Ritka betegségek gyógyszereinek egészség-gazdaságtani vonatkozásai

dr. Bánházi Judit, Kozma Petra, Nádudvari Nóra,
Péter Tünde, Vinczicziki Áron
ESKI Technológia-értékelő Iroda

Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet

1051 Budapest,
Arany János utca 6-8.
Tel.: 354-5326
354-5327
Fax: 354-5337
Honlap: www.eski.hu

Bevezetés, problémafelvetés

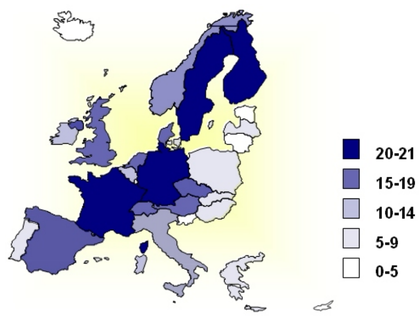
Az ún. „árva" gyógyszerekről (orphan drugs OD) általánosságban elmondható, hogy ritka és súlyos betegségek diagnosztizálására, megelőzésére, illetve kezelésére szolgálnak.

Életciklusuk minden szakasza, a fejlesztéstől kezdve a forgalomba hozatalhoz szükséges klinikai vizsgálatok kivitelezésén át a disztribúcióig speciális jegyeket visel magán, terápiás költségük kiemelkedően magas, a betegek hozzáférése pedig különleges hatósági szabályozás nélkül nem biztosított. Az árva gyógyszerek által felvetett komplex kérdéskörhöz való hozzáállás nem egységes, alapvető dilemmái:

- mennyiben maradhatnak ki az egészségügyi kiadásrobbanás megfékezésének alapvető eszközévé vált technológiaértékelés alól, illetve szükséges-e esetükben speciális értékelési kritériumok kidolgozása
- mennyiben értékelhetjük társadalmilag többre méltányossági alapon egy ritka és súlyos beteg kezelését egy súlyos beteg kezeléséhez képest egyazon szűkös forrásból,
- az akár több nagyságrenddel magasabb prémium ár vajon mennyiben tükrözi a tényleges társadalmi értéket, a gyártók számára biztosított kedvezmények (pl. 10 éves piaci

Prevalencia	Ritka betegségek száma	Hány főt érint az EU-ban
1-5/10 000	118	50-250 ezer fő
0,1-1/10 000	245	5-50 ezer fő
0,01-0,1/10 000	158	500-5 000 fő
0,001-0,01/10 000	1 121	<500 fő

Jelenleg mintegy 5 200 különböző ritka betegség fordul elő az Unióban, prevalencia adatok azonban csupán 1 642 esetben (~30%) állnak rendelkezésre. Becslések szerint összességében az EU lakosságának valamivel magasabb, mint 6%-a, vagyis mintegy 30 millió fő érintett.



Szabályozás

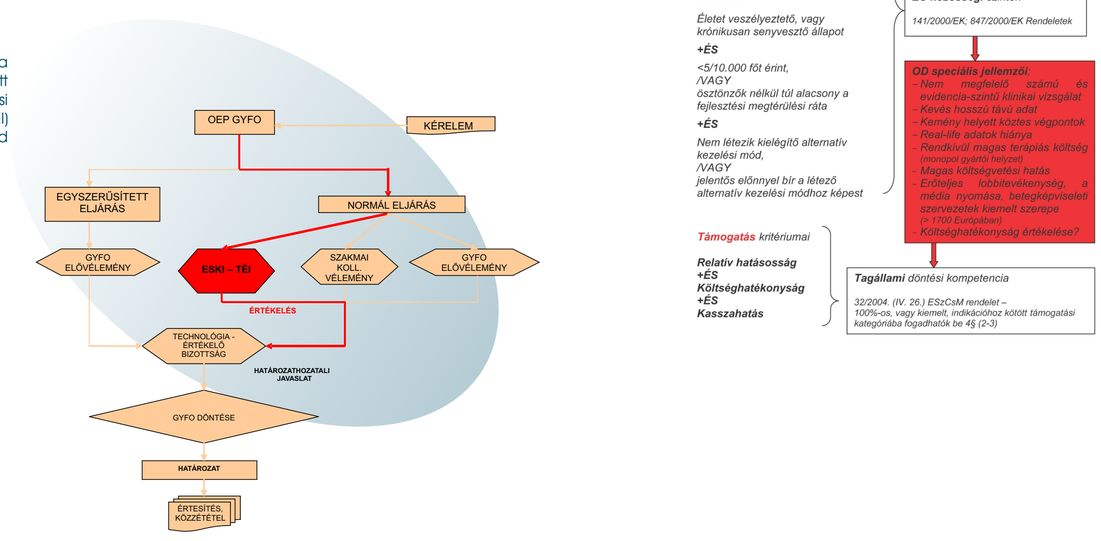
Az Európai Unióban, az utóbbi évtizedben egyre sürgetőbben fogalmazódott meg e témában egyfajta közösségi egészségpolitikai koncepció szükségessége, aminek következményeként a 2000-es évek elejétől az EU minden tagállamra nézve kötelező érvénnyel bíró rendeletekben szabályozza az „árva" gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyezésének központosított kritériumait és folyamatát. Mindezek mellett a 2008-13-as Népegészségügyi Programban a ritka betegségek témája az első számú célkitűzésben stratégiai célként szerepel, valamint a 2007-13-as Kutatási Keretprogramban is prioritásként szerepel.

Az EU ritka betegségek gyógyszereivel kapcsolatos politikája összességében az egyik legsikeresebb uniós politikaként emlegetett. A 2000-es évek elejétől napjainkig az EMEA közel 800 orphan minősítési kérelmet vett át, és immár 45 „árva" gyógyszer rendelkezik minden tagállamban érvényes központi forgalomba hozatali engedéllyel, számuk évről évre dinamikusan emelkedik.

A sikeres közösségi intézkedések ellenére a tagállamok és a tagállamon belüli régiók polgárai nem rendelkeznek egyenlő hozzáféréssel a szakszerű ellátáshoz és a ritka betegségek gyógyszereihez. A 2006. január 1. előtt forgalomba hozatali engedélyt szerzett első 22 „árva" gyógyszerhez a betegek tagállamonkénti hozzáférése az alábbiak szerint alakult 2007-ben:

A probléma kiküszöbölésének érdekében az egyes tagállamok a Bizottsággal szoros együttműködésben már megkezdték európai referenciahálózatok (szakértői hálózatok) kialakítását annak érdekében, hogy azok a ritka betegségben szenvedők is kiváló minőségű és költséghatékony egészségügyi szolgáltatásokhoz juthassanak, akiknek betegsége a források és/vagy a szakértelem különleges összpontosítását teszi szükségessé.

Magyarországon uniós tagországként a ritka betegségben szenvedők árva gyógyszerekhez való hozzáférését tehát részben a közösségi szabályozási háttér, részben pedig az előbbi által erősen determinált nemzeti kompetenciába tartozó hatályos gyógyszerár-támogatási rendszer határozza meg, az alábbiak szerint:



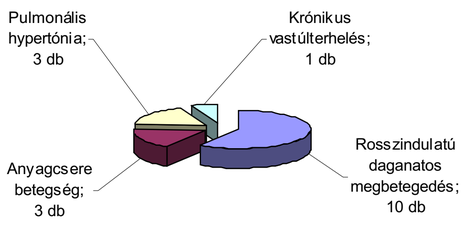
Hazánkban a forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező árva gyógyszerek gyártói az innovatív gyógyszerek esetében alkalmazott szokásos normál eljárás keretében kérelmezhetnek társadalombiztosítási támogatást, amelynek folyamatában az ESKI Technológia-értékelő Irodája (TÉI) döntés-előkészítőként a gyártói beadványok értékelését végzi, az eljárási rend folyamatában az alábbi helyet elfoglalva:

Befogadásukkor tehát a jogi szabályozás szintjén nem esnek eltérő elbírálás alá, noha Irodánk feladatát, vagyis a támogatás valamennyi kritériumának megítélését nagyban nehezíti az EU által biztosított speciális státuszuk.

Irodánk tapasztalatai

Az Iroda fennállása óta 17 db kérelmezett orphan indikáció értékelését végezte el az alábbi terápiás területeken:

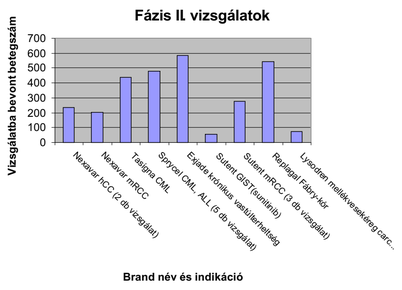
OD kérelmek típusai és megoszlása



A támogatás odaítélésében szerepet játszó relatív hatásosság, terápiás költség és költségvetési hatás, valamint költséghatékonyság értékelésénél Irodánk az árva gyógyszerek valamennyi sajátosságával szembesült.

Relatív hatásosság

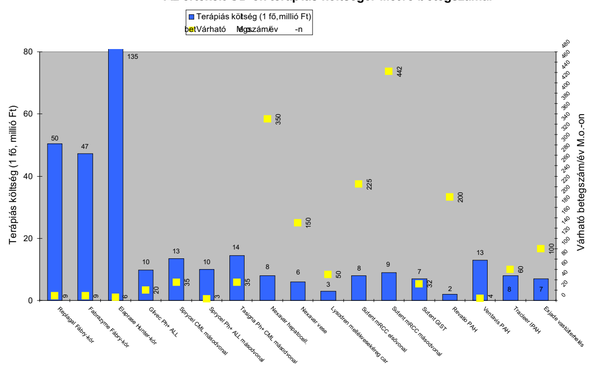
A relatív hatásosság tekintetében elmondható, hogy az orphan minősítéssel rendelkező gyógyszerek esetében az EMEA a forgalomba hozatali engedély kiadása során eltekint a legalább 2 jó minőségű kettősvak randomizált kontrollált vizsgálat feltételétől. Ennek megfelelően az Irodához érkezett beadványok közül 9 esetben 1 db fázis III. kettősvak RCT vizsgálat, a többi 8 esetben 1 db fázis II-es vizsgálat állt rendelkezésre. Ezekre a vizsgálatokra jellemző továbbá az alacsony betegszám: 2 készítmény esetén kevesebb, mint 100 beteggel végzett vizsgálat alapján törzskönyvezték a készítményt, illetve az 1000 főt egyetlen esetben sem érték el.



A vizsgálatokra általánosságban jellemző még, hogy elsősorban köztes végpontokat mértek, melyek költséghatékonysági elemzésekben történő felhasználása még validált esetben (pl. járástávolság) is módszertani problémákat vet fel.

Terápiás költség és kasszahatás

Az egy főre jutó terápiás költség hasonlóan a potenciális betegszámhoz széles intervallumban szóródik: a támogatásra benyújtott „árva" gyógyszerek 2- 135 millió Ft között mozgó terápiás költséggel bírnak, és mintegy 3-442 fő kezelését érinthetik indikációnként.



Valamennyi támogatási kérelem pozitív elbírálása esetén közel 14,5 Mrd Ft-os kasszahatásra lehetne számítani, az alábbi terápiás területek szerinti megoszlásban:

Amennyiben a teljes kasszahatás egy főre eső részét tekintjük, úgy betegenként átlagosan közel 9 millió Ft-os terápiás költséghez jutunk.

Költséghatékonyság

Az értékelt gyártói beadványok viszonylag magas arányban tartalmaztak egészség-gazdaságtani elemzést. Mindössze három esetben nem készült semmiféle kalkuláció (ebből egy esetben ultra-orphan indikációról van szó, lásd később), egy esetben költségelemzés, a maradék 13 esetben pedig teljes, tehát a hatásossági és költség adatokkal legalább két alternatív karon egyaránt kalkuláló egészség-gazdaságtani elemzés érkezett.

A beadott elemzésekről általánosságban elmondható, hogy legtöbbször best supportive care (BSC) szerepelt komparátorként. A leggyakrabban költséghatékonysági típusú elemzést végeztek, általában a megnyert életévek (Life Years Gained LYG) költségét vizsgálva, de a klinikai paraméterek között előfordult pl: eseménymentes, ill. medián túlélés, cytogenetikai válasz, és egyéb válaszadási ráták (pl.: a vizelet normál GAG értékének elérése). A költséghasznossági elemzésekben a költség/QALY inkrementális aránya 3,8-52 millió Ft között mozgott.

Irodánk észrevétele, hogy az árva gyógyszerek költséghatékonysági értékelése alapvetően beleilleszthető a normál eljárásrend keretein belül végzett originális gyógyszerek értékelési sémájába, a már említett speciális jegyek figyelembe vételével. Munkánk során a NICE publikációit kitüntetett figyelemmel kísérjük, és elmondható, hogy a szervezet számos árva gyógyszer értékeléséből származó tapasztalata alapján nem fogalmazott meg különösebb tudományos vagy metodológiai problémát, a szokásosan alkalmazott módszertant esetükben szintén megfelelőnek tartja. Megállapítja azonban, hogy az inkrementális költséghatékonysági arány (ICER) gyakran a költséghatékonysági küszöb felső határát közelíti, olykor jelentősen meghaladja azt. Ilyen esetekben a termék ajánlását az értékelő bizottságnak rendkívüli általában méltányossági indokokkal kell alátámasztania.

A NICE továbbá megkülönbözteti az „ultra-orphan" kategóriát, ami az 1/50.000 főnél kisebb prevalenciájú, rendkívül ritka betegségeket érinti. Ezen gyógyszerek értékelése problematikus a meglévő keretek között, a jövőben rájuk vonatkozóan új döntési szabályok kidolgozását célozza, ami egy magasabb költséghatékonysági küszöb-sávra is kiterjedhet (200-300 ezer £/QALY).

Az Irodánkhoz érkezett beadványok között is található „ultra-orphan" kategóriába sorolható, esetükben nem csatolt a gyártó egészség-gazdaságtani elemzést, értékelésük ténylegesen nehézségekbe ütközött.

Magyarországon ugyan nincs hivatalos költséghatékonysági küszöb, a kapott értékekről mégis elmondható, hogy nem különböznek extrém módon az egyéb normál eljárásrendű originális beadványok eredményétől, ami ugyanakkor magas terápiás költségük miatt nehezen magyarázható.

Az Irodánkhoz beérkezett elemzések felépítése és minősége nagy változatosságot mutatott, szinte minden esetben jelezni kényszerültünk kritikai észrevételeinket a döntéshozók felé. Irodánk meglátása, hogy a kedvezőbb végső eredményeket a beadványok készítői gyakran módszertani kompromisszumok árán kívánják elérni, noha hivatalos küszöb hiányában ilyen jellegű kényszerítő erő nem hat rájuk, és az árva gyógyszerek esetében a NICE gyakorlatából kiindulva egy magasabb arányszám is indokolt lehet.

Kitekintés a jövő

Összességében elmondható, hogy az „árva gyógyszerek" komplex kérdésénél alapelvnek tekinthető, hogy a ritka betegségben szenvedőknek más betegekkel egyenlő mértékben kell jogosultnak lenniük betegségük megelőzésre, diagnosztizálásra és kezelésre, vagyis a hozzáférés biztosítása mind közösségi, mind tagállami szinten elsőszámú prioritásként kezelendő.

Ennek érdekében az utóbbi időben számos kezdeményezés napvilágot látott, a jövőben pedig potenciálisan az alábbi területeken számíthatunk változásokra:

Rövid távon

- Hatóság szerepe: a jelenlegi engedélyezési folyamat javítása (jobb adatminőség), a terápiás hozzáadott érték tudományos értékelése EU szinten, tagállami szakértők és betegszervezetek bevonásával;
- Ipar szerepe: árak transzparenciája, csökkentése;
- Politikusok szerepe: forrásallokáció;
- Támogatási oldal szerepe: (továbbra is tagállami kompetenciában):
  - EU-szintű közös értékelésre és referencia árra alapozott döntés,
  - Kockázat-megosztási modellek kialakítása,
  - Támogatás csak a betegek jól definiálható csoportjára szűkítve,
  - Támogatás elutasítása jelentős információhiány, vagy nagyon magas költségvetési hatás esetén,
  - A kezelés optimális útjának meghatározása szakértői centrumok,
  - „ultra-orphan" kategória esetleges megkülönböztetése, eltérő döntési szabályok kialakítása;
- Szakma szerepe: erősíteni a tudatosságot a ritka betegségek diagnosztizálásában és kezelésében, szakértőkre való fókuszálás;
- Betegszervezetek szerepe: lobbizás-finanszírozás átláthatóságának növelése.

Hosszú távon:

- A 2000/141-es EC rendelet újraszabályozása;
- Forráskoncentráció: K+F-re vonatkozó alternatív modell fejlesztése, ipar-független K+F finanszírozás, a kutatások széttöredezettségének megszüntetése:
  - közös nyilvántartások, adatbázisok,
  - közös biológiai bank működtetése (eurobiobank),
  - legjobb gyakorlatok kialakításának támogatása;
- Kezelési irányelvek (guideline-ok) fejlesztése;
- A szereplők (finanszírozók) korai bevonása az engedélyezési folyamatba, annak érdekében, hogy már a klinikai vizsgálatok kialakításában részt vegyenek;
- Poszt-marketing tanulmányok megvalósítása a valós élet körülményei között,
- Rendszeres felülvizsgálat,
- EU-szintű ár-szabályozás megalkotása az árva gyógyszerekre ex-factory referencia ár alkalmazása.

A beadott egészség-gazdaságtani elemzések osztályozása		Az egészség-gazdaságtani elemzés összehasonlít-e kettő, vagy több alternatívát?			
		NEM		IGEN	
		csak hatásosságot	csak költséget	csak hatásosságot	csak költséget
Vizsgálja-e mind a hatásossági, mind a költség oldalt?	NEM	eredmény leírás	költség leírás	hatásosság/ eredményesség-értékelés	**költség-elemzés: 1 db**
	IGEN	költség-eredmény leírás		**teljes gazdasági elemzés** költségminimalizációs: **2 db** költséghatékonysági: **9 db** költséghasznossági: **4 db**	

Irodalomjegyzék

- *Drummond MF, Wilson DA, Kanavos P, Ubel P, Rovira J: Assessing the economic challenges posed by orphan drugs. International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2007 ;23(1): 3642.*
- *Drummond MF, McGuire A: Economic Evaluation in Health Care. Merging Theory with practice. Oxford University Press, 2001.*
- *McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A: Orphan Drugs and the NHS: Should we value rarity? BMJ 2005; 331:1016-1019.*
- *Rychlik R: Strategies in Pharmacoeconomics and Outcomes Research; Pharmaceutical Products Press, 2002.*
- *WG on Pricing and reimbursement, EU Pharmaceutical Forum Brussels, Dec 2007.*
- *National Institute for Health and Clinical Excellence, Appraising Orphan Drugs. NICE, 2006.*
- *White Paper: Together for Health: A Strategic Approach for the EU 2008-2013; Commission of the European Communities; Brussels, 23.10.2007*
- *List of the European marketing authorised Orphan Drugs April 2008-06-30 Orphanet Reports Series http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/List_of_marketing_orphan_drugs_in_Europe.pdf*
- *Dinya Elek (szerk.): Humán gyógyszerfejlesztés. A molekulatervezéstől a terápiáig. Medicina Könyvkiadó Budapest, 2006.*
- *Vincze Z, Kaló Z, Bodrogi J (szerk.). Bevezetés a farmakoökonómiába. Medicina Könyvkiadó Budapest, 2001.*
- *Wieninger P. Orphan Drugs. The Perspective of Social Health Insurers. ESIP WG on Pricing and Reimbursement, EU Pharmaceutical Forum Brussels, Dec 2007.*
- *Le Cam Y. Orphan Drugs. Towards more equitable patient access. EURORDIS. WG on Pricing and Reimbursement, EU Pharmaceutical Forum Brussels, Dec 2007.*
- *Bignami F. EURORDIS Survey on Orphan Drugs Availability in Europe. 6th Eurordis Round Table of Companies Workshop Barcelona, July 2007*