect costs of disease. *PharmacoEconomics* 10: 460-466.
- Langlely P C (1999) Formulary Guidelines for Blue Cross and Blue Shield of Colorado and Nevada. *Pharmacoeconomics* 16 (3): 211-224.
- Liljas B. (1998) How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics* 13 (1)
- Maynard A (1991) Developing the health care market. *The Economic Journal* 101:1277-86
- Methodological guideline for measurement of resourceconsumption to update of reimbursement parameters of health services 2000 Code Up-dating Working Committee Ministry of Health
- Ministry of Health (2000) Price information in the healthcare sector. Price Information Bulletin. Budapest, Hungary
- Ministry of Social Affairs and Health. (1999) Guidelines for preparation of an account of Health-economic aspects. Finland
- Mogyorosy, Zs (2001) Evidence based medicine - the new paradigm for the XXI. century. Anno 2000. *Orvostudomány Magyarországon*. Springer. Budapest. pp 101-112
- National Institute for Clinical Excellence (NICE) (2001) Technical guidance for manufacturers and sponsors on making a submission to a technology appraisal. UK. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))
- NHS Centre for Review and Dissemination (1996) Making cost-effectiveness information accessible: the NHS economic evaluation database, CRD Report 6. University of York, UK
- NHS Centre for Review and Dissemination (2001) Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness CRD's Guidance for those Carrying Out or Commissioning Reviews. CRD Report Number 4 (2nd Edition) University of York, UK
- NICE (2001) Technical guidance for manufacturers and sponsors on making a submission to a technology appraisal. March 2001. ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk))
- Norwegian Medicines Control Authority (1998) Forslag til Norske retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser i forbindelse med soknad om refusjon på blåresept. Oslo.
- Nuijten MJC, Pronk M, Brorens MJA (1998) Reporting format for economic evaluation. Part II: focus on modelling studies. *Pharmacoeconomics* 14 (3): 259-268
- OECD (2000) OECD Health Data. Comparative analysis of 29 countries. CREDES. OECD.
- Ontario Ministry of Health (1994) Ontario guidelines for economic analysis of pharmaceutical products: Ontario Ministry of Health. Toronto, Canada
- Partnership for health reform project (2000) Glossary of health reform terms for translators. Bethesda, MD Abt Assoc. Inc.
- Pearce DW (1993) A modern közgazdaságtan ismerettára. Közgazdasági és Jogi Kiadó. Budapest.

- PHARMAC (1999) A Prescription for Pharmacoeconomic Analysis. Version 1. New Zealand. (<http://www.health.gov.au/pbs/pubs/pharmac/interim/section2.htm#section2>)
- PhRMA (1995) Task Force on the Economic Evaluation of Pharmaceuticals. Methodological and conduct principles for Pharmacoeconomic Research. Washington, DC: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America.
- Po ALW (1998) Dictionary of Evidence Based Medicine. Radcliff medical Press. UK
- Po ALW (1998) Dictionary of Evidence Based Medicine. Radcliff medical Press. UK
- Polgar S, Thomas SA (1995) Introduction to research in the health sciences. 3<sup>rd</sup> edition. Churchill Livingstone. Australia.
- Rittenhouse B (1996) Uses of models in economic evaluations of medicines and other health technologies. Office of Health Economics, BSC Print Ltd, London, UK.
- Roberts JL (1998) Terminology. A glossary of technical term on the economics and finance of health services. World Health Organisation Regional Office Copenhagen.
- Rovira J, Antonanzas F. (1995) Economic analysis of health technologies and programmes. A Spanish proposal for methodological standardisation. *PharmacoEconomics* 8(3):245-252.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2000) Grading system for recommendations in Evidence - Based Clinical Guidelines. Report of a review of the system for grading recommendations in SIGN guidelines
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2001) A guideline developers' handbook Section 6: Forming guideline recommendations. SIGN 50.
- Sheldon T (1996) Problems of using modelling in the economic evaluation of health care. *Health Economics*, 5: 1-11.
- Siegel JE, Torrance GW, Russel LB, et al (1997) Guidelines for pharmacoeconomic studies. Recommendations from the Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 11: 159-168.
- Siegel JE, Weinstein MC, Torrance GW (1994) Reporting cost-effectiveness studies and results. In *Costeffectiveness in health and medicine*. Ed. M Drummond. Oxford University Press pp 276-303
- Szende A, Pallos G (2000) Comparison of international methodological guidelines on conducting cost-effectiveness studies (in Hungarian), *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 38, 5, 469-482
- Task Force on principles for economic analysis of health care technology. Economic analysis of health care technology. A report on principles. *Ann Intern Med*. 1995;122:61-70.
- Texas State Medicaid Department (2000) Medicaid Glossary, Texas Health and Human Services Commission [www.hhsc.state.tx.us/med/glossary.htm](http://www.hhsc.state.tx.us/med/glossary.htm)
- The Cochrane Collaboration Handbook, version 3.0.2 (1997) Update Software
- The Portuguese pharmacy and medicines institute (INFARMED) (1998) Orientacoes metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos.
- Trueman P, Drummond M, Hutton J (2001) Developing Guidance for Budget Impact Analysis. *PharmacoEconomics* 19 (6): 609-621.
- University of Washington School of Public Health and Community Medicine (1997) Public Health and Health Care Administration Glossary of Terms. Internet homepage: <http://www.depts.Washington.edu/hsic/resource/glossary.html>
- Vargáné Hajdú Pirooska, Boján Ferenc (1996) Demográfiai és epidemiológiai módszerek a népegészségügyben. *Literatura Medicina* Kiadó. Budapest.
- Vetter N (2000) Clinically effective purchasing. Radcliff Medical Press, UK.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Malet MS, Russel LB, et al. (1996) Recommendation of the panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Consensus statement. *JAMA* 276:15:1523-1528
- Williams A (2000) Measuring quality of life: why and how? (in Hungarian) *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 38, 3, 239-248
- Witter S, Ensor T (1997) An introduction to health economics for Easter European and the former Soviet Union. Wiley. UK.