

A Colitis ulcerosa diagnosztikája és kezelése

„Finanszírozási protokoll háttéranyaga”



Országos Egészségbiztosítási Pénztár
Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztály

Budapest, 2009. augusztus 29.

**Az 13/2009 (IV. 22) EüM rendelet alapján a 14/2009 számú
finanszírozási eljárásrend tervezetet készítette:**

dr. Miheller Pál
Kozma Petra Orsolya
Nádudvari Nóra
Szabó Márta
dr. Berta Gábor
dr. Molnár Márk Péter
dr. Gajdácsi József

**Az 14/2009 számú finanszírozási eljárásrend tervezetet
szerkesztette és jóváhagyta:**

dr. Gajdácsi József Zsolt főosztályvezető
(Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai
Ellenőrzési Főosztály)

TARTALOMJEGYZÉK

I	HÁTTÉR	8
II	BETEGSÉG ISMERTETÉSE	8
III	EPIDEMIOLOGIA (PREVALENCIA, INCIDENCIA)	10
IV	HAZAI SZAKMAI PROTOKOLL ÉS JELENLEGI FINANSZÍROZÁS	11
IV.1	Colitis ulcerosa aktivitása	11
IV.2	Szteroid kezelés fő problémái	11
IV.3	Colitis ulcerosa biológiai kezelése	12
IV.3.1	Indukciós kezelés súlyos, aktív colitis ulcerosában	12
IV.3.2	Fenntartó kezelés colitis ulcerosában	12
IV.3.3	Különleges megfontolások az anti-TNF- α kezeléshez	13
IV.3.3.1	Készítményválasztás és készítményváltás kérdése	13
IV.3.3.2	Dózismódosítás	13
IV.3.3.3	Egyéb megjegyzések	13
IV.4	Szövődmények monitorozása, ellenőrzése	14
IV.4.1	Opportunista infekciók	14
IV.4.2	Malignus betegségek	14
IV.4.3	Neurológiai eltérések	15
IV.4.4	Egyéb mellékhatások	15
V	NEMZETKÖZI AJÁNLÁSOK ÉS SZAKMAI IRÁNYELVEK COLITIS ULCEROSA FENNÁLLÁSA ESETÉN (ECCO 2008 ÉVES JAVASLATA SZERINT)	16
VI	NEMZETKÖZI FINANSZÍROZÁSI GYAKORLAT	18
VI.1	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	18
VII	A KÖLTSÉGVETÉSI KIHATÁSOK ELEMZÉSE	19
VII.1	A területre fordított kiadások 2007-2008	19
VII.2	Biológiai terápiás készítmények érintett autoimmun gyulladásos kórképekben történő alkalmazásának forgalmi adatai	24
VII.2.1	A készítmények finanszírozásának (támogatásának) története	26
VII.2.2	Az elemzés módszertana	27
VII.2.3	Az elemzés eredményei	30
VII.2.4	Készítményenkénti elemzés	34
VII.2.4.1	Enbrel gyógyszerkészítmény	36
VII.2.4.2	Humira gyógyszerkészítmény	37
VII.2.4.3	Remicade gyógyszerkészítmény	39

VII.2.5	Biológiai terápiák elemzett indikációkban készítményenkénti alkalmazásának összefoglalása	41
VII.2.6	Kitekintés a biológiai terápiák indikációnkénti alkalmazásának gyakorlatára	41
VII.3	Colitis ulcerosa biológiai terápiájának társadalombiztosítási támogatásának alakulása	46
VII.4	A colitis ulcerosa terápiás költsége	47
VII.5	Felírási gyakorlat elemzése	52
VII.5.1	Gyulladásos gasztroneterológiai kórképekben alkalmazott biológiai készítmények felírási gyakorlata	52
VIII	FINANSZÍROZÁSI PROTOKOLL ALGORITMUSA	55
VIII.1	A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozási protokollja	55
VIII.1.1	A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozási algoritmus	55
VIII.1.2	A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozásának ellenőrzési kritériumai	56
VIII.1.2.1	Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)	56
VIII.1.2.2	Szakmai ellenőrzési pontok	56
VIII.1.2.3	Indikátorok	57
VIII.1.3	A felnőttkori colitis ulcerosa biológiai terápiájának indikációs pontja	57
VIII.1.4	A felnőttkori colitis ulcerosa biológiai terápiájának indikációs pontjában történő főbb változások részletezve	58
IX	JOGSZABÁLY HARMONIZÁCIÓRA VONATKOZÓ JAVASLATOK	61
X	IRODALOM	62

Ábrák és táblázatok jegyzéke

1. ábra Támogatáskiáramlás és betegszám növekedés indikációnként, negyedéves bontásban.....	31
2. ábra: RA és JIA betegszám-prognózis 2011-ig negyedéves bontásban.....	33
3. ábra: CU, AP, PP, CD, SPA indikációk betegszám-prognózisai 2011-ig negyedéves bontásban.....	34
4. ábra: Támogatáskiáramlás brandenként negyedéves bontásban.....	35
5. ábra: Betegforgalom brandenként negyedéves bontásban.....	35
6. ábra: Az Enbrel piaci részesedése 2009. II. negyedévében	37
7. ábra: A Humira piaci részesedése 2009. II. negyedévében	39
8. ábra: A Remicade piaci részesedése 2009. II. negyedévében	40
9. ábra: Adott félévben TNF- α gátló terápiát kezdő betegek gyógyszerkiváltásainak jellemzői	44
10. ábra: Egy főre eső támogatás és hatóanyag-kiváltás CU indikációban, negyedéves bontásban.....	46
11. ábra A biológiai terápiában részesülők betegszáma colitis ulcerosában	50
12. ábra biológiai terápiában részesülők betegekre eső társadalombiztosítási támogatás alakulása colitis ulcerosában.....	50
13. ábra Egy betegre eső társadalombiztosítási támogatás alakulása	51
14. ábra Biológiai terápiára fordított társadalombiztosítási támogatás alakulása colitis ulcerosában.....	51
1. Táblázat Az elemzésben szereplő autoimmun gyulladásos kórképek és rövidítései	24
2. táblázat: Éves finanszírozási költség-sávok indikáció és brand szerint	25
3. Táblázat Brandek, indikációk és támogatási módszerek	26
4. táblázat: Az új indikációs pontokon megjelenő BNO kódok	28
5. táblázat: A BNO kód szerinti szűrés módszertana	29
6. táblázat: TAJ (disztinkt) megoszlás indikációnként	30
7. táblázat: Realizált támogatáskiáramlás a támogatásvolumen-szerződés tükrében.....	32
8. táblázat: Realizált betegforgalmi adatok az előrejelzések tükrében, aktuális prognózis	32
9. táblázat: Egy főre eső negyedéves realizált és kumulált támogatás indikációnként és brandenként	42
10. táblázat: Brandenkénti terápiahűség különböző indikációkban.....	45

11. Táblázat Az adott indikációkra fordítható maximális támogatási összeg (anti-TNF- α terápia)	47
12. táblázat: Az adott indikációk terápiás költségei betegenként, éves viszonylatban (anti-TNF- α terápia)	48
13. Táblázat Colitis ulcerosa társadalombiztosítási támogatás alakulása (összes biológiai terápia)	49
14. Táblázat Colitis ulcerosa társadalombiztosítási támogatásának alakulása az elmúlt években	49
17. Táblázat Gyulladásos gasztroenterológiai kórképek kezelésére kijelölt intézmények	52
18. táblázat: Gyulladásos gasztroenterológiai kórképek ellátása intézményenként, TAJ alapon	53

Vezetői összefoglaló

Az utóbbi években új, **hatásos gyógyszeres kezelésre nyílt lehetőség a biológiai terápia révén**. Számos súlyos megbetegedés kezelésében egyetlen hatásos kezelési alternatívának bizonyul.

Tekintettel a rendkívül költséges terápiára, a társadalombiztosítási finanszírozás tervezhetősége érdekében fontos a kórképek és az alkalmazható készítmények terápiás helyének koncepcionális átgondolása. A bővülő indikációs lehetőségek és a robbanásszerűen megjelenő új készítmények felvetik azt az igényt, hogy az egyidejűleg jelenlévő, különböző támogatási megoldások (Egyedi Méltányosság, HBCS, Patikai) egységes támogatási struktúrába rendeződjének az átláthatóság érdekében.

A **biológiai terápia lényege**, hogy a humán szervezet biológiai válaszáinak módosítása révén, a biotechnológiai módszerekkel előállított készítmények alkalmasak a patológiai folyamatok legkorábbi fázisába célzottan beavatkozni, és - például az (autoimmun) gyulladásos folyamatokban - a betegségek lefolyását módosítani. Egyetlen, jól meghatározott ponton (pl. egy adott citokin szintjén) fejtik ki hatásukat, és a bonyolult mechanizmusokból álló kórosan működő patogenetikai hálózatot egy adott ponton szakítják meg.^{18,19,21} A **rheumatoid arthritis** a biológiai terápia szempontjából modellbetegségnek^{5,10,11,12,17} tekinthető, mivel a legtöbb készítményt ebben a kórképben alkalmazták elsőként. Ezt követően egyéb arthritisekben (pl. **spondylitis ankylopoetica**, **psoriasis arthropathia**),^{3,13,14,15,17} majd egyes szisztémás autoimmun kórképekben (pl. szisztémás lupus erythematosus, scleroderma, myositisek, vasculitisek, Sjögren-szindróma stb.) is alkalmazták. A legtöbb kórkép esetében a tumornekrózis faktor- α (TNF- α) gátlószerei állnak a terápia középpontjában^{18,19} Egyes kórképek esetében (pl. rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, psoriasis, polymyositis, polyarticularis juvenilis arthritis) döntően a TNF-blokkolók és a T-sejtek elleni gátlás vált be, míg másoknál (pl. lupus, Sjögren-szindróma, dermatomyositis) a B-sejt elleni terápia kecsegtet sikerrel.¹⁹

A munkaanyagban elsősorban a colitis ulcerosa terápiájában alkalmazott TNF- α gátló készítmények hatásosságát, hatékonyságát és finanszírozásban betöltött helyüket tekintettük át.

A betegségcsoportok kezelési stratégiájának koncepcionális áttekintésekor a **Cochrane** tanulmányokra, a **NICE** ajánlásaira és a **Szakmai Kollégiumok** jelenleg érvényes protokolljaira helyeztük a hangsúlyt.

A Cochrane metaanalízisek alapján az etanercept, infliximab, adalimumab a gyulladásos reumatológiai kórképekben (**rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, psoriasis arthropathia**), az infliximab és az adalimumab a **Crohn-betegségben**, az infliximab a **colitis ulcerosában** bizonyultak hatásosnak. Súlyos psoriasisban az etanercept, infliximab **hatásossága** nem vitatható.^{8,9,10,11,12}

A rendkívül költséges terápiára figyelemmel elengedhetetlen az indikációk és a finanszírozási protokollok pontos definiálása az adekvát alkalmazás, és a korrekt ellenőrzés céljából. Ebből kifolyólag jól strukturált, **szakmai evidenciáknak megfelelő indikációs pont** szövegjavaslatokat is megfogalmaztunk, mely a társadalombiztosítási keretek betarthatóságát is biztosítani képes. Elsődleges célunk az adott törzskönyvezett indikációban egyaránt alkalmazható hatásos készítmények társadalombiztosítási támogatásban történő racionális biztosítása a rászoruló beteg számára és a finanszírozási és ellenőrzési sarokpontok megjelenítése.

I Háttér

A nemzetközi és hazai gyakorlatban **a biológiai terápia** új lehetőséget biztosít számos krónikus betegség kezelésében. A kezelés rendkívül költséges, ezért kellő figyelmet kell fordítani a kezelésbe bevonható betegpopulációra, az alkalmazott készítmények hatékonyságára és a kezelés során várható egészségnyereségre. A rendelkezésre álló társadalombiztosítási források betarthatósága, tervezhetősége miatt szükséges a pontos ellenőrizhető finanszírozási protokoll elkészítése.

II Betegség ismertetése

A gyulladásos bélbetegségek (IBD), azaz a **colitis ulcerosa (UC)** és a Crohn-betegség (CD) a fejlettebb országokban a reumatoid arthritis után a második leggyakoribb idült gyulladásos betegségcsoportot képezik. **Népegészségügyi jelentőségük kiemelkedő**, a betegség **többnyire fiatalkori indulása, kiszámíthatatlan, sokszor súlyos lefolyása** a szakmai feladatok mellett komoly gazdasági és szociális kihívást is jelent.

A CD krónikus gyulladásos betegség, amely a gasztrointesztinális traktus bármely területét érintheti. A betegségre a bél **transzmurális gyulladás**a jellemző, gyakori a lefolyás során az **intesztinális** – köztük szűkület és fisztula - és **extraintesztinális** szövődmények megjelenése. A colitis ulcerosa a rectumtól kezdve különböző hosszúságban érintheti a vastagbelet, ritkán a terminális ileumot („back wash ileitis”).

A colitis ulcerosa természetes lefolyása az esetek döntő többségében különböző súlyosságú fellángolások (**relapsusok**) és nyugalmi időszakok (**remissziók**) különböző időtartamú váltakozásából áll, az esetek kis részében az aktivitás folyamatos.

A hagyományos terápiás lehetőségek hosszú távú klinikai eredménye a betegek jelentős részében nem megfelelő, **a betegség egyes esetekben csak nagy dózisú és elhúzódó szteroid kezelésre reagál annak minden ismert mellékhatásával**. A hatás időtartama azonban rövid, és a betegek kb. egyharmada már kezdettől fogva rezisztens a kezelésre, vagy később szteroid dependencia alakul ki.

Mai tudásunk szerint a gyulladásos bélbetegségeket meggyógyítani nem tudjuk, ezért **hagyományosan a kezelés célja a remisszió elérése és fenntartása**, lehetőleg a műtét elkerülése. A betegség természetes lefolyását a hagyományos gyógyszeres kezeléssel bizonyosan nem tudjuk megváltoztatni. **CD-ben az évek során 70-80%-ban szűkület, fisztula, tályog alakul ki**, reszekciós műtét válik szükségessé. Colitis ulcerosában gyakoriak a relapszusok, a betegség proximális irányban kiterjedtebbé válhat, az egész vastagbelet érintő esetek 10-20%-ában dysplasia, carcinoma alakul ki, és a betegek 10-25%-a proctocolectomiára szorul.

Bár **a betegség pontos oka nem tisztázott**, a patogenezis megismert tényezői **az utóbbi években lehetővé tették új típusú, úgynevezett biológiai gyógyszerek kifejlesztését**. Az új terápiás lehetőségek birtokában a terápiás célok is módosulnak. **Ma cél** a klinikai, endoszkópos és szövettani remisszió (nyálkahártya-gyógyulás) elérése, **a szteroid mentes remisszió fenntartása, a szövődmények megelőzése**, a kórházi kezelések és sebészi kezelés szükségességének mérséklése, **az életminőség javítása**, és egyre inkább hozzátesszük, hogy a betegség természetes lefolyásának kedvező irányú megváltoztatása. A finanszírozási protokoll legfontosabb célja, hogy a hazai kezelési előírások összhangban legyenek az európai uniós, ECCO által kiadott ajánlásokkal **a finanszírozási keretek betarthatósága mellett**.

III Epidemiológia (prevalencia, incidencia)

A különböző európai országokban a gyulladásos bélbetegségek előfordulása eltérő, ezért az előfordulási adatok összehasonlítása igen nehéz. Mindenesetre földrajzilag a betegség prevalenciájában egy észak–dél és egy nyugat–kelet irányú csökkenés figyelhető meg.

A gyulladásos bélbetegségek elterjedtségének **észak–déli csökkenése** az iparosodás fokával és az egészségügyi rendszerek hatékonyságával is összefüggésbe hozható.

A **nyugat–kelet irányú diszkrepancia a nyugati típusú életvitellel függ össze** többnyire, mintsem az iparosodás fokával. Erre utalnak a városi és falusi elterjedtség közti különbségek is. Újabban a betegség incidenciája világszerte növekszik. A **Crohn-betegség–colitis ulcerosa arány** is csökkenő tendenciát mutat: **5:1-ről 2:1-re** változott.

A rasszokkal és etnikumokkal kapcsolatos migrációs tanulmányok értékes genetikai, öröklött, környezeti és viselkedési faktorokat tükröző adatokkal szolgálnak. A betegségnek jellegzetes rasszbeli-etnikai megoszlása van. Genetikai háttérre utal, hogy a **zsidó népesség mindenütt erősen érintett**, de a környezeti faktorok szerepét mutatja, hogy a prevalencia közelít a helyi populációéhoz, ahol élnek. Amerikában a feketék közt előfordulása alacsonyabb.

Az átlagnépességhez képest **Magyarországon a romák között a prevalencia jelentősen alacsonyabb**, mely környezeti-életmódbeli eltéréssel magyarázható.

A betegség **megjelenése a 2.-3. életévtizedben a leggyakoribb**, a másik csúcs 60 éves kornál észlelhető. A gyermekkori megjelenés igen expresszív lehet, nemcsak a hasi fájdalmak és a sürgető székelés, hanem a malnutritio, a növekedési és szexuális retardáció miatt is.

A **colitis ulcerosánál enyhe férfi, Crohn-betegségnél női túlsúly figyelhető meg**. Ez megfelel a Crohn-betegség nagyobb mértékű autoimmun befolyásoltságának. Úgy tűnik, hogy a **Crohn-betegség kialakulásában a genetikai faktoroknak nagyobb a befolyásuk, mint colitis ulcerosában**. Az olyan családok példái, amelyekben sclerosis multiplex és gyulladásos bélbetegség egyaránt halmozottan fordul elő, közös genetikai háttérre, de hasonló mikrobiális eredetre is utalhatnak.

IV Hazai szakmai protokoll és jelenlegi finanszírozás

A **Gasztroenterológiai Szakmai Kollégium 2009-ben** összeállított irányelveit mutatjuk be az alábbiakban, mely a legfrissebb nemzetközi ajánlásokra épül.

IV.1 Colitis ulcerosa aktivitása

Colitis ulcerosa esetében a leggyakrabban alkalmazott mérőszám a részleges Mayo-score (2. Melléklet). A Mayo score szerint 0-3 pontig inaktív, 4-6 pont között enyhe, 7-9 pont között közepes, 9-nél nagyobb Mayo score-ral rendelkező beteget pedig súlyos állapotúnak tekintjük.

IV.2 Szteroid kezelés fő problémái

Szteroid refrakter IBD: ha legalább 0,75 mg/ttkg prednisolon mellett CD esetén 4 hét. Súlyos colitis ulcerosa esetében **pedig 3 nap után is aktív a betegség.**

Szteroid dependencia esetén 3 hónap alatt nem lehet relapszus nélkül 10 mg prednisolon (vagy 3 mg budesonid) alá csökkenteni a gyógyszer adagját, vagy elhagyása után 3 hónapon belül relapszus következik be.

IV.3 Colitis ulcerosa biológiai kezelése

IV.3.1 Indukciós kezelés súlyos, aktív colitis ulcerosában

Hagyományos kezelésre (5-aminosalicilát, szteroid, immunszuppresszív szer) nem reagáló, vagy intoleráns, immunszuppresszív szer mellett szteroid dependens, vagy immunszuppresszív szerre intoleráns, közepesen súlyos, krónikusan aktív colitis ulcerosában 5mg/ttkg IFX kezelés indokolt a 0., 2. és 6. héten.

Súlyos, fulmináns, 3-5 napos intravénás szteroid kezelésre nem reagáló colitis ulcerosában a műtéti kezelés előtt megkísérelhető az 5mg/ttkg dózisú IFX kezelés. Hatékonyság esetén a teljes indukciós kezelést (5mg/ttkg IFX parenterálisan a 2. héten és 6. héten) alkalmazni kell.

Az anti-TNF- α indukciós kezelés hatékonyságának ellenőrzése colitis ulcerosában

A komplett indukciós kezelés hatékonyságának felmérésére **a részleges Mayo-score-t javasoljuk. Szteroid dependens colitis ulcerosa** esetén alkalmazott infliximab kezelés hatékonynak tekinthető, **ha változatlanul kielégítő klinikai státusz mellett a szteroid kezelés legalább 3 hónapon át elhagyhatóvá vált.**

Szteroid rezisztens (nem fulmináns) colitis ulcerosa esetében a hatékonyság felmérésére a 12. héten alkalmazott, Mayo-score legalább 3 pontos csökkenését javasoljuk.

.

IV.3.2 Fenntartó kezelés colitis ulcerosában

Az infliximabbal történt **indukciós kezelés által elért remissziót követően indokolt csak fenntartó terápia alkalmazása.** a 14. héttől 5mg/ttkg dózisban 8 hetente. A fenntartó kezelés hossza nem meghatározott. **A társadalombiztosító a rendkívül költséges terápia egyenlő hozzáférés lehetőségére tekintettel maximum egy évig finanszírozza** kiemelt indikációhoz kötött társadalombiztosítási támogatással. Inaktív állapotot követő **relapszus esetén**, amennyiben hasonlóképpen a megelőző terápiára nem reagáló esetekben **ismételt terápiás lehetőségként alkalmazható.**

IV.3.3 Különleges megfontolások az anti-TNF- α kezeléshez

IV.3.3.1 Készítményválasztás és készítményváltás kérdése

Jelenleg a colitis ulcerosa biológiai terápiával történő kezelésében csak az infliximab elfogadott tekintettel arra, hogy IBD-ben használatos anti-TNF- α (adalimumab) terápiának nincs törzskönyvi indikációja

Az infliximab bizonyítottan hatásos terápia refrakter indeterminált colitis és pouchitis eseteiben. Az anti-TNF- α készítmények és más immunszuppresszáns szerek (pld. azathioprin vagy szteroid) kombinált alkalmazásának előnyössége egyelőre nem tisztázott kérdéskör. Kombinált immunszuppresszió esetén gyakoribb infekciós mellékhatások megjelenésével kell számolnunk.

IV.3.3.2 Dózismódosítás

Az aktív colitis ulcerosa esetén alkalmazott infliximab kezelés esetében hatékony **indukciós kezelést követően 8 hetente 5mg/ttkg dózisban**, a kezdetben reagáló-remisszióba kerülő betegekben **hatáscsökkenés-vesztés esetén a dózis emelhető, azonban számos országban (NHS) társadalombiztosítási körben nem ajánlott és nem preferált**. Ilyenkor **fontos azonban a hatásvesztés okának tisztázása, elsősorban abscessus, műtétet igénylő szűkület kizárása**.

IV.3.3.3 Egyéb megjegyzések

A gyulladásos bélbetegségek biológiai kezelésének szakmai felügyeletét a Magyar Gasztroenterológiai Társaság Szakmai Kollégiuma vállalja. A fenntartó kezelés optimális időtartama colitis ulcerosa kezelésében nem meghatározott.

IV.4 Szövődmények monitorozása, ellenőrzése

IV.4.1 Opportunista infekciók

Különös figyelmet kell fordítani Anti-TNF- α gátló kezelés alkalmazása esetén az opportunista infekciók veszélyére (EL5 RGD). Anti-TNF- α kezelés alatt ezek előfordulásának számított átlagos rizikója kétszerese a normál populációban mértnél. Minden köhögéssel, lázzal járó, **szisztémás fertőzésre utaló állapot gondos kivizsgálást igényel** (bakteriális, virális, opportunista, esetenként gomba) kizárása is szükséges lehet.

A kezelés megkezdésekor és ellenőrzésekor **különös gondot kell fordítani a tuberculosis kizárására**, illetve ennek a szövődménynek az elhárítására. A kezelés megkezdése előtt **mellkas röntgen, fizikális vizsgálat, kétes esetben pulmonológiai vagy egyéb társszakmai konzílium szükséges**. Ha fennáll a latens TBC veszélye, gátlószeres kezelés mellett adható az anti-TNF- α kezelés.

A kezelés időtartama alatt fél évente mellkas röntgen szükséges, illetve tájékozódni kell a beteg környezeti körülményeit illetően. Azathioprin együttes adása illetve szteroid dependens-rezisztens betegekben szteroid együttes adása az anti-TNF- α gátló kezelés hatékonyságát középtávon kedvezően befolyásolta (EL1b RGB). Az opportunista infekciókkal szembeni – elsősorban szteroid adás esetén észlelt-fokozott rizikó, illetve azathioprin esetén a fiatal betegekben megfigyelt **hepatosplenicus lymphoma** számának emelkedése azonban egyéni mérlegelést igényel (EL5 RGD). **Krónikus vírushepatitis** (HBV, HCV) sem jelent kontraindikációt, de különös körülmétekintéssel, és az antivirális gátlószeres kezelés párhuzamos alkalmazásának indikálása miatt hepatológus szakember közreműködésével ajánlott.

IV.4.2 Malignus betegségek

Bár rheumatoid arthritisben szerzett tapasztalatok szerint az anti-TNF- α kezelések alkalmazásakor **malignus és lymphoproliferatív betegség kialakulásának kockázata fokozott** (OR: 3.3), az IBD-s betegcsoportban zajló adatgyűjtés (TREAT regiszter) szerint ebben a betegcsoportban a tendencia nőtt ugyan, de nincs szignifikáns növekedés (OR: 1.3). Az egyébként igen ritkán előforduló, **hepatosplenicus T-sejt lymphoma** esetén az **anti-TNF- α készítményt azathioprinnel együttesen alkalmazták**. Így a betegség

kialakulásában az anti-TNF- α szerek szerepe nem vethető el, az ellenőrzéskor gondolni kell rá.

IV.4.3 Neurológiai eltérések

Nervus opticus neuritis, Demyelinizációs kórképek előfordulása ritka. Az esetek nagyobb részét **infiximab** terápiánál írták le, de ez inkább az infliximabbal kezelték nagyobb számával magyarázhatók.

IV.4.4 Egyéb mellékhatások

Leggyakrabban az **infúziós/injekciós helyi reakciókkal kell számolni**, ezek elenyésző része súlyos. A pangásos szívelégtelenség (NYHA III-IV) kizáró tényező a kezeléskor. A kezelés szövődeményeként ritkán alakul ki. Az **autoantitestek főleg a kiméra infliximab esetén alakulnak ki** (9-17%), de humán készítmény ellen is termelődik autoantitest (0.7-2.6%).

V Nemzetközi ajánlások és szakmai irányelvek colitis ulcerosa fennállása esetén (ECCO 2008 éves javaslata szerint)

Evidencia szintek és az ajánlások foka (Oxford Centre for Evidence Based Medicine)

Evidencia szint: (EL) - Terápiás tanulmány alapja

EL:	1a	Randomizált kontrollált tanulmány (RCT), Systematic review (SR)
EL:	1b	Individuális RCT (szűk konfidencia intervallummal)
EL:	1c	Megfelelő
EL:	2a	SR (cohort tanulmányok homogének)
EL:	2b	Individuális cohort tanulmány (low quality RCT)
EL:	2c	„Outcomes” research
EL:	3a	SR eset-kontrollált tanulmányok homogenitásával
EL:	3b	Individuális eset-kontrollált tanulmány
EL:	4	Eset-sorozatok (rossz minőségű cohort és eset-kontrollált tanulmány)
EL:	5	Szakértői vélemény

Ajánlás foka: (RG)

RG:	A	1. evidencia szintű, helytálló tanulmányok
RG:	B	2. vagy 3. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk az 1. szintű tanulmányokból
RG:	C	4. szintű, helytálló tanulmányok, vagy extrapolációk a 2. vagy 3. szintű tanulmányokból
RG:	D	5. szintű evidenciák, vagy zavarosan inkonzisztens, vagy inkonzkluzív tanulmányok bármely szinten

Mayo score alapján a colitis ulcerosa klinikai súlyosságának meghatározása

inaktív colitis ulcerosa	0-3 pont
között enyhe colitis ulcerosa	4-6 pont
között közepes colitis ulcerosa	7-9 pont
súlyos colitis ulcerosa	9-nél nagyobb

Colitis ulcerosa esetében a leggyakrabban alkalmazott mérőszám a részleges Mayo-score (2. Melléklet). A Mayo score szerint 0-3 pontig inaktív, 4-6 pont között enyhe, 7-9 pont között közepes, 9-nél nagyobb Mayo score-ral rendelkező beteget pedig súlyos állapotúnak tekintjük.

Mayo Score (Disease Activity Index) (Schroeder és mtsi., New England Journal of Medicine, 1987). A részleges Mayo-score az endoszkópos subscore-t nem tartalmazza.

	0	1	2	3
Székeletszám	Normál	1-2/nap >normál	3-4/nap >normál	5/nap >normál
Rectalis vérzés	Nincs	Vércsíkok	Egyértelmű	Többségében vér
Nyálkahártya	Normál	Enyhén sérülékeny	Közepesen sérülékeny	Spontán vérzések
Orvos általános megítélése	Normál	Enyhe	Közepes	Súlyos

VI Nemzetközi finanszírozási gyakorlat

A nemzetközi finanszírozási gyakorlat esetén az egyik legkiterjedtebb technológia értékelő a gyakorlattal rendelkező intézmény a National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) irányelveit vesszük figyelembe.

VI.1 *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*

A NICE technológia értékelése 2008 decemberében, illetve 2009 januárjában jelent meg a szubakut kezelésre, illetve az akut súlyos aktív colitis ulcerosára biológiai terápiájára vonatkozóan. Röviden az alábbiakban foglaljuk össze az ajánlásokat.

Súlyosan aktív colitis ulcerosa akut exacerbációjának infliximabbal történő kezelése javasolt:

- amennyiben a betegnél a ciclosporin terápia kontraindikált vagy klinikailag hatástalan a előny/hátrány mérlegelését követően individuális esetben.
- vagy az előbbi kritériumok nem teljesülése esetén klinikai vizsgálat keretében történő alkalmazása javasolt.

Középsúlyos-súlyos aktív, kórházi kezelést nem igénylő, sürgős sebészeti intervenciót nem igénylő colitis ulcerosa szubakut manifesztációja során infliximab kezelés nem javasolt.

VII A költségvetési khatások elemzése

VII.1 A területre fordított kiadások 2007-2008

2008. december 1-jével hétféle súlyos autoimmun gyulladásos kórkép gyógyszeres terápiája vált támogatással elérhetővé, négyféle – a biológiai terápiák csoportjába tartozó – készítmény Eü100%-os indikációs pontokon való rendelkezésével. Az egységes támogatási rend kidolgozását megelőző időszakban a megbetegedések kezelésére szolgáló gyógyszerek az indikációk nagyobb részében csupán egyedi méltányosság, illetve egy esetben fekvőbeteg ellátás keretében voltak elérhetőek. A rendkívül költséges terápiák vegyes támogatási struktúrája veszélyeztette a rendelkezésre álló társadalombiztosítási források megfelelő tervezhetőségét, valamint szakmai szempontból sem volt biztosított, hogy valóban a leginkább rászoruló, a kezelés révén a várhatóan legnagyobb állapotjavulást elérő betegek férjenek hozzá a készítményekhez. A fentiekre tekintettel 2008. december 1-jével közös volumenszerződés kötött a biológiai terápiák készítményeire, párhuzamosan az új indikációs pontok kihirdetésével.

A támogatási kiáramlás, a betegforgalom, a kiváltott hatóanyag-mennyiség, a kiváltási szokások és a terápiák közötti váltások adatait vizsgáltuk idősorosan, a támogatási feltételek változása tükrében. Mivel a támogatásvolumen-szerződés megkötése óta eltelt időszak finanszírozási mutatói az előzetes koncepció alapján kialakított támogatásvolumen-keretösszeg jelentős túlköltségét vetítik előre, célunk elsősorban annak megállapítása, hogy milyen tényezők játszottak szerepet ebben, illetve, hogy milyen módon lehetne optimális irányba terelni a kiáramló forrásokat.

Az elemzés a Remicade, Enbrel és Humira gyógyszerek, vagyis az TNF- α inhibitorok adataira kiemelkedően fókuszál, de szót ejtünk az időközben törzskönyvi törlésre került Raptiva (a biológiai terápiák csoportjába tartozó negyedik készítmény), valamint a betegség progresszióját befolyásoló reuma-ellenes (DMARD), a rheumatoid arthritis másodvonalbeli kezelésére szolgáló Mabthera brandekről is. Az autoimmun gyulladásos reumatológiai (rheumatoid arthritis, juvenilis idiopathiás arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica), gastroenterológiai (Crohn-betegség, colitis ulcerosa) és bőrgyógyászati (plakkos psoriasis) kórképekről részletes, indikációnkénti és brandenkénti, elemzést végeztünk negyedéves időszakokra bontva (tekintve hogy egy kiváltás alkalmával háromhavi

gyógyszeradag felírása lehetséges, és az érintett kórképekben két dózis között akár 8 hét is eltelhet).

Annak érdekében, hogy pontos képet kapjunk a forgalmi tendenciákról, elemzésünkben több mint négy éves időszakot öleltünk fel: az adatokat **2005. január 1-jétől 2009. június 30-ig** terjedő időszakra vonatkozóan elemeztük. Eredményeink szerint a vizsgált teljes időszakban az OEP 4 622, azonosított gyulladásos kórképben szenvedő, és a fentiekben megnevezett készítményekkel kezelt beteg terápiáját támogatta, amely mintegy 20,12 milliárd Ft kumulált támogatási áramlással járt. A másodvonalbeli Mabthera terápia nélkül – mely egyéb volumenszerződés hatálya alá esik – összesen **4 598 érintett betegről és mintegy 19,2 milliárd Ft kumulált támogatási összegről** beszélhetünk.

Az elemzés tárgyát képező terápiákkal **kezelték száma a vizsgált időszakban valamennyi indikációban folyamatosan és dinamikusan nőtt**, de jelenleg mind a betegszámot, mind a támogatási áramlást tekintve **a rheumatoid arthritis a legjelentősebb indikáció**, mindeddig 2 496 (Mabthera nélkül 2 472) érintett beteggel.

Amennyiben a **2008 decemberétől** hatályos volumenszerződés által érintett indikációkat és készítményeket tekintjük, az eltelt időszakban **3.699** betegre **6,5 milliárd Ft** támogatás áramlott ki. Az adatok igen jelentős volumentúllépést prognosztizálnak, hiszen **a 2009 első félévében realizált forgalom jelentősen meghaladta az előirányzat időarányos részét, megközelítve az éves keretösszeget**. A volumenszerződésben szereplő keretösszeg túllépése alapvetően az egyes indikációk érintett betegszámainak alulbecsléséből fakad. Az elemzés rávilágított arra, hogy **a 2009. első félévi teljes realizált betegszám már 45%-kal meghaladja a becsült előirányzatot**.

Összességében az elemzés fókuszában álló **három brand a vizsgált időszakban közel azonos arányban járult hozzá mind a betegszám, mind a támogatási összeg növekedéséhez egészen 2008 végéig**. **2008 decemberétől a Remicade erőteljes forgalommnövekedése tapasztalható**.

Az adatok idősoros elemzése alapján elmondható, hogy a legtöbb indikációban **a felhasználás nem az egészségbiztosító számára kedvező struktúrát követi, vagyis nem a relatíve alacsony költségű és/vagy kedvezőbb terápiahűséget biztosító (költséghatékonyabb) kezeléssel történik a betegek többségének ellátása**. A legfrissebb, **2009 második negyedévi** adatok elemzése alapján elmondható, hogy **egyedül**

a Crohn-betegség az indikáció az, ahol a felhasználás az egészségbiztosító számára kedvező struktúrát követi, hozzá kell azonban tenni, hogy a megelőző időszakokban ennél az indikációnál sem így történt. A colitis ulcerosa indikáció speciális abból a szempontból, hogy esetében egy brand kizárólagosságot élvez, a juvenilis idiopathiás arthritis indikációnál pedig jelenleg csak az Enbrel produkál számottevő forgalmat. **Arthritis psoriaticában anomáliára utaló jelet nem találtunk, ugyanakkor a relatíve olcsóbb terápiák nem növelik betegforgalmi részesedésüket** a drágább Remicade ellenében, a három brand részesedése szinkronban van. A **rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, plakkos psoriasis indikációk esetében a felhasználás struktúrája szintén nem felel meg az egészségbiztosítói érdekeknek**: a relatíve alacsonyabb költségű terápiák alacsony betegforgalmi részesedéssel bírnak. Az utóbbi **négy indikáció esetében tehát a betegforgalom terelésével megtakarítás lenne realizálható**.

Lényegesnek ítéltük annak meghatározását, hogy a betegek mennyi ideig vesznek részt biológiai terápiában, így féléves bontásban vizsgáltuk, hogy mikor, hány fő (TAJ) kezdte meg a terápiát, és közülük mennyien részesülnek abban mindmáig. Az elemzés eredménye egyértelműen **hosszú – jellemzően éven túli, vagy akár több éves – kezelési időtartamokra** utal. Ugyanezt bizonyítja az is, hogy 2009 második negyedévében összesen 3 474 különböző beteg váltott ki készítményt a vizsgált indikációkban, ami – tekintve a teljes vizsgált 4,5 éves periódus 4 622 összes azonosított TAJ számát – arra utal, hogy a kezelt betegek tartósan terápián maradnak.

Elemzésünk részeként összevetettük a realizált átlagos negyedéves támogatási összegeket betegszámmal súlyozva, valamint a terápián töltött átlagos negyedévek számát a teljes vizsgált időszakra vonatkozóan. Ennek eredményeként megállapítható, hogy arthritis psoriatica indikációban egyértelműen a legalacsonyabb költségű terapia (Enbrel) mellett legmagasabb a perzisztencia (tehát költséghatékonynak tekinthető), továbbá spondylitis ankylopoetica és plakkos psoriasis indikációknál is **megfontolást érdemelne a kedvező perzisztencia-költség arány biztosítói szemléletű megközelítése**, a legjobban teljesítő terapia esetleges első vonalba emelésével.

Nem találtunk olyan anomáliára utaló jelet, amelynek háttérében az alkalmazási előírás dozírozási utasításainak figyelmen kívül hagyása állna, illetve **nem mutatható ki dózisemelés** az egyes brandek tekintetében a 2008. december 1. utáni időszakban, vagyis az új Eü. 100%-os indikációs pontok kihirdetése óta.

Ami a terápiák közötti váltásokat illeti, az elemzett indikációkban hasonlóságot mutatnak abban a tekintetben, hogy az első választás után **a betegek nagyságrendileg azonos arányban alkalmazták az elemzés által lefedett időtartam alatt mindvégig a megkezdett Enbrel, Humira, vagy Remicade terápiát.** Mindez a hazai gyakorlat alátámasztja azokat a nemzetközi vizsgálatokban tett megállapításokat, melyek szerint a készítmények hatásossága összevethető. **A terápiahűség rheumatoid arthritis indikációban legalacsonyabb:** a betegeknek összesen 70-75%-a maradt a vizsgált időszakban mindvégig az elsőként választott brandnél a kezelések során. Ez az arány spondylitis ankylopoeticában, arthritis psoriaticában és plakkos psoriasisban 80-90% közöttinek bizonyult. Rheumatoid arthritis indikációban terápiaváltás esetén megfigyelhető, hogy a második és a harmadik leggyakoribb választás is a másodvonalban indikált Mabthera brand volt, megelőzve más TNF- α gátlókat.

A gyulladásos reumatológiai és gasztroenterológiai kórképek kezelésére újonnan **kijelölt intézmények jelenleg relatíve alacsony kihasználtsággal működnek** a biológiai terápiák készítményeinek felírási gyakoriságát tekintve. Ami a „centrumlistára” vonatkozó szabályozást illeti, reumatológiai kórképek kezelése esetén figyelhető meg olyan kiváltások, melyek alapjául szolgáló vényeken szereplő kód nem köthető a listán szereplő intézmények egyikéhez sem, összességében azonban mindezek aránya elenyésző.

Tanulmányunkban a 2008. december 1-jével hatályba lépő Eü. 100%-os indikációs pontokon rendelhető gyulladásos kórképek kezelésére javallt készítmények ártámogatásának történetét, valamint vényforgalmi adatait elemezzük 2005-ig visszamenően. Célunk a támogatási kiáramlás, a betegforgalom, a kiváltott hatóanyag-mennyiség, a kiváltási szokások és a terápiák közötti váltások vizsgálata volt idősorosan, a támogatási feltételek változása tükrében.

Elemzésünkben elsősorban arra kerestük a választ, hogy milyen tényezők játszottak szerepet az előzetes finanszírozási koncepció alapján 2008 decemberében meghatározott támogatásvolumen-keretösszeg várható jelentős túlköltségében. Jelen tanulmány a Remicade, Enbrel és Humira brandek, vagyis az TNF- α inhibitorok adataira kiemelkedően fókuszál, tekintve hogy azok közös volumenszerződés hatálya alá esnek, de a teljesség igényével szót ejtünk az időközben törzskönyvi törlésre került Raptiva, valamint a rheumatoid arthritis másodvonalbeli kezelésére szolgáló Mabthera brandekről is.

Termék	Kiszerelés	Hatóanyag	Megjelenés időpontja a gyógyszer-törzsben	Bruttó fogy ár (Ft)	Új ár megjelenésének időpontja	Eü100%-os indikációs pont	Indikációk
HUMIRA 40 mg oldatos injekció (előretöltött fecskendőben)	2x0,8 ml előretöltött fecskendő + 2 alkoholos törülőkendő	adalimumab	20060301	276 518	20060401	26/a. 26/b. 44. 47. 48. 49.	RA, JIA,CD (felhótt), SPA, AP, PP
ENBREL 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	4 injekciós üveg + 4 előretöltött fecskendő + 4 tű + 4 injekciós üveg feltét + 8 törülőkendő	etanercept	20040901	144 218 138 308	20060401 20081201	26/a. 26/b.	RA, JIA
ENBREL 50 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz	4 injekciós üveg + 4 előretöltött fecskendő + 4 tű + 4 injekciós üveg feltét + 8 törülőkendő		20060401	287 543 276 518	20061001 20081201	26/a.	RA
ENBREL 25 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	4 előretöltött fecskendő +8 törülőkendő		20070101	144 218 138 308	20070101 20081201	26/b. 49.	JIA, PP
ENBREL 25 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekek részére	4 injekciós üveg + 4 előretöltött fecskendő + 8 üres műanyag fecskendő + 20 injekciós tű + 24 törülőkendő		20070101	144 218	20070101	26/b.	JIA
ENBREL 50 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben	4 előretöltött fecskendő + 8 törülőkendő		20070101	287 543 276 518	20070101 20081201	26/a. 47. 48. 49.	RA, SPA, AP, PP
RAPTIVA 100 mg/ml por és oldószer oldatos injekcióhoz*	4xampulla + 4 előretöltött fecskendő + 8 tű	efalizumab	20081201	276 518	20081201	49.	PP
MABTHERA 500 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz	1x injekciós üveg	rituximab	20040901	363 130	20071201	26/c.	RA másod-vonal
REMICADE 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz	1x	infiximab	20040901	154 278	20061001	26/a. 44. 45. 46. 47. 48. 49.	RA, CD, CU, SPA, AP, PP

VII.2 Biológiai terápiás készítmények érintett autoimmun gyulladásos kórképekben történő alkalmazásának forgalmi adatai

1. Táblázat Az elemzésben szereplő autoimmun gyulladásos kórképek és rövidítései

Kórkép	Az elemzésben használt rövidítés
Rheumatoid arthritis	RA
Juvenilis idiopathiás arthritis	JIA
Crohn-betegség	CD
Colitis ulcerosa	CU
Spondylitis ankylopoetica	SPA
Arthritis psoriatica	AP
Plakkos psoriasis	PP

A szóban forgó indikációs pontok és az azokon szereplő, fenti kórképekben javallt készítmények az alábbiak: *a Raptiva készítmény forgalmazását a gyártó 2009 márciusában felfüggesztette, a 2009.08.01-től hatályos Eü. pont listában már nem szerepel, 2009.08.05-én pedig az EMEA visszavonta a törzskönyvét.

A hivatalos – EMEA szerinti – alkalmazási előírások adagolási útmutatója, valamint a bruttó fogyasztói ár alapján kalkulált – dobozdíjjal korrigált – éves terápiás költségek minimumát és maximumát indikációnként és brandenként összefoglalóan az alábbi táblázat tartalmazza (a részletes adagolási sémát lásd a mellékletben):

2. táblázat: Éves finanszírozási költség-sávok indikáció és brand szerint

Brand	Éves finanszírozási költség (Ft)	
	-tól	-ig
RA		
Remicade	2 586 830	4 526 953
Enbrel	3 588 208	3 590 834
Humira	3 590 834	7 181 668
Mabthera*	1 452 520	4 353 960
JIA		
Enbrel	3 588 208	3 741 868
Humira	3 590 834	
CD		
Remicade	4 311 384	7 005 999
Humira	3 728 943	7 596 023
CU		
Remicade	4 311 384	
SPA		
Remicade	4 311 384	5 389 230
Enbrel	3 590 834	
Humira	3 590 834	
AP		
Remicade	4 311 384	
Enbrel	3 590 834	
Humira	3 590 834	
PP		
Remicade	4 311 384	
Enbrel – fél éves terápia	1 656 096	2 485 962
Enbrel- éves terápia 12 hét szünettel	2 484 144	3 314 616
Humira	3 867 052	

*Egy kúra egy hónap és négy injekció, a kúrák között legalább 16 hét szünet tartása javasolt.

Az alkalmazási előírás RA és CD indikációkban lehetőséget ad dózisémelésre a Humira és Remicade készítményeket érintően. Emellett PP indikációban az első 12 hét során lehetőség van az Enbrel adagjának megduplázására.

VII.2.1 A készítmények finanszírozásának (támogatásának) története

A tanulmányban szereplő készítmények finanszírozása, illetve támogatása az utóbbi években különböző módszerekkel történt. RA és JIA indikációkban a rászoruló betegek az OEP által kiemelt, indikációhoz kötött (Eü. 100%) támogatásban részesített készítményekhez 2006 tavasza óta hozzáférnek. Ebben a támogatási kategóriában 2007 januárjában 300 forintos dobozdíj került bevezetésre. A Crohn-betegségben szenvedők 2008. november 30-ig fekvőbeteg-ellátás keretein belül – HBCs-finanszírozásban – juthattak hozzá a szükséges készítményekhez, köztük a TNF- α gátlókhoz is. A fentebb felsorolt egyéb kórképekben szenvedők 2008. november 30-ig kizárólag egyedi méltányossági kérelem alapján juthattak hozzá a megfelelő terápiához. A brandek, indikációk és támogatási történet összefüggései láthatóak az alábbi táblázatban:

3. Táblázat Brandek, indikációk és támogatási módszerek

	RA	JIA	CD felnőtt	CD gyermek	CU	SPA	AP	PP
2008.12.01 előtt támogatás módja	4		Fekvőbeteg- ellátás keretében (HBCS)		Egyedi méltányosság keretében			
REMICADE	X		X	X	X	X	X	X
ENBREL	X	X				X	X	X
HUMIRA	X	X	X			X	X	X
RAPTIVA (2008.12.01- 2009.08.01-ig)								X
MABTHERA (másodvonal)	X							

Az OEP 2008. december 1-jei hatállyal csoportos támogatásvolumen-szerződést kötött a TNF- α inhibitorok (ATC: L04AB), valamint a szelektív immunszuppresszánsok közé (ATC: L04AA) tartozó Raptiva készítmény támogatására. A szerződés alapján a különböző termékek közös volumenkorláttal rendelkeznek, melynek átlépése után a forgalomba hozatali

engedélyek jogosultjai együttes visszafizetési kötelezettsége 100%. A forgalmazókat a megállapított keret bizonyos mértékű túllépése felett azonban csak 50%-os együttes visszafizetési kötelezettség terheli. A visszafizetési kötelezettség a támogatási összeg megoszlásának arányában („forgalomarányosan”) oszlik meg a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai között. A Raptiva forgalmazását a forgalomba hozó 2009 márciusában felfüggesztette, így a csoportos támogatásvolumen-szerződés hatálya alá jelenleg három brand – kizárólag TNF- α inhibitorok – tartozik. A Mabthera készítmény pedig másodvonalbeli terápiában javallt, másik volumenszerződés hatálya alá esik. Ugyanakkor a Raptiva és Mabthera készítmények esetén is tájékoztató jelleggel feltüntettük az elemzés eredményeit.

VII.2.2 Az elemzés módszertana

Az elemzés alá vont adatok a 2005. január 1-jétől 2009. június 30-ig terjedő időszakot ölelik fel. Az elemzés során az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) vényszintű adatbázisára (BÉVER) támaszkodtunk, amely tartalmazza a készítmények patikai gyógyszerkiváltással kapcsolatos valamennyi adatát. A kiinduló adatbázisban a fentiekben azonosított 9 különböző készítmény patikai forgalmára vonatkozó valamennyi vényszintű adat szerepelt, **ami összesen 7.298 beteg mintegy 52 ezer vényen történt gyógyszerkiváltását jelenti.** Az adatokat az elemzés megkezdése előtt szűrünk és osztályoznunk kellett.

Első lépésben kiválogattuk azokat a betegeket, akik 2006. január 1. után is kaptak gyógyszeres kezelést, és rájuk vonatkozóan vizsgáltunk valamennyi kiváltást. Erre azért volt szükség, mert az elemzésbe bekerülő betegek indikációkhoz kötése kizárólag a BNO-kódok segítségével lehetséges, melyeket azonban csak 2006 vége óta kötelező feltüntetni a vényen. A BNO-kódok hiánya miatt további betegek kerültek ki a vizsgálatból abban az esetben, ha a terápiát a 2006. év során befejezték, és a kezelés alatt érvényes BNO-kódot nem tudtunk kötni hozzájuk. Számos esetben – közel hatezer recept esetében – nullás BNO-t rögzítettek. Ekkor amennyiben adott TAJ-t egyéb vény alapján sikerült kórképhez rendelni, a forgalmat az azonosított kórképhez számítottuk.

A nevezett indikációs pontokon szereplő BNO kódokat, és azok megnevezését az alábbi táblázat tartalmazza:

4. táblázat: Az új indikációs pontokon megjelenő BNO kódok

BNO kód	BNO megnevezés
M0590	Seropositív rheumatoid arthritis, k.m.n.
M0600	Seronegativ rheumatoid arthritis
M0690	Rheumatoid arthritis, k.m.n.
M0800	Fiatalkori reumás ízületi gyulladás
K5001	Terápiarezisztens vékonybél Crohn-betegség
K5011	Terápiarezisztens vastagbél Crohn-betegség
K5081	Terápiarezisztens vastag és vékonybél Crohn-betegség
K5012	Vastagbél Crohn-betegség fisztulával
K5082	Vékony és vastagbél Crohn-betegség fisztulával
K5180	Colitis ulcerosa egyéb
K5190	Colitis ulcerosa k.m.n.
M45H0	Spondylitis ankylopoetica
M0700	Distalis interphalangealis ízületet érintő arthropathia psoriatica
M0710	Arthritis mutilans (L40.5+)
M0720	Spondylitis psoriatica (L40.5+)
M0730	Egyéb psoriasisos arthropathiák (L40.5+)
M0900	Fiatalkori ízületi gyulladás psoriasisban (L40.5+)
L4050	Arthropathiás psoriasis (M07.0-M07.3*, M09.0*)
L4003	Psoriasis vulgaris, kp.súlyos (PASI-SCOR 11-18)
L4004	Psoriasis vulgaris, súlyos (PASI-SCOR 19-30)
L4005	Psoriasis vulgaris, nagyon súlyos (PASI-SCOR 31-44)

Célunk tehát valamennyi TAJ indikációs területének „azonosítása” volt a vényen szereplő BNO-kód segítségével. Mivel a gyakorlatban előfordulhat a BNO-kód téves feltüntetése, „elírása” a recepten, az azonosítható TAJ-okat ugyanakkor semmiképpen nem szeretjük volna szem elől téveszteni, a szűrés során alkalmaztunk bizonyos egyszerűsítéseket.

5. táblázat: A BNO kód szerinti szűrés módszertana

kórkép	Indikációs pont	BNO szűrés	Teljes BNO kódok
RA	26/ a-c	M05*	M0590; M0600; M0690RA
		M06*	
JIA	26/ b	M08*	M0800
CD	44-45	K50*	K5001; K5081; K5012; K5082
CU	46	K51*	K5180; K5190
SPA	47	M45*	M45H0
AP	48	L4050	L4050; M0900; M0730; M0720; M0710; M0700
		M07*	
PP	49	L4003	L4003; L4005; L4004
		L4004	
		L4005	

Továbbá amennyiben egy TAJ esetében több különböző azonosítható BNO is felírásra került más-más recepteken, ami más kórkép azonosításához vezetett, a BNO-khoz köthető kiváltások gyakorisága és a kiváltott mennyiség alapján soroltuk be az érintett TAJ-t.

Ezután részletesen, egyesével megvizsgáltuk a fentiek alapján nem besorolt TAJ-okat, és a hozzájuk kötött BNO-kat. Amennyiben elírást feltételeztünk, az adott TAJ-okat értelemszerűen a feltételezett indikációhoz kapcsoltuk. 62 esetben vény nélküli expediálással 0-s TAJ-ok szerepeltek, ezek forgalmát nem tudtuk figyelembe venni. A teljesen különböző indikációra utaló BNO-n történő kiváltásoktól is eltekintettünk. A Mabthera esetében figyelembe vettük, hogy pl. onkológiai indikációban (C*-s BNO) is írható az adott készítmény, amely forgalom nem releváns jelen elemzés szempontjából.

A szűrések és osztályozások után állt elő az az adatbázis, mely indikációnként vényszinten tartalmaz minden azonosított beteghez köthető kiváltást. A vizsgált időszakra vonatkozóan összesen **4.622 TAJ számot** sikerült azonosítanunk a 7 indikációban, az alábbi megoszlásban:

6. táblázat: TAJ (disztinkt) megoszlás indikációnként

Indikáció	Disztinkt TAJ
RA	2.496
JIA	143
CD	424
CU	167
SPA	811
AP	256
PP	325
Összes	4.622

Az elemzés során az adatokat brandenként és indikációnként dolgoztuk fel. A forgalmi adatokat a betegszámok alakulása, az egy betegre eső támogatási összeg, valamint hatóanyag-mennyiség alapján hasonlítottuk össze. Tekintettel arra, hogy a készítmények fogyasztói ára a vizsgált időszakban nem változott jelentősen (egyedül az Enbrel ára csökkent kiszereléstől és hatáserősségtől függően 6 000, illetve 11 000 forinttal, ami a teljes fogyasztói árhoz viszonyítva nem számottevő) az eredményeket nem torzítja a változás. A dozírozás megítéléséhez pedig pontosabb képet kapunk az egy betegre jutó kiváltott hatóanyag-mennyiség alakulásának vizsgálatával.

Vizsgálódásunk alapjául negyedéves időszakot választottunk, tekintve hogy egy kiváltás alkalmával háromhavi gyógyszeradag felírása lehetséges, és az érintett kórképekben két dózis között akár 8 hét is eltelhet, rövidebb időtáv (pl. havi) vizsgálata ezért jelentős torzítást vinne az elemzésbe.

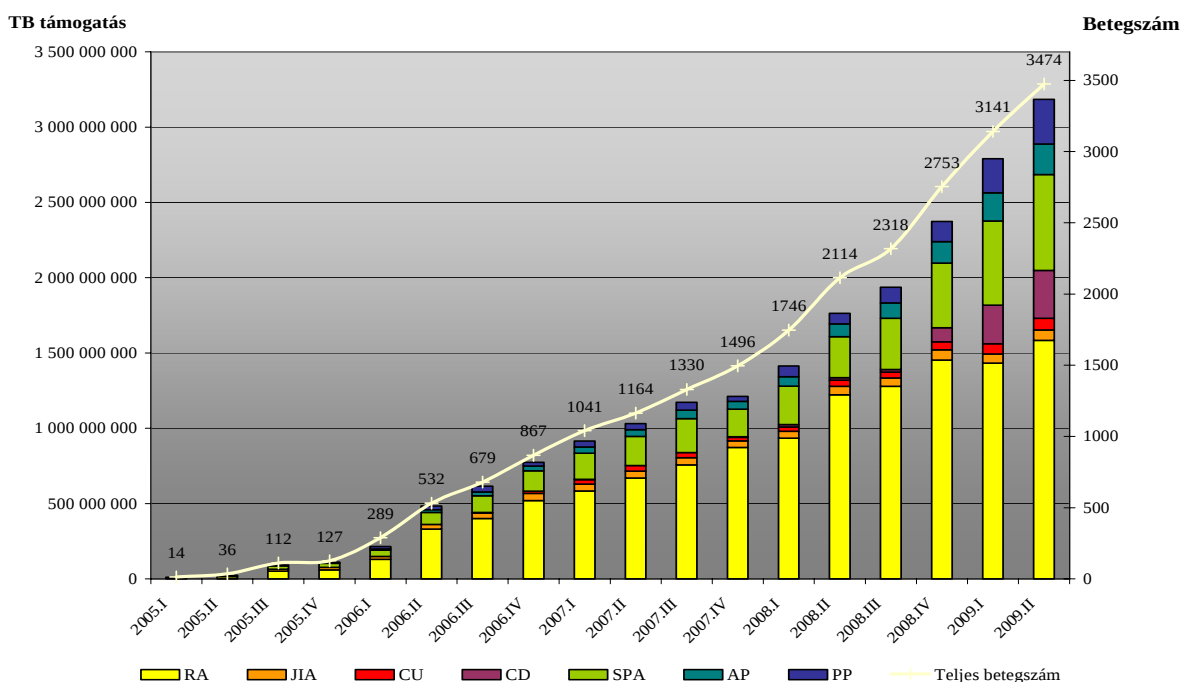
VII.2.3 Az elemzés eredményei

Az OEP a vizsgált 2005. január 1-jétől 2009. június 30-ig terjedő időszakban tehát **4 622**, azonosított gyulladásos kórképben szenvedő, és a fentiekben részletezett készítményekkel kezelt beteg terápiáját támogatta, ami mintegy **20,12 milliárd Ft** kumulált támogatási áramlással járt. A reumatoid arthritisben indikált másodvonalbeli Mabthera terápia nélkül – mely egyéb volumenszerződés hatálya alá esik – összesen 4 598 érintett betegről és mintegy 19,2 milliárd Ft kumulált támogatási összegről beszélhetünk. Jelenleg

mind a betegszámot, mind a támogatáskiáramlást tekintve a rheumatoid arthritis a legjelentősebb indikáció, mindeddig 2.496 (Mabthera nélkül 2 472) érintett beteggel.

Az elemzés tárgyát képező terápiákkal kezelték száma az elmúlt időszakban valamennyi indikációban folyamatosan nőtt. A következő ábra negyedéves bontásban, indikációnként mutatja a terápiákra kiáramlott támogatást, valamint a teljes érintett betegszám változását.

1. ábra Támogatáskiáramlás és betegszám növekedés indikációnként, negyedéves bontásban



2009 második negyedévében összesen 3 474 különböző beteg (TAJ) váltott ki készítményt a vizsgált indikációkban, ami tekintve a 4 622 összes azonosított TAJ-t arra utal, hogy a kezelt betegek viszonylag tartósan terápián maradnak. Ezt az is bizonyítja, hogy egészen 2005 elejéig visszamenően sikerült TAJ-okat azonosítunk, noha a BNO-kódok feltüntetése csak 2006 vége óta kötelező, nagyobb validitású adatok pedig még későbből várhatók.

A Crohn-indikáció esetében, mely egyedül a vizsgált indikációk közül előzőleg fekvőbeteg-ellátás keretében részesült finanszírozásban, a 2008 decembere előtti adatokkal kapcsolatban felhívjuk a figyelmet arra, hogy azok a patikai kiváltásokon alapulnak, a kórházi ellátásban fogyott készítményeket tehát nem tartalmazzák, ezért nem tekinthetők teljes körűnek.

Amennyiben a 2008 decemberétől hatályos volumenszerződés által érintett indikációkat és készítményeket tekintjük, az eltelt időszakban (2008. december 1. – 2009. június 30.) **3 699** betegre **6,5 milliárd Ft** támogatás áramlott ki. A 2009-ben realizált forgalom az első félévben jelentősen meghaladta az előirányzat időarányos részét, megközelítve az éves keretösszeget:

7. táblázat: Realizált támogatáskiáramlás a támogatásvolumen-szerződés tükrében

Realizált forgalom			Támogatásvolumen-szerződés	
Kiváltás hó	TAJ	Támogatási összeg	Meghatározott időszak keretösszege	Időszak
2008.12	1615	929 154 604 Ft	Jelentősen túllépve (nagyságrendileg 2/3-szoros)	2008.12
2009.01-06	3686	5 619 854 342 Ft	Megközelítve (kevesebb mint 20%-kal alatta)	2009.01-12

A betegszámok alakulása az előzetesen becsültekhez képest az alábbi táblázatban látható módon alakult a 2008-as teljes évben, valamint 2009 első félévében. Látható, hogy a 2009-es féléves teljes realizált betegszám már 45%-kal meghaladja a becsült előirányzatot.

8. táblázat: Realizált betegforgalmi adatok az előrejelzések tükrében, aktuális prognózis

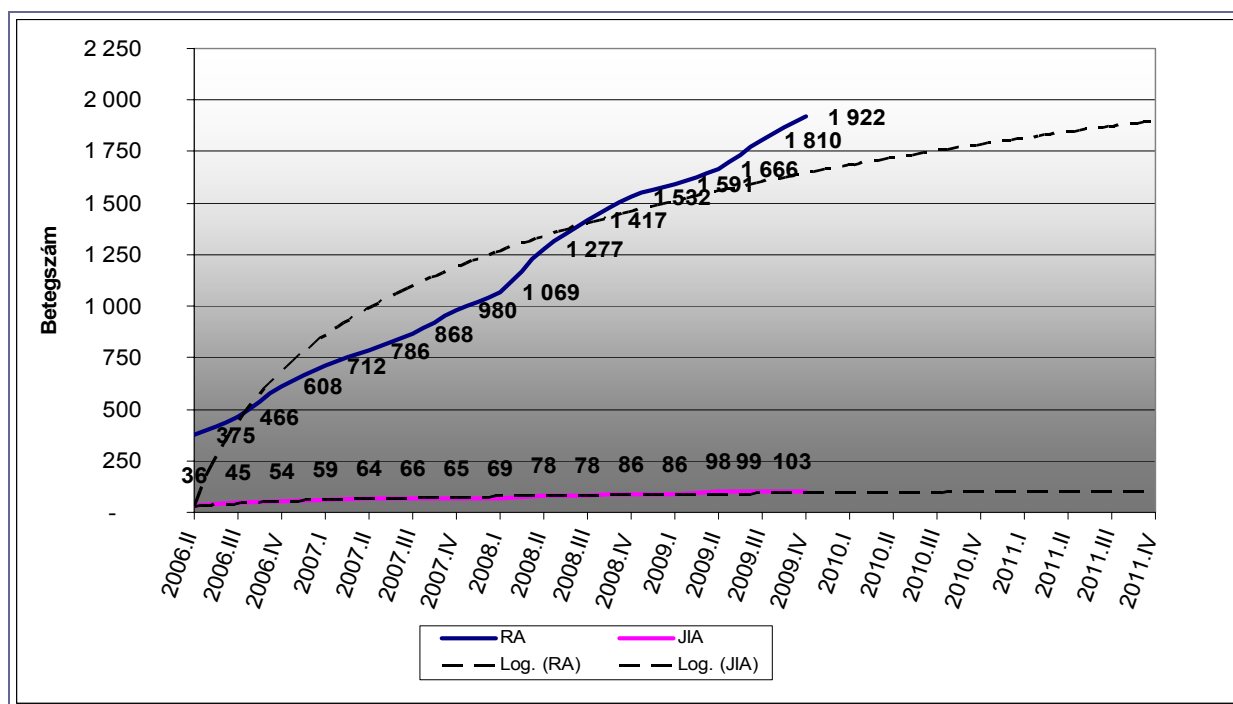
Indikáció	Realizált betegforgalom		A terápiába vonható betegszám becslése (Szakmai kollégiumok, 2007)		
	2008	2009 első félév	2009	2010	2011
RA	2007	2048	1 500	1 600	1 700
JIA	110	114	100	125	150
CD	175	392	325	400	475
CU	91	97	150	200	250
SPA	562	707	300	400	500
AP	178	234	150	200	225
PP	196	297	150	200	250
Összesen	3 319	3 889	2 675	3 125	3 550
Prognózis teljes évre			5 295	6 165	6 780

A 2008-as teljes évben összesen 3 319 TAJ részesült a támogatásvolumen-szerződés hatálya alá eső terápiában, ez a 2008-as negyedéves disztinkt TAJ számok összegének (8 598) közel 39%-a. Ez az arány 37%-nak adódott 2007-ben (1 908 vs. 4 962). Noha az arány növekedést mutat az idő előrehaladtával, becsléseink során igyekeztünk konzervatív megközelítést alkalmazni, egységesen 37%-nak véve az arányt a későbbi évekre vonatkozóan.

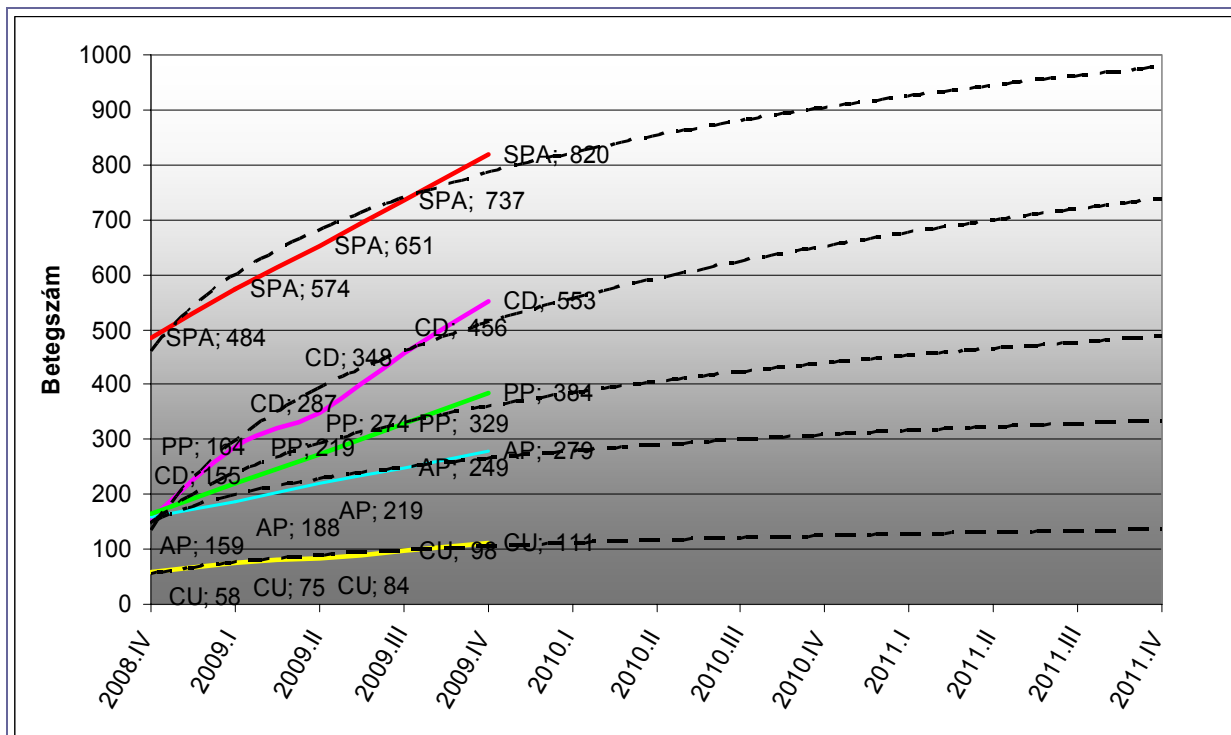
Az indikációs pontokon történő realizált kiváltási adatok alapján – így RA és JIA esetében 2006 második negyedévéől, egyéb indikációkban 2008 negyedik negyedévéől – betegszám-előrejelzést készítettünk a 2009, 2010 és 2011-es évekre vonatkozóan. Negyedéves időszakokat vettünk alapul, a korábban már ismertetett megfontolásból.

RA és JIA indikációkban előállítottuk a 2006 második negyedévéől – a többi indikációban 2008 negyedik negyedévéől – 2009 második negyedévéig realizált kiváltási adatok lineáris trendjét 2009 fennmaradó két negyedévére. A betegszám-prognózisnál a fenti adatsorra illesztettünk logaritmikus trendet. Azért döntöttünk logaritmikus trend mellett, mert a lineáris trend egyes – dinamikusan növekvő – indikációknál jelentősen felülbecsülhette volna a távolabbi prognózist, így konzervatívabb módszert választása volt szükséges.

2. ábra: RA és JIA betegszám-prognózis 2011-ig negyedéves bontásban



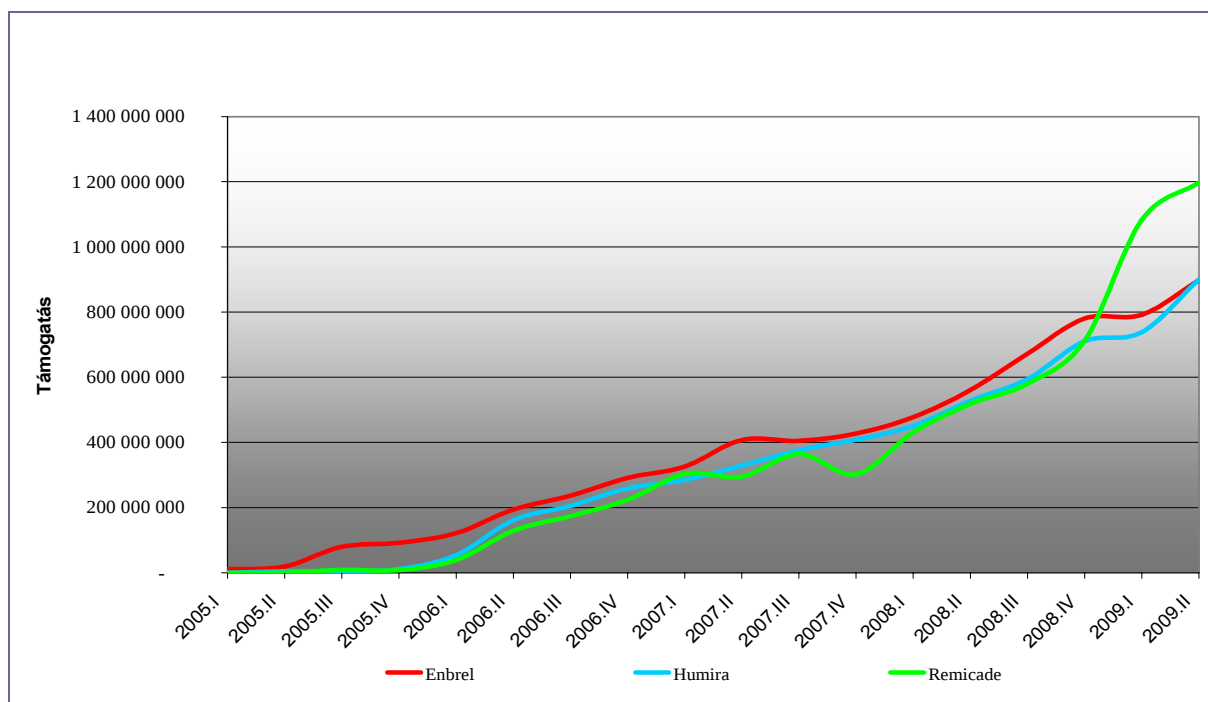
3. ábra: CU, AP, PP, CD, SPA indikációk betegszám-prognózisai 2011-ig negyedéves bontásban



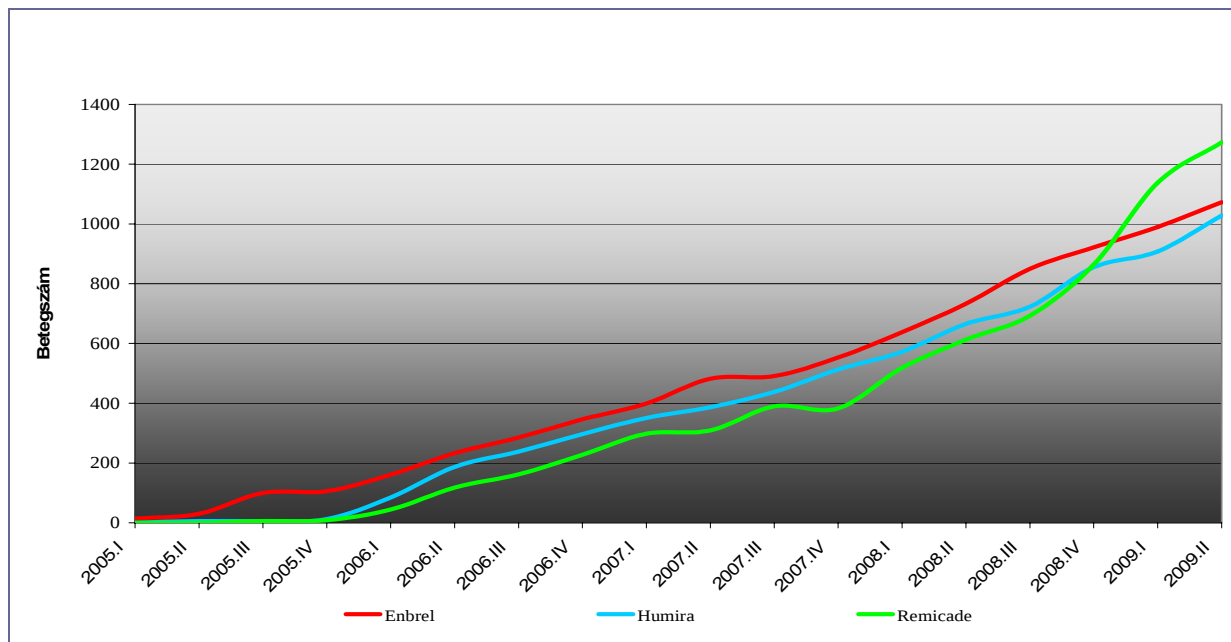
VII.2.4 Készítményenkénti elemzés

Az elemzés fókuszában álló három brand **a vizsgált teljes időszakban** közel hasonló arányban járult hozzá mind a betegszám, mind a támogatási összeg növekedéséhez egészen 2008 végéig. 2008 decemberétől a Remicade erőteljes forgalomművekedése tapasztalható.

4. ábra: Támogatáskiáramlás brandenként negyedéves bontásban



5. ábra: Betegforgalom brandenként negyedéves bontásban

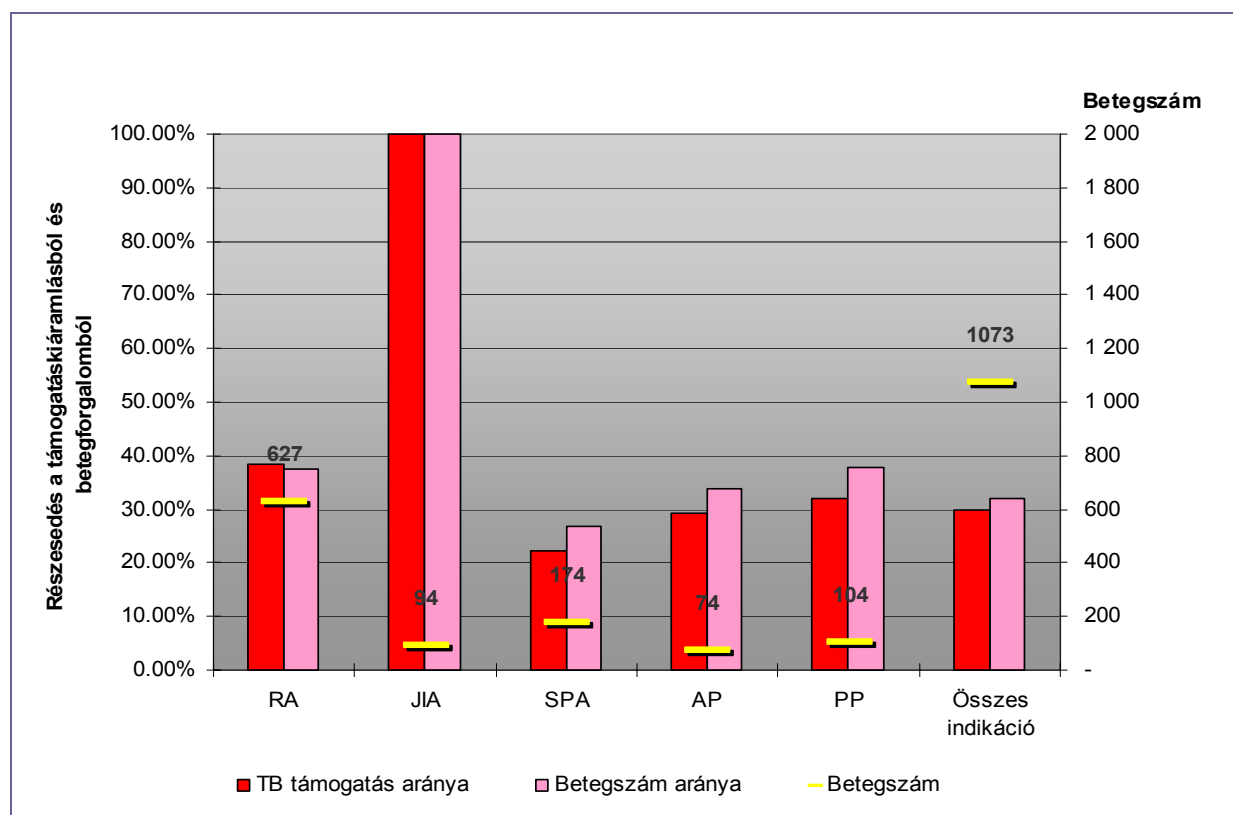


Az alábbiakban az elemzés fókuszában álló három brand (biológiai terápiák) részletes elemzésének eredményeit mutatjuk be a **2009. év II. negyedévére vonatkozóan**.

VII.2.4.1 Enbrel gyógyszerkészítmény

Az Enbrel készítmények a CD és CU indikációk kivételével valamennyi indikációban rendelkezhetők. A brand a legnagyobb betegszámot 2009 második negyedévében 627 kezelt fővel RA-ban érte el, ami annak is köszönhető, hogy ez az indikáció a többinél hosszabb ideje részesül kiemelt, indikációhoz kötött támogatásban. Amellett, hogy RA-ban a brand „piacvezető”, az Enbrel szempontjából az amúgy alacsony betegszámú (94 beteg) JIA indikáció is kiemelt jelentőséggel bír a vizsgált időszakban, mivel ebben a kórképben gyakorlatilag kizárólag Enbrel írtak fel a pácienseknek, a Humira forgalma jelenleg elenyésző. A 4. ábrán látható, hogy 2009 II. negyedévében a különböző indikációkban milyen arányban kezelték Enbrellel a betegeket, és a brand ennek hatására milyen arányban részesült a folyósított ártámogatásból. Az ábrán az is megfigyelhető, hogy RA indikáció kivételével az Enbrel piaci részesedése a betegszámot tekintve az összes kórkép esetén magasabb, mint a támogatáskiáramlás tekintetében, ami arra utal, hogy az Enbrel relatíve olcsóbb terápiát tesz lehetővé. Összrésztesedése 30% körüli.

6. ábra: Az Enbrel piaci részesedése 2009. II. negyedévében

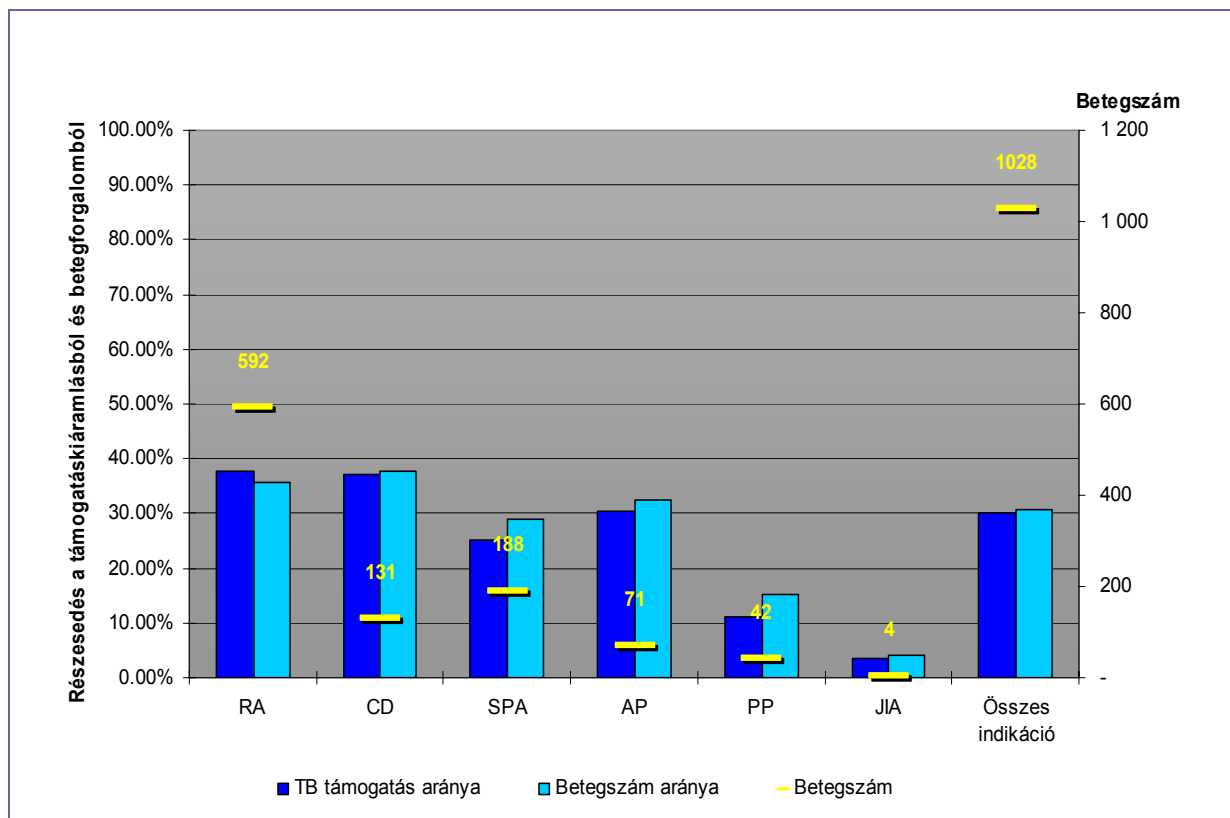


VII.2.4.2 Humira gyógyszerkészítmény

A Humira készítmények CU-n kívül minden indikációban rendelhetők, ennek ellenére teljes betegszámuk a három brand közül a legalacsonyabb: az utolsó vizsgált negyedévben 1 024 fő, a Humira részaránya egyik betegségcsoportban sem éri el a 40 százalékot. A legjelentősebb indikáció ennél a brandnél is az RA, amelyben 2009 második negyedévében 592 beteget láttak el Humirával. A Humiránál az Enbrellel szemben lassul a növekedés üteme a piaci részesedés-szerzésben az előző negyedévhez képest ebben az indikációban. (8% vs.3%). SPA indikációban ellenkező a helyzet, a Humira térnyerése dinamikusán növekszik, 2008 utolsó negyedévéhez képest több mint 40%-kal megnövekedett a kezelt betegek száma, Enbrel esetében mindez csupán 7% körüli. A Humira CD indikációban is rendelhető, a vizsgált periódusban 131 beteget kezeltek vele. Ez az indikáció annyiban speciális, hogy 2008 decembere előtt fekvőbeteg-ellátás keretében volt hozzáférhető, így arról az időszokról csupán töredék-adatok (patikai kiváltások) állnak rendelkezésünkre. Az akkori 15 főről közel megkilencszereződött, 131 főre nőtt a kezelték száma.

Összességében megállapítható, hogy a támogatásiáramlásban elért részesedés javarészt a betegszámban elért részesedés alatt marad, ami arra enged következtetni, hogy akárcsak az Enbrel, a Humira is relatíve olcsóbb (bár kevésbé, mint az Enbrel) terápiát tesz lehetővé – RA indikáció kivételével – a biológiai terápiákon belül. Összrészese 30% körüli, akárcsak az Enbrelé. A Humira készítmény JIA indikációban is elérhetővé vált, az Eü. pontra kerülés óta eltelt 7 hónapban azonban mindössze 4 beteg számára írtak fel (közülük 3 Enbrelt is kapott), részletes elemzésüktől így eltekintettünk.

7. ábra: A Humira piaci részesedése 2009. II. negyedévében



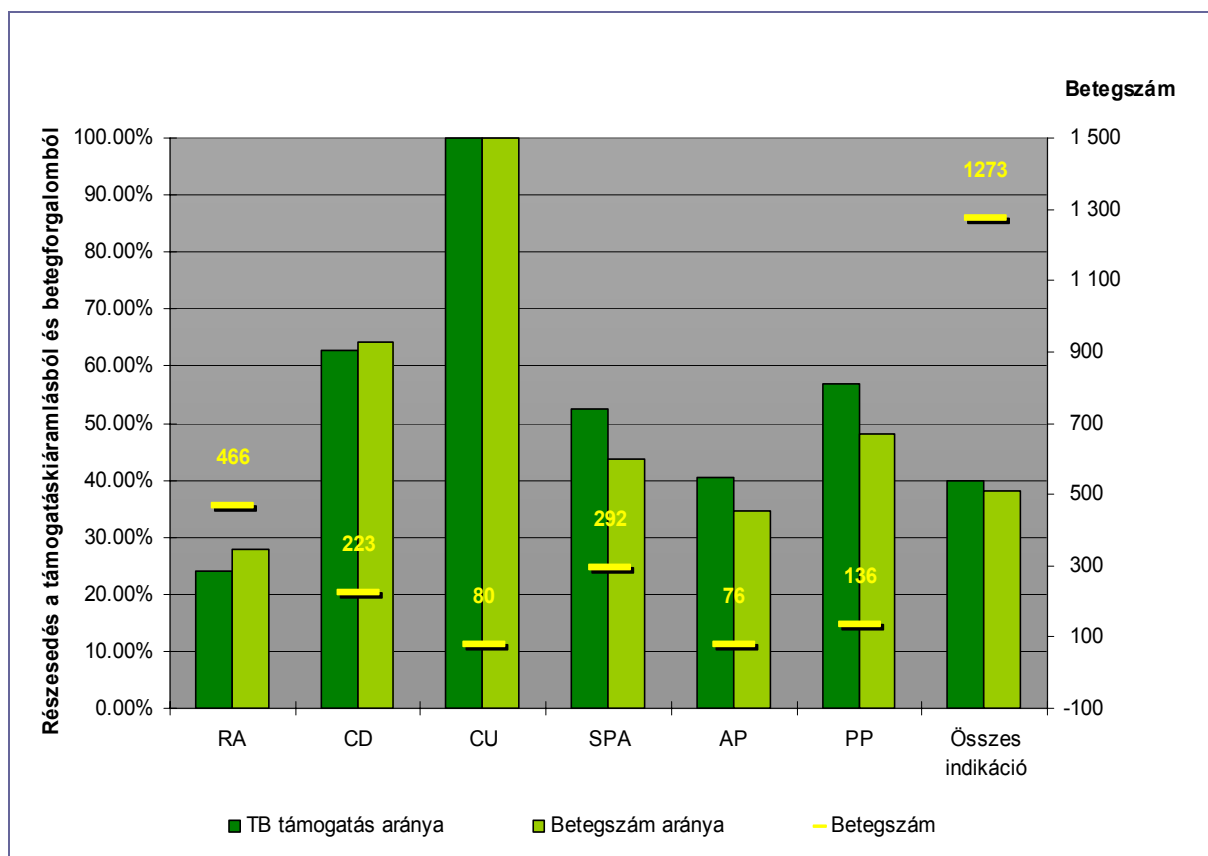
VII.2.4.3 Remicade gyógyszerkészítmény

A Remicade a legtöbb indikációban rendelhető brand, egyedül JIA-ban nem írható, gyermekkori CD-ben és CU-ban azonban kizárólagosságot élvez. Az autoimmun gyulladásos kórképek biológiai terápiáiban összességében a Remicade a piacvezető brand mind a kezelt betegek számát, mind a támogatáskiáramlást tekintve.

Remicade esetében is az RA a legjelentősebb indikáció 466 fővel, noha a kezelt betegek száma nem éri el a másik két brand adatait. Humiránál már említettük a CD indikáció jelentőségét, 2008 decembere előtt akárcsak Humiránál, Remicade-nél is elenyésző számú beteg jelent meg a patikai forgalomban (14 fő). Azóta arányuk közel tizenhatszorosára emelkedett, jóval nagyobb ütemben tehát, mint azt a Humira esetén tapasztaltuk, 2009 második negyedévében már 223 beteg volt terápián. A Remicade minimálisan olcsóbb terápiás lehetőség ebben az indikációban. A SPA, AP és PP az a három indikáció, melyben 2008 decemberével mindhárom brand „szabad utat kapott”, vagyis felkerült az újonnan

létesített Eü. rendelkezésekre. AP indikációban a három brand részesedése közel azonos a betegszám tekintetében 2009 második negyedévében 74-71-**76** fővel. Remicade-del relatíve legdrágább, míg Enbrellel legolcsóbb az AP terápia, a különbség köztük közel 270 ezer Ft a negyedéves periódus tekintetében. Megjegyezzük, hogy ez megfelel az alkalmazási előírások útmutatásai alapján kalkulált teoretikus költségeknek. SPA és PP indikációkban a kezelési költségeket illetően hasonló megállapításokat tehetünk azzal a különbséggel, hogy ezekben az indikációkban a Remicade betegforgalmi részesedését rendkívül dinamikus emelte, jelentősen túlszárnyalva kompetitorait (SPA: 174-188-**292**; PP: 104-42-**136**). RA indikációban a Remicade a relatíve legolcsóbb terápia, a legalacsonyabb részesedéssel a kezelt betegek arányából.

8. ábra: A Remicade piaci részesedése 2009. II. negyedévében



VII.2.5 Biológiai terápiák elemzett indikációkban készítményenkénti alkalmazásának összefoglalása

A felhasználás struktúrájáról, vagyis a betegforgalmi adatok alakulásáról a támogatási költségek összefüggésében az alábbi általánosító megállapítások tehetők a legfrissebb, **2009 második negyedévi** adatok elemzése alapján:

- Egyedül a CD az az indikáció, ahol a felhasználás az egészségbiztosító számára kedvezőbb struktúrát követi, tehát ahol az alacsonyabb költségű terápiával a lehető legtöbb beteg kezelése biztosított. (Megjegyezzük, hogy a megelőző időszakokban ez nem teljesült).
- A CU indikáció speciális abból a szempontból, hogy esetében egy brand kizárólagosságot élvez, a JIA indikáció esetében pedig jelenleg csak az Enbrel produkál számottevő forgalmat, így itt készítményenkénti összehasonlításból fakadó következtetéseket levonni jelenleg nem lehet.
- AP-ben anomáliára utaló jelet nem találtunk, ugyanakkor az alacsonyabb költségű terápiák nem növelik betegforgalmi részesedésüket a drágább Remicade ellenében, a három brand részesedése szinkronban van.
- A többi indikációban (RA, SP, PP) a felhasználás struktúrája nem illeszkedik az egészségbiztosító érdekeihez: a kedvezőbb költségű terápiák alacsony betegforgalmi részesedéssel bírnak. Utóbbi 4 indikáció esetében tehát a betegforgalom terelésével megtakarítás lenne realizálható.

VII.2.6 Kitekintés a biológiai terápiák indikációnkénti alkalmazásának gyakorlatára

Egy főre eső támogatási összegek és dózisok

Készítettünk egy táblázatot, melyben egyfelől a realizált átlagos negyedéves támogatási összegeket láthatjuk betegszámmal súlyozva, másfelől a teljes vizsgált időszakra vonatkozóan az egy TAJ-ra jutó átlagos kumulált támogatási összegeket. Utóbbi adattal kapcsolatban felhívjuk a figyelmet arra, hogy fenntartással kezelendő, csupán iránymutatásnak alkalmas, tekintve hogy szinte kivétel nélkül jelentős betegszám-emelkedés következett be 2008 decemberével, vagyis a támogatásvolumen-szerződés pillérét képező új indikációs pontok kihirdetésével. Az új betegek terápiájukat 7 hónapon belül kezdték meg, ezért a mg-ban mért kiváltások alapján kalkulált terápiahossz átlagát csökkentik.

Megjegyezzük, hogy az alábbi táblázat az egyes készítmények arányáról adott indikáción belül nem tartalmaz információt:

9. táblázat: Egy főre eső negyedéves realizált és kumulált támogatás indikációnként és brandenként

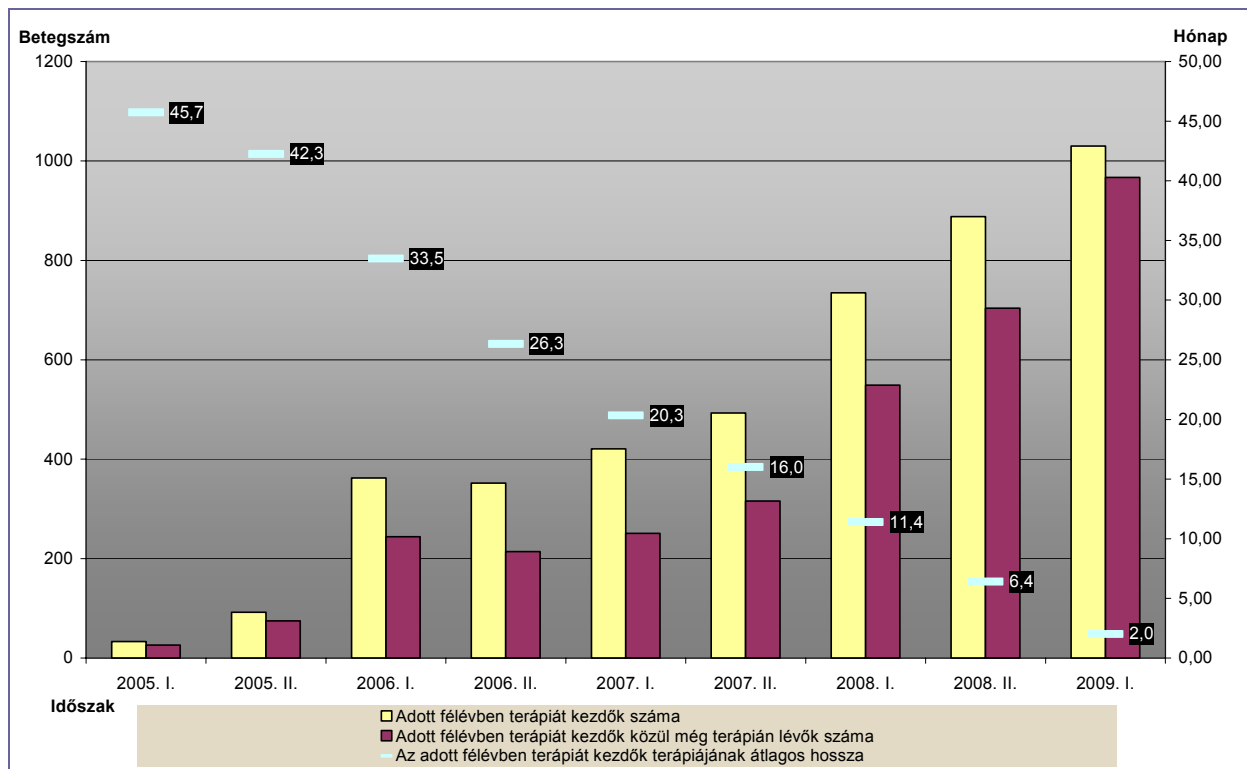
Indikáció, brand	Negyedéves átlagos, betegszámmal súlyozott támogatási költség	Kumulált teljes támogatási összeg/TAJ	Terápián töltött átlagos negyedévek száma	Negyedéves támogatási költség-perzisztencia arány
RA				
Remicade	719 585	3 174 586	4.4	163 542
Enbrel	854 730	2 910 975	3.4	251 391
Humira	856 379	4 126 121	4.8	178 412
Mabthera	1 256 844	2 580 392	2	628 422
JIA				
Enbrel	747 955	4 988 120	6.7	111 635
Humira	nem értékelhető			
CD*				
Remicade	867 410	1 725 357	nem releváns	
Humira	738 492	1 508 314	nem releváns	
CU				
Remicade	736 576	2 702 257	3.7	199 075
SPA				
Remicade	1 123 114	4 778 341	4.3	261 189
Enbrel	730 411	4 309 153	5.9	123 798
Humira	714 961	2 638 805	3.7	193 233
AP				
Remicade	1 121 568	3 878 757	3.5	320 448
Enbrel	732 526	4 008 162	5.5	133 187
Humira	782 055	3 015 256	3.9	200 527
PP				
Remicade	1 195 123	4 266 311	3.6	331 979
Enbrel	794 280	2 448 576	3.1	256 219
Humira	755 124	1 232 856	1.6	471 953

Olyan anomáliára utaló jelet nem találunk, amelynek háttérében az alkalmazási előírás utasításainak figyelmen kívül hagyása állna. RA és AP indikációkban egyértelműen a legalacsonyabb költségű terápiák mellett (Remicade és Enbrel) legmagasabb a perzisztencia, ami a költséghatékonyság valószínű fennállására utal, így megfontolást érdemelhetne biztosítói szempontból az említett brandek első vonalba emelése. SPA és PP indikációknál is érdemes megvizsgálni a negyedéves terápiás költség és perzisztencia arányát, ami mindkét esetben az Enbrelnél mutat kedvező értékeket, noha a Humira terápia relatíve alacsonyabb költségű.

Átlagos alkalmazási idő készítményenként

Fontos többlet információt nyújthat még, hogy a betegek mennyi ideig vesznek részt biológiai terápiában. Ehhez féléves bontásban vizsgáltuk, hogy melyik félévben hány fő kezdett terápiát, ők átlagosan hány hónapig voltak terápián, és a terápiára lépők közül hányan részesülnek a legfrissebb adatok alapján jelenleg is terápiában. Annak meghatározásához, hogy ki mikor kezdte a terápiát, a legelső kiváltás dátumát vettük figyelembe. A pontosabb adatok érdekében azonban a további elemzésből kiszűrtük azokat a betegeket, akik átlagosan több mint 3 hónap szünetet tartanak két kiváltás között, mert róluk azt feltételeztük, hogy nem szedik rendszeresen a készítményeket. Ennek következtében az azonosított 4.621 betegből 4.411 maradt a vizsgálatban. Az elemzést nem végeztük el indikációnként, mert az alkalmazási előírások szinte egyik esetben sem (PP indikációban Enbrel terápia kivételével) javasolják a kezelés felfüggesztését vagy szüneteltetését, a dózisoknak pedig ebben az esetben nincs jelentőségük. Az eredményeinket az alábbi ábra mutatja.

9. ábra: Adott félévben TNF- α gátló terápiát kezdő betegek gyógyszerkiváltásainak jellemzői



Az ábra sárga oszlopai mutatják az adott félévben terápiát kezdő betegek számát, míg a mellettük lévők a még mindig kezelésben részesülők számára vonatkoznak. Ebben az esetben az minősül még kezelés alatt állónak, aki az utolsó negyedévben gyógyszert váltott ki. A két oszlop különbsége a terápiákat elhagyó betegek számát jelenti. A kék vonalak pedig azt mutatják, hogy az adott félévben terápiát kezdők átlagosan mennyi időt töltenek terápián. Az ábrából látszik, hogy a betegek többsége nem hagyja abba a terápiát, hanem akár évekig is szedi a gyógyszereket.

Készítményváltás- terápiahűség

A terápiahűség legkevésbé rheumatoid arthritis indikációban jellemző, a betegeknek összesen 70-75%-a maradt a vizsgált időszakban mindvégig az elsőként választott brandnél a kezelése során. Ez az arány spondylitis ankylopoeticában 89%, arthritis psoriaticában 87%, plakkos psoriasisban pedig 81%-nak bizonyult. RA-ban megállapítható továbbá, hogy itt a legnagyobb arányú a többi vizsgált indikációhoz képest egy harmadik féle készítmény kipróbálása is: 5% vs. 1-2%.

Az Enbrel, a Humira és a Remicade esetében a terápiahűség az elemzett négy indikációban hasonlóságot mutat, vagyis az első választás után a betegek nagyságrendileg azonos arányban alkalmazták az elemzés által lefedett időtartam alatt mindvégig a megkezdett terápiát. A Raptiva készítmény törzskönyvét az EMEA időközben visszavonta, ezért nem került bele összefoglalónkba. Egyedül plakkos psoriasis indikációban mutatkozik előny a Humira javára, de ebben az esetben figyelembe kell venni azt, hogy a készítményt használók száma jelenleg messze elmarad az Enbrel és a Remicade betegszáma mellett, vagyis a kis mintanagyság miatt az eredmények még nem robosztusak.

10. táblázat: Brandenkénti terápiahűség különböző indikációkban

	MARADT AZ ELSŐ VÁLASZTÁSNÁL (TAJ %)			
	RA	SPA	AP	PP
ENBREL	75%	88%	86%	87%
HUMIRA	70%	91%	88%	96%
REMICADE	71%	88%	86%	85%

A fenti adatok hazai gyakorlati példán keresztül is tükrözik a nemzetközi klinikai vizsgálatok alapján tett azon megállapításokat, hogy a gyulladásos kórképekben alkalmazott TNF- α gátló készítmények hatásossága összevethető.

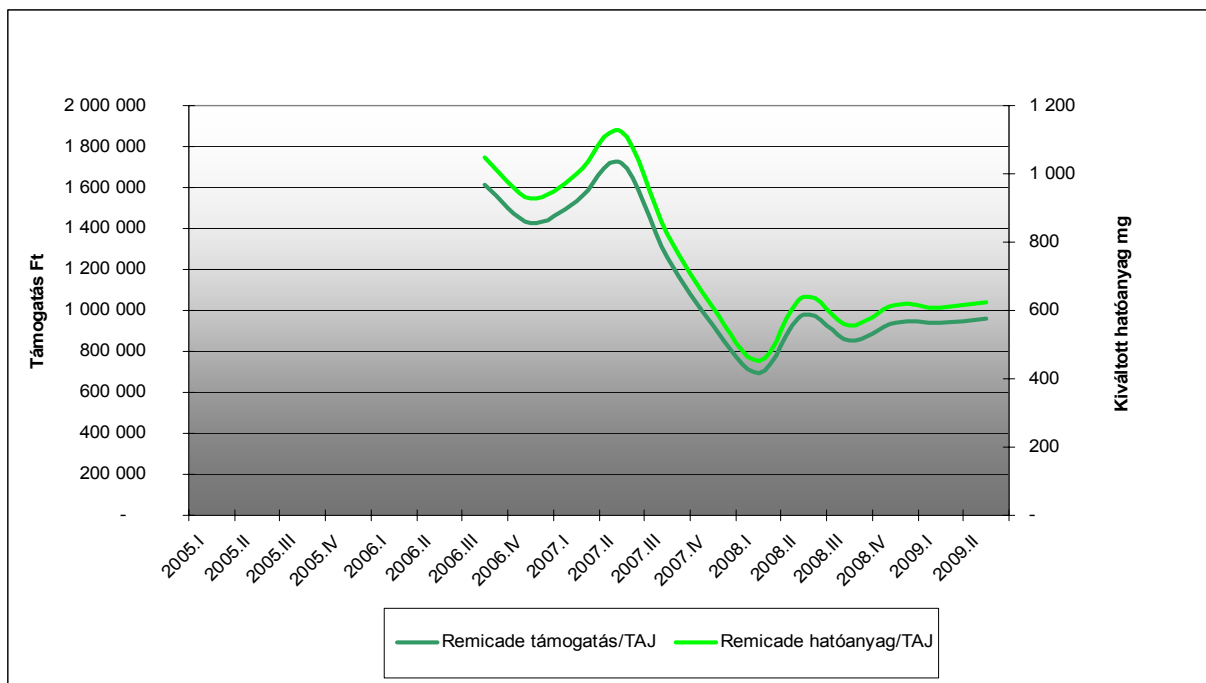
Az elsőként választott készítményeknek az elemzett időszakban kialakult forgalma jellemzően nem mutat egyenesen arányos összefüggést a támogatott gyógyszerkörbe kerülés időpontjával, amennyiben ez az eltérés nem haladja meg az egy évet. Egyedül plakkos psoriasis indikációban jelentek meg a készítmények több éves különbséggel, mellyel részben magyarázható a Humira forgalmának elmaradása a komparátor készítményekétől.

VII.3 Colitis ulcerosa biológiai terápiájának társadalombiztosítási támogatásának alakulása

Egy főre eső támogatás és dóziskiváltás

Colitis ulcerosa indikációban biológiai terápiákkal eddig összesen 167 beteget kezeltek, és erre az OEP mintegy 449 millió forintot fordított. 2006. második fele óta jelenik meg a patikai forgalomban TNF-alfa gátló kiváltás ebben a betegségben, ahol egyedül Remicade írható. Megvizsgáltuk az egy főre eső támogatást és kiváltott dózist, az alábbi ábra az eredményeket mutatja. 2007. utolsó negyedében még mindössze 25 beteget kezeltek, 2009 második negyedére az ellátottak száma több mint háromszorosára, 84 főre nőtt. Az ábrán jól látszik, hogy a nagyon magas kezdeti értékek helyett az utóbbi időben – 2008 eleje óta – az egy főre eső dózisok, illetve ezen keresztül a támogatási értékek beállni látszanak egy konstans szintre. A teljes időszakra vonatkozóan 2,7 millió Ft az egy betegre eső kumulált támogatási összeg.

10. ábra: Egy főre eső támogatás és hatóanyag-kiváltás CU indikációban, negyedéves bontásban



VII.4 A colitis ulcerosa terápiás költsége

Colitis ulcerosa indikációjában jelenleg alkalmazható termék a **REMICADE 100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ** 1x. Adagolása a következőképpen indokolt^{13,23}: 5 mg/ttkg a 0 héten, 5 mg/ttkg a 2. héten, majd 5 mg/ttkg a 6. héten. Ezt követően a javasolt dózis 5 mg/ttkg 8 hetente. Átlagos 70 kg-os felnőtt esetében 28 ampulla szükséges **éves szinten**, melynek terápiás költsége befogadási árral számolva $28 \times 154\,278 = 4\,319\,784$ Ft.

11. Táblázat Az adott indikációkra fordítható maximális támogatási összeg (anti-TNF- α terápia)

Autoimmun betegség megnevezése	Biológiai terápiába bevonható betegek száma	Legolcsóbb terápia költsége	Adott csoport maximális finanszírozási keretösszege
rheumatoid arthritis	1 300	3 239 838	4 211 789 400
juvenilis rheumatoid arthritis	100	3 738 059	373 805 900
spondylitis ankylopoetica	200	3 594 734	718 946 800
arthritis psoriatica	150	3 594 734	539 210 100
plakkos psoriasis	150	3 744 310	561 646 500
Crohn-betegség	300	3 594 734	1 078 420 200
Crohn-betegség (juvenilis+fisztulázó)	100	4 319 784	431 978 400
colitis ulcerosa	150	4 319 784	647 967 600
Összesen	2450		

Forrás: Szakmai Kollégiumok, OEP-GYFO

A fenti táblázat az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Gyógyszerügyi Főosztálya által készített költségvetési kiáramlásra vonatkozó prognózis tábla, mely a kiemelt indikációhoz kötött támogatással történő biológiai terápiák befogadása előtt készült (2008)

12. táblázat: Az adott indikációk terápiás költségei betegenként, éves viszonylatban (anti-TNF- α terápia)

Brand	Kiszerezés	Adagolás	Éves dobozszám	Bruttó fogyasztói ár (kiszerezéseként)	Terápia költség/beteg/év
Rheumatoid arthritis (RA)					
ENBREL	25 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	2x25mg /hét vagy	26 doboz	144 218	3 749 668
	50 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	1x50mg/hét	13 doboz	287 543	3 738 059
HUMIRA	40 MG OLDATOS INJEKCIÓ 2x	2 hetente 40mg	13 doboz	276 518	3 594 734
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 3mg/ttkg	7x3 ampulla	154 278	3 239 838
Juvenilis rheumatoid arthritis (JIA)					
ENBREL	25 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	2x25mg /hét vagy	26 doboz	144 218	3 749 668
	50 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	1x50mg/hét	13 doboz	287 543	3 738 059
Spondylitis ankylopoetica (SPA)					
ENBREL	25 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	2x25mg /hét vagy	26 doboz	144 218	3 749 668
	50 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	1x50mg/hét	13 doboz	287 543	3 738 059
HUMIRA	40 MG OLDATOS INJEKCIÓ 2x	2 hetente 40mg	13 doboz	276 518	3 594 734
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784
Arthritis psoriatica (AP)					
ENBREL	25 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	2x25mg /hét vagy	26 doboz	144 218	3 749 668
	50 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	1x50mg/hét	13 doboz	287 543	3 738 059
HUMIRA	40 MG OLDATOS INJEKCIÓ 2x	2 hetente 40mg	13 doboz	276 518	3 594 734
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784
Plakkos Psoriasis					
ENBREL	50 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	2x50mg/hét 12 hétig	6 doboz	287 543	1 725 258
	25 MG OLDATOS INJEKCIÓ 4x	majd 2x25mg/hét 12 hétig, majd 12 hét kihagyás után 16 hétig 2x25 mg/hét	14 doboz	144 218	2 019 052
				összesen	3 744 310
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784
RAPTIVA	100 MG POR ÉS OLDÓSZER 4x	0,7mg/ttkg kezdő után 1mg/ttkg /hét	13 doboz	289 368	3 761 784
Colitis ulcerosa					
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784
Crohn-betegség					
HUMIRA	40 MG OLDATOS INJEKCIÓ 2x	80mg 0. héten, majd 40mg 2.héten, majd minden 2. héten 40mg	13 doboz	276 518	3 594 734
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784
Crohn-betegség (fisztula juvenilis)					
REMICADE	100 MG POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ 1x	0.2.6.hét, utána 8hetente 5mg/ttkg	7x4 ampulla	154 278	4 319 784

13. Táblázat Colitis ulcerosa társadalombiztosítási támogatás alakulása (összes biológiai terápia)

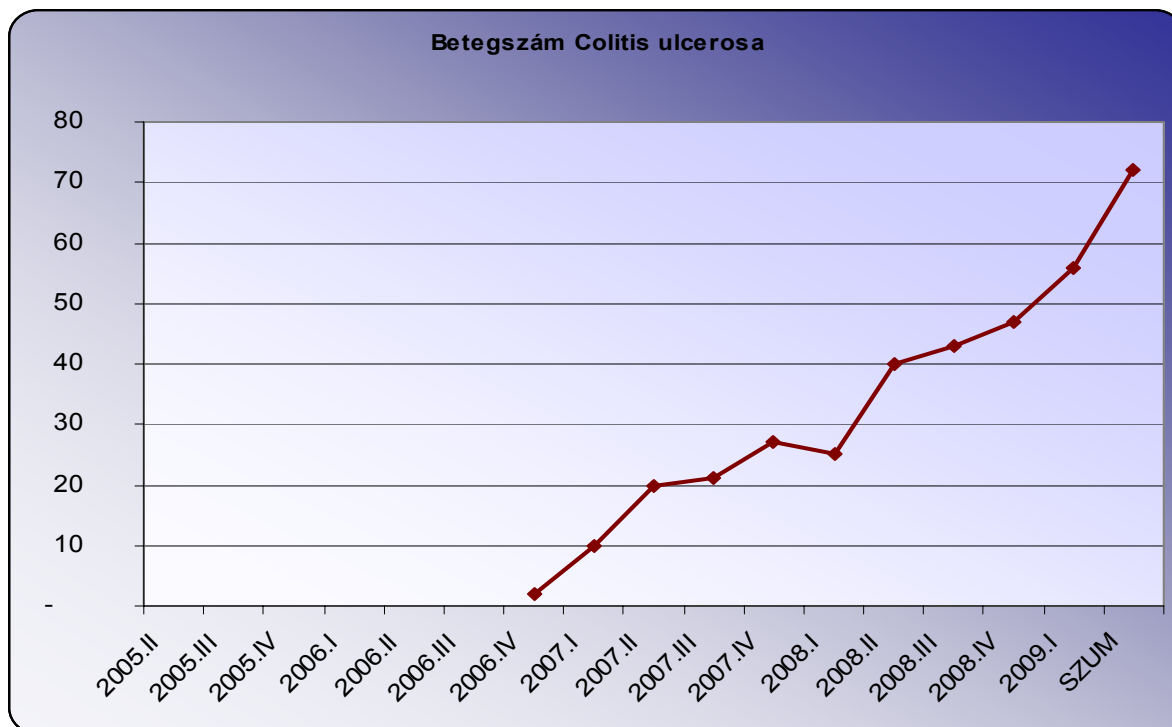
	Colitis ulcerosa					
Kiváltás negyedév	TB tám	Össz %-ában	TB tám előző negyedév %-ában	TAJ	TAJ előző negyedév %-ában	TAJ-ra eső TB tám
2006.III	3 224 088	100%		2		1 612 044
2006.IV	14 275 104	100%	443%	10	500%	1 427 510
2007.I	30 666 504	100%	215%	20	200%	1 533 325
2007.II	36 143 608	100%	118%	21	105%	1 721 124
2007.III	33 967 316	100%	94%	27	129%	1 258 049
2007.IV	23 197 256	100%	68%	25	93%	927 890
2008.I	27 608 118	100%	119%	40	160%	690 203
2008.II	42 143 648	100%	153%	43	108%	980 085
2008.III	39 971 456	100%	95%	47	109%	850 457
2008.IV	52 797 066	100%	132%	56	119%	942 805
2009.I	67 591 542	100%	128%	72	129%	938 771
SZUM	371 585 706	100%		146		

A fenti táblázat a colitis ulcerosa biológiai kezelésének társadalombiztosítási támogatás vonzatát és forgalmi adatait mutatja.

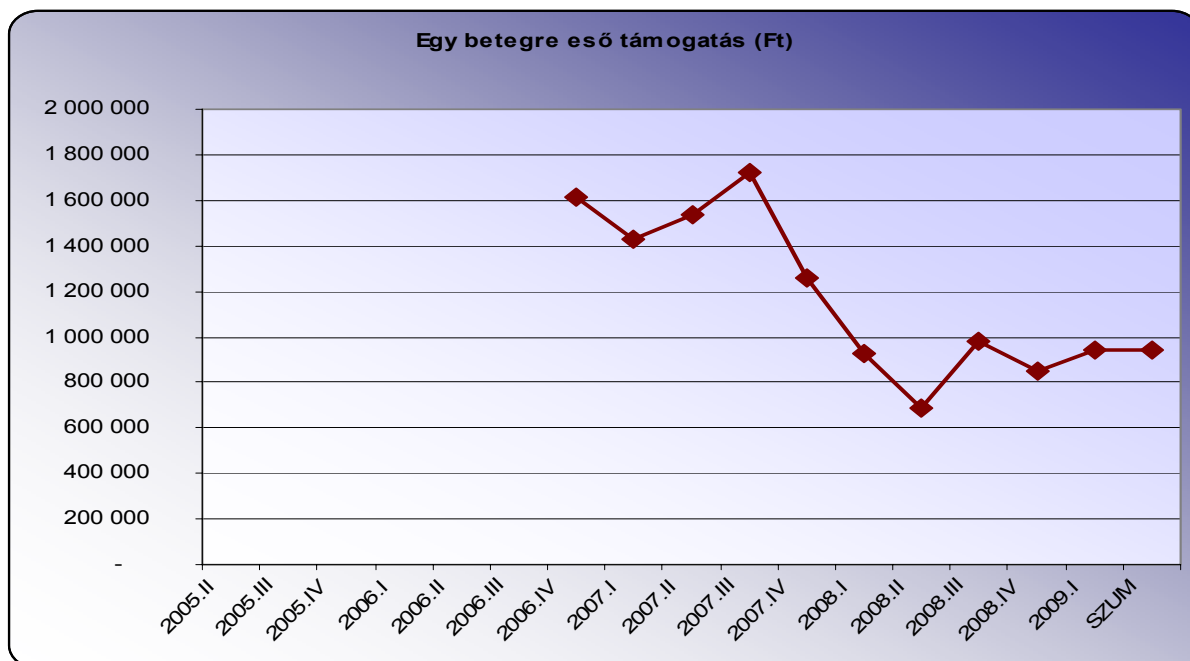
14. Táblázat Colitis ulcerosa társadalombiztosítási támogatásának alakulása az elmúlt években

	Colitis ulcerosa (Remicade)					
Kiváltás negyedév	TB tám (Ft)	Összes Remicade %-ában	TB tám előző negyedév %-ában	TAJ	TAJ előző negyedév %-ában	TAJ-ra eső TB tám
2006.III	3 224 088	2%		2		1 612 044
2006.IV	14 275 104	6%	443%	10	500%	1 427 510
2007.I	30 666 504	10%	215%	20	200%	1 533 325
2007.II	36 143 608	12%	118%	21	105%	1 721 124
2007.III	33 967 316	9%	94%	27	129%	1 258 049
2007.IV	23 197 256	8%	68%	25	93%	927 890
2008.I	27 608 118	6%	119%	40	160%	690 203
2008.II	42 143 648	8%	153%	43	108%	980 085
2008.III	39 971 456	7%	95%	47	109%	850 457
2008.IV	52 797 066	7%	132%	56	119%	942 805
2009.I	67 591 542	6%	128%	72	129%	938 771
SZUM	371 585 706	7%		146		1 171 115

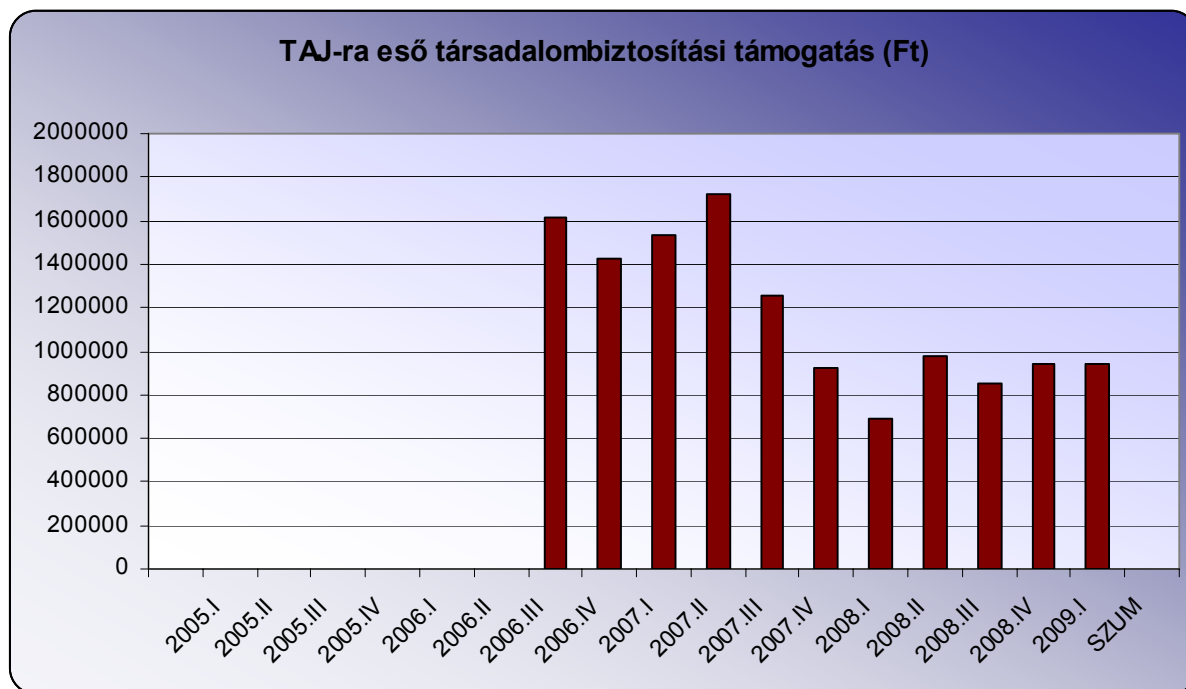
11. ábra A biológiai terápiában részesülők betegszáma colitis ulcerosában



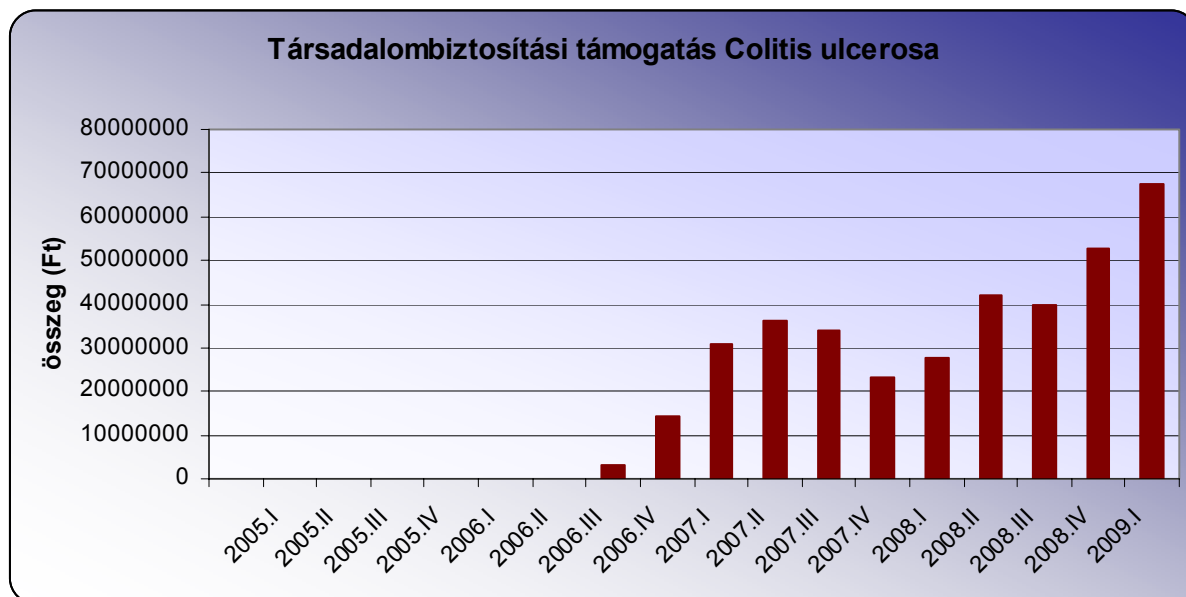
12. ábra biológiai terápiában részesülők betegekre eső társadalombiztosítási támogatás alakulása colitis ulcerosában



13. ábra Egy betegre eső társadalombiztosítási támogatás alakulása



14. ábra Biológiai terápiára fordított társadalombiztosítási támogatás alakulása colitis ulcerosában



VII.5 Felírási gyakorlat elemzése

Az egységes támogatási struktúra kialakításának részeként szakmai és finanszírozási szempontból is létfontosságúnak bizonyult a készítmények felírására jogosult orvosok és intézmények körének kijelölése. Az előzetes koncepció alapján intézményenként legfeljebb három olyan szakorvos rendelhetné a gyógyszereket, akik a leginkább jártasak a gyulladásos reumatológiai, gasztroenterológiai, illetve bőrgyógyászati kórképek biológiai terápiájában. Az alábbi fejezetekben a 2008 decembere után kialakult felírási gyakorlatra vonatkozó adatokat elemezzük.

VII.5.1 Gyulladásos gasztroneterológiai kórképekben alkalmazott biológiai készítmények felírási gyakorlata

Az egységes támogatási rend kialakítása előtt a Crohn-betegség (OEP által finanszírozott) TNF- α gátlóval történő kezelésére lehetőség volt – fekvőbeteg ellátás keretében – 11 kijelölt intézményben. 2008 decembere után az intézménylista jelentősen kibővült, párhuzamosan azzal, hogy megkezdődött a CU betegség biológiai terápiájának indikációhoz kötött, kiemelt, 100%-os támogatása is. Jelenleg 18 centrum 23 osztályának gasztroenterológus szakorvosai bírnak felírási jogosultsággal. Az alábbi táblázatban a kibővített centrumlista látható, külön kiemelve az egységes finanszírozási struktúra megvalósulása után bevont intézményeket:

15. Táblázat Gyulladásos gasztroenterológiai kórképek kezelésére kijelölt intézmények

Város	Intézmény neve
Budapest	Fővárosi Önkormányzat Szent János és Észak-budai Egyesített Kórházai
Budapest	Semmelweis Egyetem
Budapest	Állami Egészségügyi Központ
Budapest	Madarász utcai Gyermekkórház- Rendelőintézet
Budapest	Főv. Önk. Péterfy Sándor utcai Kórház- Rendelőintézet
Budapest	Főv. Önk. Heim Pál Gyermekkórház
Debrecen	Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
Győr	Petz Aladár Megyei Oktató Kórház
Kaposvár	Kaposi Mór Oktató Kórház
Miskolc	Miskolci Egészségügyi Központ

Miskolc	Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Gyermekegészségügyi Központ
Pécs	Baranya Megyei Kórház
Pécs	Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum
Szeged	Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Szekszárd	Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza
Szombathely	Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit Zrt.
Veszprém	Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház- Rendelőintézet
Zalaegerszeg	Zala Megyei Kórház

Megjegyezzük, hogy CD kezelésére fekvőbeteg-ellátásban lehetőség volt a Budai Irgalmasrendi Kórházban is, a jelenleg érvényes centrumlista azonban nem tartalmazza ezt az intézményt. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a felírási gyakorlat 99%-ban felel meg az előírásoknak: csupán 3 TAJ esetében fordult elő az, hogy a felíró orvos – noha gastroenterológiai szakvizsgával rendelkezett – nem kijelölt intézményben, ill. kijelölt intézményhez tartozó vényen rendelte az érintett gyulladásos kórkép valamely készítményét. Az alábbi adatokból jól látható az is, hogy igen alacsony kihasználtsággal működnek a fekvőbeteg-ellátási rendszer átalakítása után a bővített centrumlistára felvett intézmények, ugyanakkor kiemelkedően magas értékek figyelhetők meg a Semmelweis Egyetem klinikáján.

16. táblázat: Gyulladásos gastroenterológiai kórképek ellátása intézményenként, TAJ alapon

Intézmény neve	TAJ (db)	Beteg arány	Orvosok
Miskolci Egészségügyi Központ	0	0.00%	0
Pécsi Tudományegyetem, Orvostudományi és Egészségtudományi Centrum	31	6.02%	5
Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ	71	13.79%	6
Tolna Megyei Önkormányzat Balassa János Kórháza	35	6.80%	3
Vas Megyei Markusovszky Kórház Nonprofit ZRt.	7	1.36%	7
Veszprém Megyei Csolnoky Ferenc Kórház- Rendelőintézet	20	3.88%	4
Semmelweis Egyetem	163	31.65%	17
Állami Egészségügyi Központ	61	11.84%	8
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi	58	11.26%	11

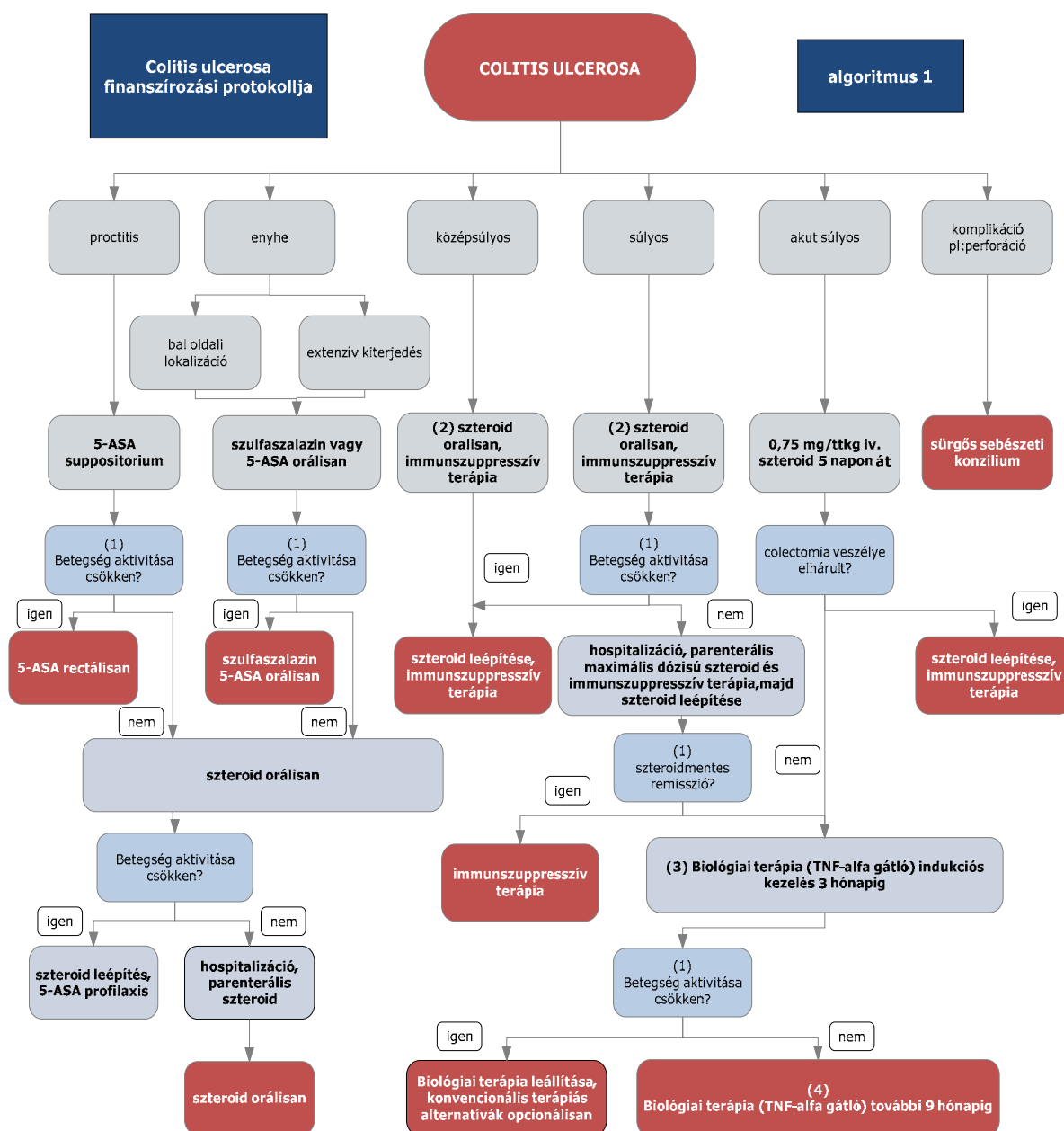
Centrum			
Petz Aladár Megyei Oktató Kórház	11	2.14%	3
Fővárosi Önkormányzat Szent János és Észak-budai Egyesített Kórházai	6	1.17%	2
Madarász utcai Gyermekkorház- Rendelőintézet	0	0.00%	0
Főv. Önk. Péterfy Sándor utcai Kórház- Rendelőintézet	11	2.14%	2
Főv. Önk. Heim Pál Gyermekkorház	4	0.78%	4
BAZ Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház Gyermek-egészségügyi Központ	3	0.58%	3
Baranya Megyei Kórház	3	0.58%	2
Kaposi Mór Oktató Kórház	14	2.72%	4
Zala Megyei Kórház	14	2.72%	2
Fejér Megyei Szent György Kórház	3	0.58%	1

VIII Finanszírozási protokoll algoritmus

Finanszírozási sarokpontok optimális megvalósíthatóságának és ellenőrzésének kritériumai.

VIII.1 A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozási protokollja

VIII.1.1 A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozási algoritmus



VIII.1.2 A felnőttkori colitis ulcerosa finanszírozásának ellenőrzési kritériumai

A **finanszírozási és ellenőrzési sarokpontok** megjelenítése rendkívül fontos, hiszen a társadalombiztosítási támogatások optimális felhasználását biztosíthatja, ezért az alábbi

VIII.1.2.1 Adminisztratív ellenőrzési pontok (folyamatba épített ellenőrzés)

1. Kompetencia szint: kijelölt intézmény, szakorvosi kompetencia ellenőrzése
2. Betegadatok (online TAJ ellenőrzés)
3. Jogszabályban rögzített indikációs terület BNO ellenőrzése

VIII.1.2.2 Szakmai ellenőrzési pontok

A diagnózis kritériumainak rögzítése (BNO: K5180, K5190) klinikai tünetek és endoszkópos lelet alapján. A betegség klinikai tüneteinek és aktivitásának meghatározása (a vizitet megelőző egy héten át vezetett betegnapló alapján) és dokumentálásának ellenőrzése (Mayo score)

- 1 Klinikai tünetek Mayo kritériumok alapján: UCDAI maximum 12 pont
2. Enyhe colitis ulcerosa (UCDAI<6)
3. közepesen súlyos colitis ulcerosa (6<UCDAI<9)
4. Súlyos colitis ulcerosa (UCDAI>9)

A biológiai terápia kontraindikációinak kizárása és ellenőrzése

1. TBC kizárása (mellkas RTG)
2. Fertőzések kizárása
3. Demyelinizációs betegség, SLE kizárása (anamnesztikus adatok alapján)
4. Terhesség kizárása
5. Életvitel módja (fertőzésveszély)
6. labor:rutin

A kezelés monitorizálásának ellenőrzése (kontrollvizsgálat)

1. 3 havonta: labor (WE, Fvs, CRP, ASAT, ALAT, GGT, Karb, Kreat, Na, K,)
2. 3 havonta: aktivitási index (részleges Mayo score meghatározása és dokumentálása)
3. 6 havonta: mellkas RTG (tüdőgyulladás, TBC kizárása céljából)

Megjegyzés

1. Mayo score ≥ 9
2. Immunszuppresszív, immunmoduláns terápia: legalább 2mg/ttkg, vagy intolerancia esetén a legmagasabb tolerálható dózisú azathioprin (AZA) kezelés 3 hónapon át
3. fenyegető colectomia tényét sebészi konzíliumnak is meg kell erősítenie
4. legalább 2 mg/ttkg dózisú, vagy a legnagyobb tolerálható dózisú AZA mellett szisztémás szteroid igény 3 hónapon át (10mg prednisolon equivalens szteroid dózis alatt Mayo ≥ 9 és Mayo ≥ 2 endoszkópos subscore)
5. Mayo score csökkenése minimum 3 ponttal

VIII.1.2.3 Indikátorok

1. A területre fordított közkiadások alakulása, monitorozása
2. A finanszírozási algoritmus szerint kezelt betegek aránya

VIII.1.3 A felnőttkori colitis ulcerosa biológiai terápiájának indikációs pontja

Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score ≥ 9) colitis ulcerosa (K5180, K5190) kezelésére, amennyiben a betegség akut lefolyású és 5 napon át alkalmazott teljes dózisú vénás szteroid kezelés mellett colectomia szükségessége fenyeget, **vagy** adekvát immunszuppresszió mellett (legalább 2mg/ttkg vagy a legnagyobb tolerálható dózisú azathioprin) igazolt szisztémás szteroidfüggőség (3 hónapon túl szisztémásan ≥ 10 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis) esetén a szteroid adagjának csökkenésekor relapszus (endoszkópos Mayo subscore ≥ 2) igazolható, **vagy** 3 hónapon át tartó adekvát hagyományos (szteroid indukciós, majd 3 hónapos fenntartó immunszuppresszív) kezelésre nem reagáló súlyos betegségformában (Mayo >9 és endoszkópos Mayo subscore ≥ 2), a kijelölt intézmény gasztroenterológus szakorvosa három hónapig (fulmináns esetben egy alkalommal) ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség esetén (Mayo minimum 3 pontos csökkenése) a kezelés kezdetétől számítva legfeljebb egy évig - a külön jogszabályban meghatározott finanszírozási finanszírozási protokoll alapján – az OEP által közleményben közzétett gyógyszert.

VIII.1.4 A felnőttkori colitis ulcerosa biológiai terápiájának indikációs pontjában történő főbb változások részletezve

Pontosan definiált indikációk kerültek szövegezésre, ezek alapján :

1. **Klasszikus terápia rezisztens colitis ulcerosa** (3 hónapon keresztül szteroid+ immunszuppresszánsra nem reagáló beteg)
2. **Szteroid függő colitis ulcerosa** (a szakmai ajánlások szerinti fokozatos szteroid leépítés során egymást követő 2 alkalommal a betegség aktivitása ismét súlyossá válik, Mayo score ismételten nagyobb, mint 9)
3. **Akut, terápia rezisztens colitis ulcerosa** (5 nap teljes dózisú parenterális szteroidra nem reagáló beteg, a betegség aktivitása mindvégig súlyos (Mayo score 9-12) és a colectomia veszélye nem hárult el, immunszuppresszánsra terápia megkezdésére nincs idő, hiszen a készítmények 8-12 hét alatt érik el a terápiás hatást)

Szűkítés a korábbi indikációs ponthoz képest:

1. **szteroid függőséghez** csak a **szisztémás függőséget** fogadja el, tehát a lokálisan ható 1 tbl. budenosid tartós szedése nem elégíti ki a követelményeket.
2. **Immunszuppresszáns nélkül szteroid függőség** nem lehetséges ezután, csak ha a betegnél egyértelműen intolerancia igazolt
3. 3 hónapos kezdő biológiai terápiás időablak helyett **indukciós kezelést határozunk meg**, – ez jobban megfelel a klinikai vizsgálatok körülményeinek - **12 hét után dönteni kell mindenképpen a terápia hatásosságáról, illetve a terápia folytatásáról**
4. az **anti-TNF- α -ra eleve nem reagáló betegekben (primer anti-TNF- α rezisztencia)a terápia leállítása szükséges**– klinikai és vizsgálati tapasztalatok alapján valószínűleg hatékonysága egyértelműen nem bizonyított
5. **betegnapló bevezetése**, mely a betegvezetést és az optimális kontrollt biztosítja
6. **a betegnapló alapján számított Mayo score objektívebb**, mint a kontroll vizsgálat során bemondott „véletlenszerű” értékek

Bővítés:

szteroid refrakter beteg – az akut colitis ulcerosa esetén, ami nagyon ritkán (1% alatt)



colitis ulcerosa ellenőrzési adatlap

"Az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatási kategóriába tartozó betegcsoportok, indikációs területek és a felírásra jogosultak köre" c. EP-közlemény Eü100%-os támogatási kategória alapján (a 32/2004. (IV. .) ESzCsM rendelet 3. sz. melléklete)

Adminisztratív rész (a betegdokumentáció alapján)

A01. Az ellenőrzés időpontja		
A02. Az ellenőrzött egység ÁNTSZ kódja		
A03. A vizsgált beteg TAJ száma		
A04. A felíró orvos (1) pecsét száma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?	igen	nem
A05. A felíró orvos (2) pecsét száma. Jogosult volt-e a gyógyszer felírására?	igen	nem

Szakmai rész I. (a betegdokumentáció alapján)

S00. A kitöltéshez felhasznált orvosi dokumentáció(k) azonosítója		
S00a		
S00b		
S03. A vizsgált beteg testsúlya	kg	
S04. TNF-alfa terápia hatóanyaga, dózisa		
S05. TNF-alfa gátló kezelés kezdete		
S06. TNF-alfa gátló kezelés jelenleg tart-e?	igen	nem
S07. Ha nem, a TNF-alfa gátló kezelés vége		
S08a Megelőző parenterális szteroid kezelés volt-e?	igen	nem
S08b Amennyiben igen, mikor volt?		
S08c Amennyiben igen, meddig tartott?		
S10a Megelőző immunszuppresszív kezelés volt-e?	igen	nem
S10b Amennyiben igen, mikor volt?		
S10c Amennyiben igen, meddig tartott?		

Szakmai rész III. (a betegdokumentáció alapján)

S11a Mayo score mérése megtörtént?	igen	nem
S11b Amennyiben igen, mikor? Mennyi volt a értéke?	dátum	érték
S11c 1.		
S11d 2.		
S11e 3.		
S11f 4.		

Szakmai rész IV. (a betegdokumentáció alapján)

S12a. Sebészeti konzilium volt-e?	igen	nem
S12b. Colcetomia veszélye felmerült-e?	igen	nem
S12c. Colectomia konvencionális (szteroid) terápiával elkerülhető volt-e?	igen	nem

Szakmai rész IV. (a betegdokumentáció alapján)

S13a. Szisztémás szteroid hatásos volt-e?	igen	nem
S13b. Szteroid reisztancia felépett-e?	igen	nem
S13c. Indukciós TNF-alfa gátló kezelés hatásos volt?	igen	nem

PH

PH

Ellenőrzést végzők

Ellenőrzött szolgáltató

BETEGNAPLÓK

Colitis ulcerosa betegnapló

Név:

TAJ

Diagnózis:

Dátum: 200...hónap -tól.hónap-ig.

Székletszám remisszióban:

	1	2	3	4	5	6	7	átlag
Székletek száma, naponta:								
Véres széklet								

IX Jogszabály harmonizációra vonatkozó javaslatok

Javasoljuk a 32/2004 ESzCsM rendelet 2. számú mellékletének módosítását a következő módon

Felnőttkori súlyos (18 éves kor felett, Mayo score ≥ 9) colitis ulcerosa(K5180, K5190) kezelésére, amennyiben a betegség akut lefolyású és 5 napon át alkalmazott teljes dózisú vénás szteroid kezelés mellett colectomia szükségessége fenyeget, **vagy** adekvát immunszuppresszió mellett (legalább 2mg/ttkg vagy a legnagyobb tolerálható dózisú azathioprin) igazolt szisztémás szteroidfüggőség (3 hónapon túl szisztémásan ≥ 10 mg/nap prednisolon ekvivalens dózis) esetén a szteroid adagjának csökkenésekor relapszus (endoszkópos Mayo subscore ≥ 2) igazolható, **vagy** 3 hónapon át tartó adekvát hagyományos (szteroid indukciós, majd 3 hónapos fenntartó immunszuppresszív) kezelésre nem reagáló súlyos betegségformában (Mayo >9 és endoszkópos Mayo subscore ≥ 2), a kijelölt intézmény gasztroenterológus szakorvosa három hónapig (fulmináns esetben egy alkalommal) ezt követően kizárólag megfelelő válaszkészség esetén (Mayo minimum 3 pontos csökkenése) a kezelés kezdetétől számítva legfeljebb egy évig - a külön jogszabályban meghatározott finanszírozási finanszírozási protokoll alapján – az OEP által közleményben közzétett gyógyszer.

REMICADE 100mg injekció

X Irodalom

1. **Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis** Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2 www.cochrane.org
2. **Tumor necrosis factor-alpha antibody for maintenace of remission in Crohn's disease.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006893. DOI: 10.1002/14651858.CD006893 www.cochrane.org
3. **Remicade, European Public Assessment Report,**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/remicade/remicade.htm>
4. **Biologic therapy in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.** Barrie, A. and M. Regueiro, *Inflamm Bowel Dis*, 2007. 13(11): p. 1424-9.
5. **American gastroenterological association consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease,** Clark, M., et al. June 21-23, 2006. *Gastroenterology*, 2007. 133(1): p. 312-39.
6. **European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations.** Caprilli, R., et al., *Gut*, 2006. 55 Suppl 1: p. i36-58.
7. **Comparison of two adalimumab treatment schedule strategies for moderate-to-severe Crohn's disease: results from the CHARM trial.** Colombel, J.F., et al., *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(5): p. 1170-9.
8. **Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study.** Fidder, H., et al., *Gut*, 2009. 58(4): p. 501-8.
9. **American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease.** Lichtenstein, G.R., et al., *Gastroenterology*, 2006. 130(3): p. 935-9.

10. Management of Crohn's disease in adults. Lichtenstein, G.R., S.B. Hanauer, and W.J. Sandborn Am J Gastroenterol, 2009. 104(2): p. 465-83; quiz 464, 484.
11. Assessing the activity of perianal Crohn's disease: comparison of clinical indices and computer-assisted anal ultrasound. Losco, A., et al., Inflamm Bowel Dis, 2009. 15(5): p. 742-9.
12. PEfficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. eyrin-Biroulet, L., et al., Clin Gastroenterol Hepatol, 2008. 6(6): p. 644-53.
13. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Sandborn, W.J., et al., Gut, 2007. 56(9): p. 1232-9.
14. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Sandborn, W.J., et al., Ann Intern Med, 2007. 146(12): p. 829-38.
15. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. Schnitzler, F., et al., Gut, 2009. 58(4): p. 492-500.
16. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. G Stange, E.F., et al., ut, 2006. 55 Suppl 1: p. i1-15.
17. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. Travis, S., Stange, EF, Lémann, M, et al. ,JCC, 2008;2:24-62. JCC, 2008. 2: p. 24-62.
30. A gyulladáshos bélbetegségek epidemiológiájáról és patogeneziséről dr. Karlinger Kinga dr. Györke Tamás, dr. Makó Ernő, dr. Mester Ádám, dr. Tarján Zsolt.Semmelweis Egyetem, Budapest, Radiológiai és Onkoterápiás Klinika, H-Budapest, Üllői út 78/A.