

**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI KAR**  
**EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA**

**Doktori Iskola vezető: Prof. Dr. Bódis József**

**Programvezető: Prof. Dr. Kovács L. Gábor**

**Témavezető: Prof. Dr. Boncz Imre**

**A biohasonló gyógyszerekkel elérhető költségmegtakarítás  
eredményei Magyarországon a kolónia-stimuláló faktor és  
eritropoetin készítmények területén**

**Doktori (Ph.D.) értekezés**

**Dr. Hornyák Lajos**



Pécs, 2021.

# TARTALOMJEGYZÉK

<b>TARTALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>2</b>
<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>3</b>
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>4</b>
1.1. JOGSZABÁLYI HÁTTÉR .....	4
1.2. A GYÓGYSZERFEJLESZTÉS KÖLTSÉGEI.....	5
1.3. FEJLETT TERÁPIÁS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK.....	7
1.4. KÖVETŐ GYÓGYSZEREK.....	9
1.5. NEMZETKÖZI TENDENCIÁK ÁTTEKINTÉSE.....	17
1.6. A KÖZLEMÉNYEKBE EMLÍTETT EU-S ÉS MAGYAR JOGSZABÁLYOK.....	20
<b>2. CÉLKITŰZÉS .....</b>	<b>21</b>
<b>3. ADATOK ÉS MÓDSZEREK.....</b>	<b>23</b>
3.1. MAGYARORSZÁGI SZABÁLYOZÁSI KÖRNYEZET.....	23
3.2. ADATBÁZIS ÉS ELEMZÉSI MÓDSZERTAN .....	26
<b>4. EREDMÉNYEK .....</b>	<b>30</b>
4.1. G-CSF KÉSZÍTMÉNYEK.....	30
4.2. EPO KÉSZÍTMÉNYEK .....	34
<b>5. MEGBESZÉLÉS.....</b>	<b>38</b>
5.1. A BIOLICIT ELJÁRÁS ÁLTALÁNOS TAPASZTALATAI.....	38
5.2. G-CSF KÉSZÍTMÉNYEKSEL KAPCSOLATOS TAPASZTALATOK .....	41
5.3. EPO KÉSZÍTMÉNYEKSEL KAPCSOLATOS TAPASZTALATOK .....	42
<b>6. ÖSSZEFOGLALÁS .....</b>	<b>45</b>
<b>7. ÚJ EREDMÉNYEK .....</b>	<b>46</b>
<b>8. JAVASLATOK EREDMÉNYEINK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSÁRA .....</b>	<b>47</b>
<b>9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS.....</b>	<b>48</b>
<b>PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK .....</b>	<b>49</b>
<b>IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>52</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System
BGMA	Brit Generikus Gyógyszergyártók Egyesülete
BNO	betegségek nemzetközi osztályozása
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
DCP	Decentralised Procedure
DNS	deoxiribonukleinsav
DOT	days of treatment / terápiás napok
EMA	European Medicines Agency / Európai Gyógyszerügynökség
EPO	eritropoetin
EU	Európai Unió
EUR	euró
FDA	Food and Drug Administration / Amerikai Élelmiszerügyi és Gyógyszerügynökség
FOB	follow on biologics
G-CSF	granulocita kolónia stimuláló faktor
GBP	angol font
GPvP	Good Pharmacovigilance Practice
HGH	humán növekedési hormon
HUF, Ft	magyar forint
K+F	kutatás-fejlesztés
MRP	Mutual Recognition Procedure
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NHS	National Health Services / Brit Egészségügyi Alap
NTK	napi terápiás költség
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
RCT -	randomised controlled trial / randomizált kontrollált vizsgálat
TB	Társadalombiztosítás
TNF $\alpha$	tumor nekrosis faktor alpha
USA	Amerikai Egyesült Államok
USD	USA dollár

# 1. BEVEZETÉS

## 1.1. Jogszabályi háttér

Az egészségbiztosítás keretében nyújtott egészségügyi ellátások ellentételezésére ellenértéket az egészségügyi szolgáltatónak az egészségbiztosító nyújt, ezt nevezzük egészségbiztosítási finanszírozásnak. A járóbeteg ellátás során az egyik kardinális kérdés az új gyógyszerek befogadása, társadalombiztosító által nyújtott támogatás mértéke, az érintett betegek számára minél szélesebb körben, egyszerűbb elérhetősége.

Betegek oldaláról az onkológiai ellátás során is minden új terápiás lehetőség elérése, alkalmazása, lehetőleg minél kisebb beteg költség vonzattal az elvárás. Gyártói oldalról fontos szempont a gyógyszerellátás, eladás folyamossága, gyógyszer fejlesztés és forgalmazás költségeinek érvényesítése a társadalombiztosító által elfogadott árban. Társadalombiztosító számára a költségek folyamatos emelkedésének lehetősége a receptre felírható gyógyszerek területén is kiemelt fontossággal bír.

A mai értelemben vett gyógyszeripar születése a XIX század közepére tehető, amikor 1847-ben a kloroformot narkózis céljaira, a klorál-hidrátot altatónak, a szalicilsavat pedig antireumatikumként kezdték ipari méretekben szintetizálni. A természettudományok, valamint a szerves kémiai ipar rohamos fejlődése az elmúlt száz évben lehetővé tette a mai méretű gyógyszergyártás kialakulását. A gyógyszeripar komoly etikai, szakmai és ipari érdekeket képviselő multinacionális nagyüzemmé vált, hatalmas és korszerű technikai és technológiai bázissal, népes nemzetközi kutatógárdával, minőségi és biztonsági óvintézkedésekkel [1].

A klasszikus gyógyszerfejlesztés stádiumai manapság sem változtak: a molekula előállítása, az in vitro, majd az in vivo hatástani és toxikológiai vizsgálatok állatokban, humán sejt-, illetve szövettenyészetekben, majd pedig a humán klinikai vizsgálatok mind a gyógyszerre válas lépései, de a molekuláris biológia, a genetika, a farmakogenomika kialakulása és fejlődése, a permanens technológiai forradalom jelentősen megsokszorozta a kipróbálásra kerülő vegyületek számát.

## **1.2. A gyógyszerfejlesztés költségei**

Bár sokan ámuldoznak a gyógyszergyártók üzleti bevételein, és megnyirbálásukra is rendre történnek – államtól és politikai berendezkedéstől független – kísérletek, azt mindenki tudja, hogy a gyógyszerfejlesztés igen tökeigényes és meglehetősen kedvezőtlen határfokú kutatási irány, egyes adatok szerint 25.000 – 50.000 tesztelt molekulából 1.250 kerül preklinikai (toxikológiai) vizsgálatra, 25 klinikai kipróbálásra, 5 törzskönyvezésre és csupán egy lesz profittermelő. Más közelítéssel 10 törzskönyvezett készítményből 7 nem termeli ki a fejlesztésére fordított költségeket, és kettőnek van esélye arra, hogy a piaci bevezetésétől számítva legalább egymilliárd dollár bevételt hozzon (ún. „blockbuster” gyógyszerre váljék). Ezek nyereségéből kell fedezni a hét nem nyereséges készítmény kifejlesztését.

Az 1990-es évekre egy gyógyszerkifejlesztés átlagos időtartama 15 évre növekedett, ezzel párhuzamosan drámaian emelkedett a gyógyszerek piacra hozatalának költsége a kutatás-fejlesztés (K+F) tökeigénye miatt. Az Egyesült Államok kormányzati közgazdászainak becslése szerint egy új gyógyszer piacra kerüléséig 359 millió USD-t, más becslések szerint 500 millió USD-t emészt fel. 1976 és 1996 között évi ötszázalékos (amerikai!) inflációt figyelembe véve a gyógyszerfejlesztés K+F költségei megnégyszereződtek.

Egy 2003-ban publikált tanulmány szerint egy új szer (új kémiai entitást képviselő gyógyszer) forgalomba hozataláig 800 millió dollárt emészt fel, míg egy 2006-ban megjelent beszámoló ezt a ráfordítást (a szer típusától és a fejlesztőtől függően) 500-2000 millió dollárra teszi. E számok csak az új, innovatív (új kémiai entitást, új aktív hatóanyagot) tartalmazó készítményekre vonatkoznak. Évente 22-36 ilyen készítményt hoznak forgalomba. [1]

A gyógyszerkeresés folyamata a kielégítetlen terápiás igények számbavételével kezdődik. A kutatók megkeresik a biológiai célpontokat, amelyek a sikeres kezelések lehetőségét ígérik és esetleg kereskedelmileg is kifizetődőek lehetnek. Ezt követően preklinikai majd klinikai fázis vizsgálatokkal történik a hatóanyag gyógyszerként történő törzskönyvezése. Ezt követi a gyógyszer “életében” a farmakovigilancia (Good Pharmacovigilance Practice, (GPvP)), mely a gyógyszer hatásosságának, mellékhatásának utánkövetését jelenti a mindennapi használatakor.

A törzskönyvezett gyógyszer készítmények 20 évig szabadalmi védeltséget élveznek. Ebben az időszakban kizárólag a kifejlesztő cég jogosult a terméket gyártani. Tekintettel arra, hogy a szabadalmi védeltség ideje alatt történik egy originális gyógyszer kifejlesztése és forgalomba hozatala, egy újonnan felfedezett, szabadalmi védeltség alatt álló készítmény önálló, generikumoktól mentes piaci életciklusa akár 8-10 évre is lerövidülhet.

A szabadalmi védeltség lejártával azonban a vegyület – bizonyos feltételek mellett – szabadon utángyártható, generikus (hasonmás) készítménnyé alakul. A generikus gyógyszerek kifejlesztése az innovatív, originális gyógyszerek kifejlesztésének töredékébe kerül, hiszen az innovatív gyógyszerész már elvégezte a szükséges állatkísérleteket és a humán vizsgálatokat. Ezeket nem kell a generikus cégnek megismételnie – ehelyett azt kell igazolnia, hogy a generikus gyógyszer az originálissal biológiailag egyenértékű – ez kisszámú egészséges önként jelentkezőn végzett vizsgálatokat igényel.

A klasszikus, kémiai gyógyszerek mellett megjelentek a biotechnológián alapuló gyógyszerek. Ezen ún. biológiai gyógyszereket úgy lehet meghatározni, hogy *a biológiai gyógyszer túlnyomóan fehérje/polipeptid alapú gyógyszer, de lehet poliszacharid alapú, ill. teljes baktérium és vírus is. Hatóanyaga élő szervezetből származik, vagy élő szervezet állítja elő.* Ilyenek pl. rekombináns fehérjék, monoklonális ellenanyagok, vérkészítmények, immunológiai készítmények (mint szérumok, vakcinák, allergének), fejlett terápiás készítmények (mint a gén- és sejtherápia gyógyszerei). [1]

Az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról szóló 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet definíciója szerint a *biológiai gyógyszer* „az emberi, illetve állatgyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létre hozásáról szóló 2004. március 31-i 726/2004/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet mellékletének 1. pontjában meghatározott *biotechnológiai gyógyszer*, a 13. pont szerinti *fejlett terápiás gyógyszer*, az *immunológiai gyógyszer*, a *stabil vérkészítmény*, valamint az olyan egyéb gyógyszer, amelyet, vagy amely hatóanyagát mikrobiológiai kultúrák segítségével, vagy emberi, illetve állati szövetből történő extrakcióval állítják elő, így különösen a hormonok, citokinek, enzimek és egyéb fermentációval előállított komplex fehérjetermészetű szerek”. A definíció említi a biotechnológiai gyógyszer, a fejlett terápiás gyógyszer, az immunológiai gyógyszer, a stabil vérkészítmény kifejezéseket.

A *biotechnológiai gyógyszer* a 2004. március 31-i 726/2004/EK rendelet Mellékletének 1. pontja szerint „Gyógyszerek, amelyeket a következő biotechnológiai eljárások

valamelyikével fejlesztettek ki: rekombináns DNS-technológia, biológiailag aktív proteinek kódoló ellenőrzött gén expresszió prokariotákban és eukariotákban, ezen utóbbiakban az átalakított emlős sejtek is beleértendők, valamint a hibridóma és monoklonális ellenanyag módszerek”.Az *immunológiai gyógyszer* „bármilyen *vakcina, toxin, szérum*, így különösen aktív immunitás kialakítására használt szer, a védettség állapotának ellenőrzésére alkalmas szer, passzív immunitás kialakítására használt szer – továbbá *allergént* tartalmazó gyógyszer”.

A *stabil vérkészítmény* „az emberi vér valamely alkotóelemét tartalmazó gyógyszer, amelyet emberi vérből vagy vérplazmából iparilag állítanak elő (pl. *albumin, véralvadási faktorok* és *immunglobulinok*), ide nem értve a teljes emberi vért, a vérplazmát és a vér-testek koncentrátumát”.

A *piros biotechnológia* a humán gyógyszerek, terápiás készítmények biotechnológiai eszközökkel történő előállítását jelenti.

### **1.3. Fejlett terápiás gyógyszerkészítmények**

A *fejlett terápiás gyógyszerkészítményeket* a Rendelet a következőkben határozza meg: „A fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról szóló, 2007. november 13-i 1394/2007/EK európai parlamenti és tanácsi rendelet 2. cikkében meghatározott készítmény: *génterápiás gyógyszer, szomatikus sejterápiás gyógyszer, módosított szövet alapú készítmény*”.

A *génterápiás gyógyszer* a Rendelet szerint „A fertőző betegségek elleni oltóanyagok kivételével az olyan biológiai gyógyszerkészítmény, amelynek hatóanyaga rekombináns nukleinsavból áll vagy azt tartalmaz, és egy adott génszekvencia szabályozása, kijavítása, helyettesítése, hozzáadása vagy törlése céljából emberi szervezetben kerül felhasználásra, vagy emberi szervezetbe kerül bejuttatásra, továbbá terápiás, megelőző vagy diagnosztikai hatása közvetlenül a benne található nukleinsav-szekvenciához vagy a szekvencia által kifejezett termékhez kötődik”.

*A szomatikus sejterápiás gyógyszer* a Rendelet szerint „Biológiai gyógyszerkészítmény, amely olyan sejtekből vagy szövetekből áll, vagy olyan sejteket vagy szöveteket tartalmaz, amelyeknek a klinikai használat szempontjából releváns biológiai sajátosságai, fiziológiai funkciói vagy szerkezeti tulajdonságai jelentős manipulálás következtében megváltoztak, vagy amelyeket a recipiensben és a donorban nem ugyanazon alapvető funkció/funkciók betöltésére szánnak, továbbá sejtjei vagy szövetei farmakológiai, immunológiai vagy metabolikus hatása révén betegség kezelésére, megelőzésére vagy diagnosztizálására alkalmas, vagy ebből a célból emberi szervezetben kerül felhasználásra vagy emberi szervezetbe kerül bejuttatásra.”

*A módosított szövet alapú készítmény* a Rendelet szerint „Olyan készítmény, amely módosított sejteket vagy szöveteket tartalmaz, vagy ilyenekből áll, és rendelkezik az emberi szövet újraképzésének, helyreállításának vagy helyettesítésének tulajdonságaival, vagy embereken erre használják vagy embereknek ilyen célból adják be”.

A Rendelet 7§ (8) bekezdésében meghatározott módon értékelt és engedélyezett gyógyszer. E szerint „Amennyiben valamely biológiai gyógyszer, amely hasonlít a referencia biológiai gyógyszerre, nem felel meg a generikus gyógyszer fogalom meghatározásában foglalt feltételeknek, elsősorban a nyersanyagokkal kapcsolatos vagy a biológiai gyógyszer és a referencia biológiai gyógyszer gyártási folyamataiban mutatkozó különbségek miatt, a hasonló biológiai gyógyszerre minősüléshez meg kell adni a megfelelő, az 5. § (2) bekezdésének *kb*) és *kc*) pontjai szerinti vizsgálatok eredményeit, ahol *kb*) a farmakológiai, toxikológiai és más preklinikai vizsgálatokat, *kc*) a klinikai vizsgálatokat jelenti.”



## 1.4. Követő gyógyszerek

Követő gyógyszereknek nevezzük azokat az új gyógyszerkészítményeket, melyek az innovatív gyógyszer kémiai vagy biológiai hatóanyagát tartalmazzák a szabadalmi és adatkizárólagossági védelem lejárta után.

Típusai:

### 1. *Generikus gyógyszerek*

Generikus gyógyszereknek nevezzük azokat a készítményeket, melyek olyan hatóanyagot tartalmaznak, melynek szabadalmi védettsége lejárt; az eredeti készítménnyel bizonyítottan egyenértékű. Áruk az eredetinel jóval alacsonyabb. Két gyógyszer egyenértékű, ha azonos mennyiségű hatóanyagot, azonos gyógyszerformában tartalmaznak, a hatóanyag felszabadulása azonos idő alatt történik meg, a hatóanyag koncentrációja a vérben, a szövetekben egymással megegyezik. Ha ezek a feltételek teljesülnek két gyógyszer esetében, akkor biztosak lehetünk abban, hogy a két készítmény ugyanazt a terápiás hatékonyságot eredményezi. [2]

### 2. *Biohasonló gyógyszerek*

*A biohasonló gyógyszer* olyan gyógyszerkészítmény, amely egy már lejárt szabadalmi védettségű, engedélyezett biológiai gyógyszer (ez a biológiai referencia gyógyszer) hatóanyagához alapvetően hasonló, de vele nem azonos. Áruk csak megközelítőleg 30%-kal alacsonyabb az eredetinel. Magyarországon biohasonló gyógyszer, Európában *biosimilars*, Kanadában *subsequent entry biologics*, az Egyesült Államokban eleinte *follow-on biologics* (FOB), jelenleg *biosimilars* néven nevezik a biohasonló készítményeket.[3]

Elméletileg minden biológiai készítménynek lehet biohasonló változata, a gyakorlatban azonban csak a jól definiált szerkezettel rendelkező biológiai készítményeknek képesek elkészíteni a követő változatait.

A biohasonló gyógyszer egy korábban engedélyezett biológiai gyógyszer másolati terméke, a referencia készítménnyel történő széles körű összehasonlító vizsgálatokban hasonlóságot mutat a gyógyszerminőség, biztonságosság és hatásosság alapján, a regisztráció a szabályozott piacokon (pl. EU-ban, USA-ban) érvényes biohasonló útmutatók alapján történik, azonos aminosav szekvenciával rendelkeznek és a célantigén ugyanazon epitopjához kötődik, mint az innovátor készítmény.

### ***Biohasonló készítmények megjelenése Európában***

Az 1980-as évek elején piacra került, biotechnológiai úton, rendszerint rekombináns DNS technológiával előállított gyógyszerek szabadalmi védeltségének lejárta után, 2004 elejétől kezdődött e készítmények követő molekuláinak megjelenése a gyógyszerpiacon.

#### **1. Táblázat**

*A klasszikus generikumok és biohasonló gyógyszerek összehasonlítása, kitérve a gyártási metódus, molekula azonosság, törzskönyvezési folyamat, farmakovigilancia, kockázatkezelés és fejlesztési költségek területén felmerülő különbségekre.*

	<b>Klasszikus generikumok</b>	<b>Biohasonló gyógyszerek</b>
<b><i>Gyártási metódus</i></b>	Kémiai szintézissel Előre megjósolható eredménnyel	Biológiai szintézissel Potenciális biológiai variancia
<b><i>Molekula azonosság</i></b>	Originálissal azonos, identikus másolat	Originálishoz alapvetően hasonló, de nem identikus
<b><i>Törzskönyvezés folyamata</i></b>	Originálissal egyenértékűség bizonyítására Nem szükséges klinikai vizsgálat	Egyenértékűségen túl további vizsgálatokat igényel Klinikai vizsgálat szükséges
<b><i>Farmakovigilancia Kockázatkezelés</i></b>	Rutin szerű Rutin szerűen nem kell	Külön terv alapján
<b><i>Fejlesztési költség</i></b>	Alacsonyabb fejlesztési költség	Magasabb fejlesztési költség

### ***Hasonló biológiai (biohasonló) gyógyszerek***

A jogalkotás az Európa Parlament és Tanács 2001/83/EK ill. 2004/27/EK irányelveivel, míg az Európai Gyógyszerügynökség (*European Medicines Agency* – EMA) útmutatóival segíti megismertetni a fejlesztőket és gyártókat az engedélyezéshez szükséges követelményekkel. 2005-ben, Európában jelent meg az első EMA útmutató, amellyel Európa vezető szerephez jutott a világon a biohasonló gyógyszerek szabályozott piacon történő engedélyeztetésében. Svájcban, Kanadában és Japánban 2008-ban jelent meg az első útmutató tervezet, míg az USA-ban 2012-ig kellett várni az FDA (*Food and Drug Administration*) biohasonló készítményekre vonatkozó útmutatója megjelenésére.

Az EMA által engedélyezett biohasonló gyógyszerek négy hatóanyagot érintenek:

- szomatropin* (HGH, humán növekedési hormon),
- epoetin* (EPO, eritropoetin hormon),
- filgrasztim* (G-CSF, Granulocita-Kolónia Stimuláló Faktor),
- influximab* (TNF- $\alpha$  elleni monoklonális ellenanyag).

Itt meg kell jegyeznünk, hogy a nem szabályozot piacokon (India, Korea, Brazília) is vannak jelen biohasonlónak nevezett készítmények, azonban ezek nem felelnek meg a fenti kritériumoknak, ezért Európában nem használhatók.

Nagyon fontos kiemelni, hogy csak biohasonló készítményről beszélhetünk. Ennek oka, hogy a biológiai gyógyszerek hatóanyagát élő szervezetek, sejtek állítják elő, ezekkel soha nem tudunk teljesen megegyező gyártási paraméterek mellett dolgozni (más a gazdasejt, a sejtvonal, a poszt-transzlációs módosulások, ebből adódóan a reprodukálhatóság is). Másrészt a keletkező, általában fehérje termék jellemzése sem egyszerű, hisz ezek a nagymolekulák komplex szerkezetükből adódóan heterogének, a rendelkezésre álló analitikai módszerekkel a kisfokú mikro-heterogenitást kimutatni szinte lehetetlen, ezért csak az eredeti termék hatóanyagához való hasonlóságot próbálják igazolni. [4]

Amennyiben szabályozott piacon kaptak forgalomba hozatali engedélyt (pl. Európában), akkor ugyanolyan megbízhatóak, mint a referencia originális biológiai készítmények. Ezt jogi folyamatokkal, háttérrel biztosítják.

A biohasonló gyógyszerkészítmények esetében szükséges

- kötelező a centrális engedélyezési eljárás a forgalomba hozatali engedély megszerzéséhez,
- a gyógyszerminőségi hasonlóság biztosítása,
- a nem-klinikai hasonlóság igazolása,
- a klinikai hasonlóság igazolása,
- farmakovigilancia rendszer felállítása és kockázat-kezelési terv (risk management plan) készítése,
- nincs automatikus helyettesíthetőségi lista és
- az immunogenitási problémák kezelhetőek.

A biológiai gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének megszerzése az Európai Unióban négy módon történhet, centrális, MRP, DCP és nemzeti eljárások keretében. A *centrális értékelő eljárást* az Európai Gyógyszerügynökség (EMA – *European Medicines Agency*) koordinálja, az eredményt az emberi felhasználásra szánt gyógyszerkészítmények bizottsága, a CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) tudományos ajánlása foglalja össze. A kölcsönös elismerésen alapuló eljárás

(MRP – *Mutual Recognition Procedure*) abban az esetben használható, ha a készítmény forgalomba hozatali engedéllyel már rendelkezik.

## **Bioszimilerek alkalmazása**

### **Bioszimiler termékek használata a biolicitet megelőző években**

A Sandoz Omnitrope (somatotropin) nevű készítménye volt 2006 áprilisában az első Európában törzskönyvezett biohasonló gyógyszer.

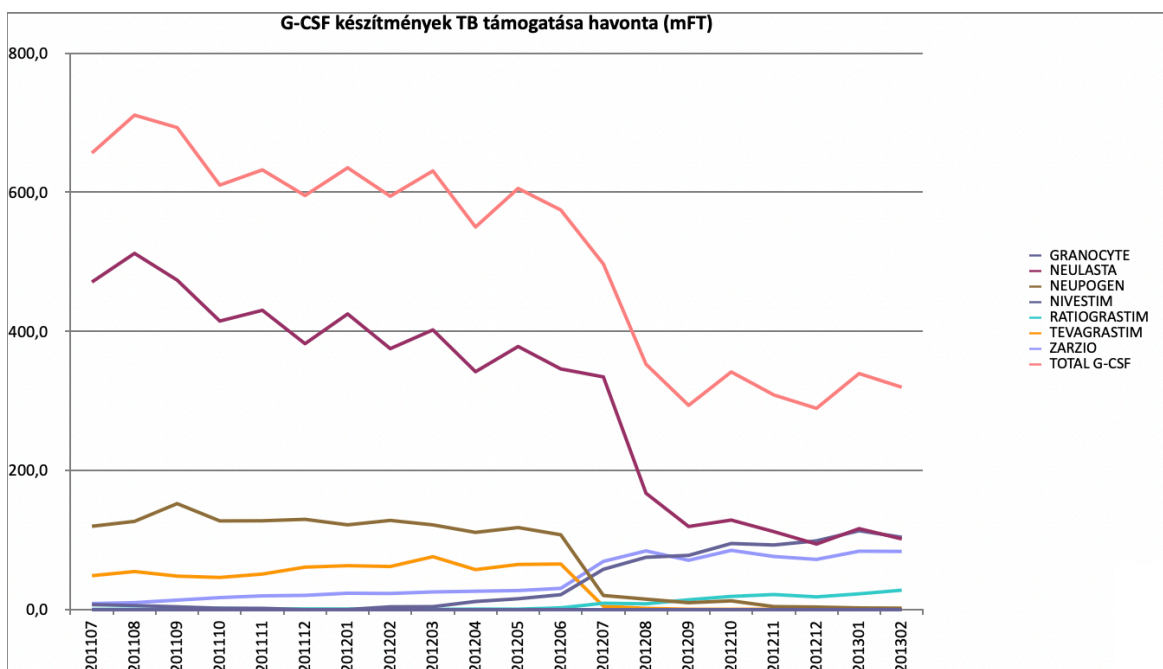
Másodikként az erythropoetinek (EPO) csoportjában került sor több biohasonló gyógyszer törzskönyvezésére 2007-ben: epoetin alfa hatóanyaggal Sandoz (Binocrit), Medice (Anseamed) és Hexal (Epoetin Alfa Hexal) készítményét törzskönyvezték míg epoetin zeta hatóanyaggal a Hospira (Retacrit) és a Stada (Silapo) gyógyszereit.

A harmadik terápiás csoport, ahol forgalomba kerültek a biohasonló gyógyszerek a kolónia stimuláló faktorok (G-CSF), itt 2013 elejéig 7 gyógyszer európai törzskönyvi engedélye született meg: 2008-ban a Ratiopharm (Ratiograstim és Filgrastim, Ratiopharm), a Teva (Tevagrastim) és a CT-Arzneimittel (Biograstim) gyógyszereinek, 2009-ben a Sandoz (Zarzio) és a Hexal (Filgrastim Hexal), 2010-ben pedig a Hospira (Nivestim) készítményeit törzskönyvezték.

A biohasonló gyógyszerek alkalmazásának gyakorisága és használatuk elterjedtsége országonként változó, és az egyes európai országok egészségügyi és gyógyszer finanszírozási rendszerének függvénye. [5, 6, 7] Példaként a biohasonló filgrasztim készítmények standard unitban számolt piaci részesedését mutatjuk be az első ábrán a 2013 februári feldolgozott OEP/NEAK adatokra hivatkozva.

## 1. Ábra

*G-CSF készítményekre fordított TB támogatások bemutatása piacon lévő készítmények tekintetében havi bontásban bemutatta 2011.07 és 2013.02 közötti periódusban*



Az összes filgrasztim készítmény forgalmából az EU-ban átlagosan 71%-ban részesednek a biohasonló filgrasztim készítmények. A listát Lettország és Románia vezeti 100%-kal, a harmadik helyen pedig Magyarország található a biohasonló filgrasztim gyógyszerek 99%-os piaci részesedésével. A lista végén található Belgiumban mindössze 1%, Írországban 18%, Hollandiában 27% és Németországban is csak 59% volt 2013 februárjában a biohasonló filgrasztim gyógyszerek részesedése az összes filgrasztim gyógyszer forgalmát tekintve.

Az új biohasonló gyógyszerek megjelenésével együtt sok kétely merült fel azzal kapcsolatban, hogy ezen készítmények mennyire lesznek hatékonyak és biztonságosak az originális gyógyszerekhez képest. [8, 9, 10]

Mára már több millió betegnap tapasztalat áll rendelkezésre ezekkel a gyógyszerekkel és az eddig elért eredmények azt bizonyítják, hogy a biohasonló gyógyszerek biztonságos és hatékony alternatíváját jelentik az originális biológiai terápiáknak. [57, 58]

A biohasonló gyógyszerek ugyanakkor jelentős költség megtakarítási lehetőséget is jelentenek az egészségügyi hatóságoknak, akiknek életbevágóan fontos kontrollálni a jelenlegi kiadások lassan fenntarthatatlanná váló szintjét; a biológiai gyógyszerek költsége megközelítőleg 70 milliárd USD az USA-ban és 60 milliárd EUR az EU-ban. [11 12 13]

A biohasonló gyógyszerek fejlesztése, gyártása és törzskönyvezési követelményei sokkal szigorúbbak a tradicionális generikus gyógyszerekénél.

A biohasonló készítmények engedélyezési kérelmének a teljes gyógyszerminőségi adatokon kívül a referenciakészítménnyel (originális biológiai gyógyszer) történő összehasonlítást is tartalmaznia kell. Ezen kívül a készítmény elbírálásához – a generikumokkal ellentétben, ahol a gyógyszerminőségi dosszié és a bioekvivalencia –vizsgálat elegendő az engedélyezéshez – a gyógyszerminőségi hasonlóságtól függően nemklinikai és klinikai vizsgálatokkal is igazolni kell a készítmény biztonságosságát és hatásosságát. [14, 54, 55]

Figyelembe véve az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) szigorú törzskönyvezési követelményeit, a biohasonló gyógyszerek fejlesztési ideje átlagosan 6-8 év, szemben a kémiai úton előállított generikumok 2-3 éves fejlesztési idejével. A fejlesztési és törzskönyvezési költségek között ennél jóval nagyobb a különbség: egy biohasonló gyógyszer piacra kerülése átlagosan 80-120 millió dollár közötti költséget igényel (monoklonáris ellenanyagok esetén elérheti a 250 millió dollárt is), míg a kémiai generikumok piacra kerülése átlagosan 1-1,5 millió dollár körüli összeget igényel.

Ezen adatok ismeretében érthető, hogy a biohasonló gyógyszerekkel várhatóan a generikus gyógyszereknél kisebb mértékű megtakarítás érhető el, szemben a generikus gyógyszerek használatából eredő 80%-os megtakarítással.

Rendelkezésre állnak már olyan európai adatok, amelyek azt bizonyítják, hogy a biohasonló készítmények alkalmazásával az egészségügyi költségek jelentős csökkentése érhető el. [15, 16]

A biohasonló alfa-epoetin forgalmazásának első évében 60 millió EUR megtakarítást értek el Németországban és ez alapján 8 milliárd EU-ra becsülték a 2020-ig elérhető költség megtakarítást.

Az Európai Generikus Gyógyszergyártók által megrendezett, 11. Nemzetközi Biosimilar Kongresszuson hangzott el, hogy az Egyesült Királyságban a biohasonló filgrasztim készítmények 2008 szeptemberében történt forgalomba kerülése és 2011 decembere közötti időszakban 44 %-kal emelkedett a filgrasztim készítmények felhasználása (standard unit).

A Brit Generikus Gyógyszergyártók Egyesülete (BGMA) elnökének adatai alapján Yorkshire államban az egészségbiztosító (NHS - National Health Service) évi 1,0 millió GBP (1,5 mUSD) G-CSF készítmények támogatási költsége felére csökkent a biohasonló filgrasztim készítmények alkalmazásával és a pegfilgrasztim használatának korlátozásával. Az NHS Yorkshire Cancer Network a 2011-es ajánlásában kiemelten javasolta a regionális tender preferált biohasonló filgrasztim készítmény (Sandoz, Zarzio). használatát primer és szekunder profilaxisra. Csak kivételes esetekben – például amikor a beteg nem képes magának beadni a napi filgrasztim injekciót – javasolja az ajánlás a pegfilgrasztim ( Amgen Neulasta) alkalmazását. [5, 6, 7]

Ugyanezen a kongresszuson a biohasonló készítmények alkalmazásával kapcsolatban pozitív példaként emelték ki Magyarországot, ahol korábban a biohasonló gyógyszerek aránya az egyik legalacsonyabb volt Európában, de a 2012 elején életbe lépett szabályozásnak köszönhetően 2013 februárjára a biohasonló filgrasztim készítmények aránya meghaladta 90%-ot.



## **1.5. Nemzetközi tendenciák áttekintése**

Nemzetközi viszonylatban elmondható, hogy a bioszimilerek térnyerése nem csak a hazai, hanem a külföldi piacokon is megindította az originális készítmények cseréjéből fakadó folyamatokat. Elemzésekből kimutatható, hogy a bioszimilerek hatékony és biztonságos alternatívát jelentenek az egészségbiztosítók számára az originális biológiai készítmények költséghatékony leváltására anélkül, hogy ez a betegellátásban problémát jelentsen. [17] A bioszimilerek hazai fokozott térnyerésével egyidőben azonos tendenciát lehetett megfigyelni több európai államban is.

Yang és munkatársai 28 olyan tanulmányt vizsgáltak, amelyek a G-CSF vagy az epoetin alfa bioszimilereit hasonlították össze: az epoetin alfa bioszimilereivel kapcsolatban egy RCT (randomised controlled trial - randomizált kontrollált vizsgálat) és öt kohortvizsgálatot (össz N = 2.816), valamint a G-CSF esetében 13 RCT és 9 kohortvizsgálatot (össz N = 23.043). Annak ellenére, hogy a vizsgálatokba különböző betegcsoportokat vontak be, a bioszimilereket és az eredeti biológiai hatóanyagokat összehasonlító RCT vizsgálatok és a megfigyelésen alapuló vizsgálatok hasonló hatékonysági és biztonsági adatokat eredményeztek. Általánosságban megállapítható, hogy a bioszimilerek és az eredeti biológiai hatóanyagok összevetésekor nem lehetett statisztikai értelemben jelentős eltérést kimutatni a hatékonysági és biztonsági adatok alapján (összes  $p > 0,05$ ). [18]

Botteri és munkatársai nyolc, kritériumoknak megfelelő RCT vizsgálatot taglaltak a metaanalízisükben. A referencia hatóanyagok és a bioszimilerek összevetése során a súlyos neutropenia időtartamára vonatkozóan nem lehetett statisztikai értelemben jelentős különbséget kimutatni. A másodlagos hatásossági végpontok analízise nem tárt fel jelentős különbséget a referenciául szolgáló biológiai hatóanyagok és a bioszimiler gyógyszerek között, ugyanúgy a csontfájdalom, myalgia és jelentős mellékhatások analízise sem. [19]

Santoleri és munkatársai egy évvel a különböző erythroprotein-stimuláló szerekkel végzett kezelés kezdete után az együttműködési készséget, a gyógyszercserét és költségeket értékelték ki. A vizsgálatokban 277 beteg vett részt, közülük 200 (72,20%) originális

szerekkel és 77 (27,80%) bioszimilerekkel kapott kezelést. Az originális szerekkel szemben mutatott együttműködési készség  $0,84 \pm 0,22$  volt szemben a biosimilerekkel szemben tapasztalt  $0,76 \pm 0,27$  értékkel ( $p = 0,3241$ ). A gyógyszeres kezeléssel szemben mutatott együttműködési készséget a bevitt és az orvos által előírt napi dózis arányából számolták ki. Az optimális érték 1, az 1-nél kisebb érték az együttműködési készség csökkenését jelzi. Az originális hatóanyagokkal végzett éves kezelési költség egy betegre vonatkoztatva €7365 szemben a bioszimilerek €2587 éves költségével, ami betegenként €4778 különbséget (megtakarítást) jelent. [20]

Kawalec és munkatársai a bioszimilerek költségtérítési követelményeit vizsgálták, és néhány kiválasztott Közép- és Kelet-Európai országban (Bulgária, Csehország, Horvátország, Észtország, Magyarország, Lettország, Litvánia, Lengyelország, Szlovákia, és Románia) hasonlították össze a bioszimilerek költségtérítési státuszát, piaci részesedését és költségtérítési összegeit. A helyettesítés és egymással történő csere általában elfogadott volt, jóllehet a legtöbb országban alkalmazásuk a kezelőorvos klinikai vizsgálatokat követő döntésétől függött. Az eredeti biológiai hatóanyagok és a megfelelő bioszimilerek általában egyazon homogén csoportba tartoztak, és rendszerint belső referencia árazást alkalmaztak. A bioszimilerek költségtérítési aránya a legtöbb országban egységesen 100% volt. Általában a nagyobb kiadási arányokat az originális készítmények költségtérítésében tapasztalták összevetve a bioszimilerekével, a filgrastim, a somatropin, és az epoetin (alfa és zéta) kivételével. A bioszimilár készítmények költségtérítési kiadási arányai a 2014-es észtországi 8.0% és a 2015-ös litvániai 32.4% között változott, és 2015-ben általában növekedett. [21]

Bocquet és munkatársai elemezték a kulcsfontosságú G-CSF és EPO biológiai hatóanyagok globális piacán (Franciaország, Németország, Olaszország, Spanyolország, Egyesült Királyság és Japán) az első bioszimilerek piacra vitele által teremtett versenyhelyzetet, és leírták annak közgazdasági modelljét. A 2014-es évben a G-CSF bioszimilerek összesített piaci részesedésénél a legnagyobb értéket Spanyolországban (56.8 %) találták, ami a G-CSF tekintetében kizárólagosan kórházi forgalmazáson alapuló piac, a legkisebb értéket pedig Franciaországban közölték (11,8 %), ami a G-CSF forgalmazását illetően kiskereskedelmi piacnak tekinthető. A bioszimiler G-CSF készítmények piaci részesedése a túlnyomó részt kórházi értékesítésen alapuló piaccal rendelkező országokban (Spanyolország, az Egyesült Királyság és Olaszország) nagy, és kicsi Franciaországban (túlnyomó részt kiskereskedelmi forgalmazáson alapuló piac) valamint Németországban (a kiskereskedelmi és kórházi forgalomba hozatal keveréke). Mind az 5 EU tagállamban a bioszimiler G-CSF készítmények minden kórházi forgalmazáson alapuló piacon statisztikailag jelentős piaci részesedést nyertek a referenciának számító G-CSF és lenograstim G-CSF (első generációs termékek) készítményekkel szemben (pl. a referencia G-CSF készítmények piaci részesedése a franciaországi kórházakban 2009-ben 33,2 % és 2014-ben 5,6% volt, a lenograstim G-CSF készítmények piaci részesedése az olaszországi kórházakban 2009-ben 23,5 % és 2014-ben 7,5 % volt, továbbá a bioszimiler G-CSF termékek piaci részesedése render 2,0 %-ról 51,4 %-ra és 0,2 %-ról 24,6 %-ra nőtt ezen a két piaci forgalmazáson alapuló piacon). A 2014-es évben a bioszimiler EPO készítmények összesített piaci részesedése Németországban 32,9 % Franciaországban pedig 8,3 % volt, jóllehet mindkettő kiskereskedelmi forgalmazáson alapuló piaccal rendelkezik. Japánban (vegyes kiskereskedelmi + kórházi forgalombahozatal) a bioszimiler EPO készítmények összesített piaci részesedése ugyanebben az évben 10,6 %-ot ért el, míg Olaszországban és Spanyolországban (mindkettő kórházi forgalmazáson alapuló piac) a bioszimiler EPO készítmények piaci részesedései nagyon közeli értékeket mutattak (render 21,7 és 23,0 %). Az Egyesült Királyságban, ami szintén kórházi forgalmazáson alapuló piacnak minősül, a bioszimiler EPO készítmények piaci részesedése rendkívül alacsony volt (2,4 %). [22]

## **1.6. A közleményekben említett EU-s és magyar jogszabályok**

1. Az Európai Parlament és a Tanács irányelve (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről (2001/83/EK).
2. Az Európai Parlament és a Tanács 726/2004/EK rendelete (2004. március 31.) az emberi, illetve állat-gyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról.
3. 52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról.
4. Az Európai Parlament és a Tanács 1394/2007/EK rendelete (2007. november 13.) a fejlett terápiás gyógy-szerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról.
5. Az Európai Parlament és a Tanács 2010/84/EU irány-elve (2010. december 15.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/ EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek a farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról.
6. Az Európai Parlament és a Tanács 1235/2010/EU. rendelete (2010. december 15.) az emberi, illetve állat-gyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló 726/2004/EK rendeletnek és a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről szóló 1394/2007/EK rendeletnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel összefüggésben követendő farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról.
7. 15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról.

## 2. CÉLKITŰZÉS

Elemzésünk célja a magyar gyógyszerpiacon a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) biolicit eljárás eredményének elemzése a kolónia-stimuláló faktor (G-CSF) és az eritropoetin (EPO) készítmények területén bevezetéskor és hosszabb távra vonatkozóan.

1. Elemzésünket a biolicitet megelőző 2011.07.01-2012.06.30. periódussal kezdtük, majd kezdeti hatásokat a 2012.07.01-2013.06.30. valamint 2013.07.01-2014.06.30. tartó periódusokban vizsgáltuk. A hosszútávú hatások megértésére a 2017.07.01-2018.06.30. és 2018.07.01-2019.06.30. periódusok adataiból dolgoztunk.
2. Korai kutatásainkban elemeztük, hogy megtörténik-e EPO és G-CSF esetében a hazai piacon az originális biológiai készítmények biosimilarekre történő lecserélése. Feltételezésünk szerint a drágább originális termékek költséghatékonyabb biosimilerekre történő váltása jelentős forrás kiáramlás csökkenéssel járhat az egészségbiztosítók számára. Vizsgálatunk tehát az említett periódusokban megfigyelhető betegszám változásokra és ezzel korreláló forráskiáramlásban észlelhető változások megértésére irányult.
3. Későbbi analízisünkben kerestünk választ arra, hogy hosszútávon is fennmarad-e a forráskiáramlás csökkenés, illetve a biosimilerekre való átállás során észlelhető-e változás a kezelést kapott betegek számában.

Kutatásunk során megfogalmazott célkitűzések:

- 1) Megtörtént-e hazánkban az originális biológiai készítmények biosimilarekre történő lecserélése az EPO és G-CSF terapis területeken ?
- 2) Hogyan változott a biosimiláris és originális készítmények ára a biolicitet követően ?
- 3) Hogyan változott a társadalombiztosítási forráskiáramlás (TB támogatás) a biosimilar készítmények piacra lépését követően ?

- 4) Hogyan változott a kezelési napok száma (DOT) a biosimilar készítmények piacra lépését követően ?
- 5) Hogyan változott a kezelt betegek száma a biosimilar készítmények piacra lépését követően ?

Legfontosabbnak azt tartottuk, hogy elemezzük, az előzetesen vélelmezhető, a gyógyszerpiacot jelentősen befolyásoló jogszabályváltozás által hosszútávon gyakorolt pénzügyi hatásokat.

### 3. ADATOK ÉS MÓDSZEREK

#### 3.1. Magyarországi szabályozási környezet

Magyarországon a magas költségű biológiai terápiák esetében a forgalmazókkal kötött egyedi ár-volumen megállapodásokkal kontrollálja az egészségbiztosító a költségek kordában tartását. Ezen szerződések részletei nem publikusak.

A magas árú biológiai gyógyszerek szabadalmának lejáratát után forgalomba kerülő biohasonló készítmények – a generikus gyógyszerpiachoz hasonlóan – lehetőséget jelentenek az egészségbiztosító számára a költség megtakarításra. [23] Tekintettel a biohasonló és a generikus gyógyszerek közötti, korábban részletezett különbségekre, ezen a területen nem alkalmazható automatikusan a generikus gyógyszerek esetében bevált költségcsökkentési gyakorlat (negyedéves, féléves árlicit).

A biológiai készítmények esetében – tekintettel a nagy molekulatömegű, bonyolult szerkezetű, fehérjét tartalmazó hatóanyagra - komoly problémát jelenthet a két készítmény cseréjét követően esetleg kialakuló immunológia reakció. Ezért a biológiai gyógyszerek esetében nem javasolt egy beteg kezelése során a készítményváltás. A törvényalkotóknak ezért a biológiai gyógyszerek esetében olyan szabályozást kellett kidolgoznia, ami biztosítja, hogy az alacsonyabb költségű biohasonló gyógyszerek alkalmazása a kívánt költségcsökkentés érdekében elterjedhessen, ugyanakkor az originális gyógyszerekkel kezelt betegek a terápiájukat befejezhessék készítmény váltás nélkül.[24, 25, 26, 27, 28, 29]

Magyarországon a biohasonló orvosságokra vonatkozó új szabályozást 2011 végén fogadták el. A jogszabály-módosítások értelmében létrejöttek az úgynevezett biológiai fixcsoportok, amelyekre vonatkozóan az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) hasonló vaklicitet írt elő („biolicit”), mint a kémiai eredetű generikumokra. A március-áprilisban lebonyolításra került „biolicit” eredményeként a preferált referencia ársávba került gyógyszerek ára 50%-kal alacsonyabb bruttó fogyasztói árakat eredményezett, mint előtte a legnagyobb forgalmú készítményeknek volt. A szakmai aggályok dacára végül a szabályozás megengedte, sőt előírta a magas költségű termékek delistázását, ugyanakkor részlegesen figyelembe vette a biohasonló gyógyszerek korlátozott helyettesíthetőségét,

amennyiben – bonyolult szabályok szerint – elkerülhető a kényszerű készítményváltás, ha a páciensek többlettérítési díjat fizetnek, és a forgalmazó visszatéríti az árkülönbség jelentős hányadát. A hatályos szabályozás fő elemei mindezek után a következők:

- Preferált biológiai készítmények azok, amelyek napi terápiás költsége – a március 20.-ai első árcsökkentés után -, legfeljebb 10%-kal haladja meg az adott csoportba tartozó legkedvezőbb napi terápiás költségű (NTK) gyógyszer napi terápiás költségét, és nem utólagosan csökkentették árat. Természetesen a legkedvezőbb árú gyógyszer – a de facto referenciakészítmény – saját maga is preferált. A preferált biológiai gyógyszerekhez a betegek terápiás egységenként 30 forint, de legalább 300 forint dobozdíj ellenében jutnak hozzá.
- Egységesen 1500 forint térítési díj vonatkozik azon gyógyszerekre, amelyek a biolicit során a de facto referenciakészítmény NTK-jánál legalább 10%-kal, de legfeljebb 30%-kal magasabb NTK-t adtak meg, de utólag listaárat csökkentettek a preferált tartományon belüli árszintre. Ezek ugyanakkor – az utólagos árcsökkentés dacára – nem minősülnek preferált biológiai készítménynek.
- Azon gyógyszereknél, amelyek a de facto referenciakészítménynél legalább 10%-kal, de legfeljebb 30%-kal költségesebbek, és forgalmazóik nem hajlandók listaárcsökkentésre, ugyanakkor támogatásvolumen-szerződés keretében kompenzálják az OEP-et, 1500 forintos minimális, de maximum 3500 Ft térítési díj lép életbe.
- Néhány hónap késleltetéssel kikerül a támogatásból minden olyan készítmény, amelynek forgalmazója a biolicit során a de facto referenciakészítmény NTK-jánál legalább 30%-kal magasabb NTK-t adott meg; avagy +10% és +30% közötti NTK-t, de nem hajlandó támogatásvolumen-szerződésben kompenzálni az OEP-et.
- A szabályozás terápiás egységben mért felírási kvótákat is előír. Azokon a hatóanyagpiacokon, amelyekre a biolicitet nem vezették be, kötelező biohasonló felírási kvóták léptek érvénybe. A kvóta értéke 10% az összes biohasonló gyógyszerre együttesen. A kvóták a biolicit lefolytatása után is megmaradnak, ám ekkor már - egyértelmű módon - a preferált készítményekre vonatkoznak: értékük az 1. évben 40%, az azt követő években 70%, ugyanúgy terápiás egységben mérve.
- Amennyiben a piacon új márkanév jelenik meg, és teljesíti a preferált biológiai gyógyszerekre vonatkozó árkritériumokat, saját maga is preferált státuszt szerezhet.



Az OEP 2012. január 31-én tette közzé honlapján az egyes biológiai gyógyszerek szakmai szempontok alapján meghatározott csoportjait. Három terápiás csoport esetében került sor a biológiai gyógyszerek csoportképzésére:

Kolónia-stimuláló faktorok, erythropoetinek és a növekedési hormon(somatropin).

Mind a kolónia-stimuláló faktorok, mind az eritropoietinek esetében több biohasonló gyógyszer is forgalomban volt, míg a rendelet kihirdetésekor biohasonló somatropin még nem volt forgalomba Magyarországon. Ezért a rendelet mindkét típusú csoport esetére tartalmazta a szabályozást.

A rendelet alapján minden év március 20-án kerül sor az árlicitre. Az árlicit eredménye alapján preferált biológiai készítmény státuszt kap a legalacsonyabb árú és a tőle legfeljebb 10 %-kal magasabb árat beadó valamennyi készítmény. Ezek TB támogatása 100%-os és a betegek által fizetendő térítési díj 300 Ft. A legalacsonyabb árú készítményhez képest a 10-30%-os ársávban levő termék is kap TB támogatást, de csak a legalacsonyabb árú termék árával megegyezőt. A beteg térítési díja ezen csoport esetében 1500 Ft.

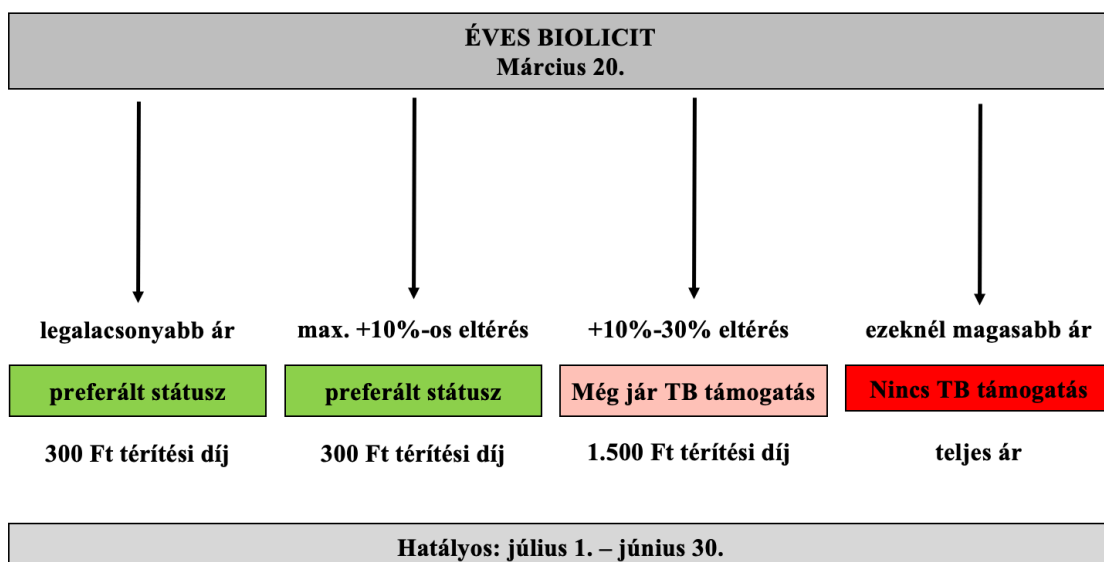
A március 20-i árlicit alapján meghatározott árak 1 évig, minden év július 1 és a következő év június 30 között érvényesek.

Az egészségbiztosító a preferált készítmények együttes, DOT-ban számolt részesedését is előírta egy ciklusra vonatkozóan: az első évben 40%, minden további évben pedig 70%.

A magyar egészségügyi rendszer, finanszírozási jellemzőinek részletesebb bemutatása máshol megtalálható [[30](#), [31](#), [32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#), [37](#), [38](#), [39](#), [40](#), [56](#)].

## 2. ábra

*Az éves biolicit során nyerhető támogatási opciók összefoglalása.*



Preferált státuszt nyernek a legalacsonyabb áron, valamint ettől maximum 10%-kal drágábban leadott készítmények. A 10%-30%-os ársávba eső termékekre is jár bizonyos fokú TB támogatás. A magasabb áron beadott termék támogatást nem kap.

### 3.2. Adatbázis és elemzési módszertan

Elemzésünket a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK), korábban Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) gyógyszerforgalmi adatbázisa alapján végeztük el.

Áttekintettük, hogy hogyan változott a 2012. márciusában lezajlott első licitet követő első és második 12 hónapban (2012.07.01-2013.06.30. valamint 2013.07.01-2014.06.30) az eljárást megelőző 12 hónaphoz (2011.07.01-2012.06.30.) képest, valamint öt évvel később (2017.07.01-2018.06.30. és 2018.07.01-2019.06.30.) a kolónia-stimuláló faktor

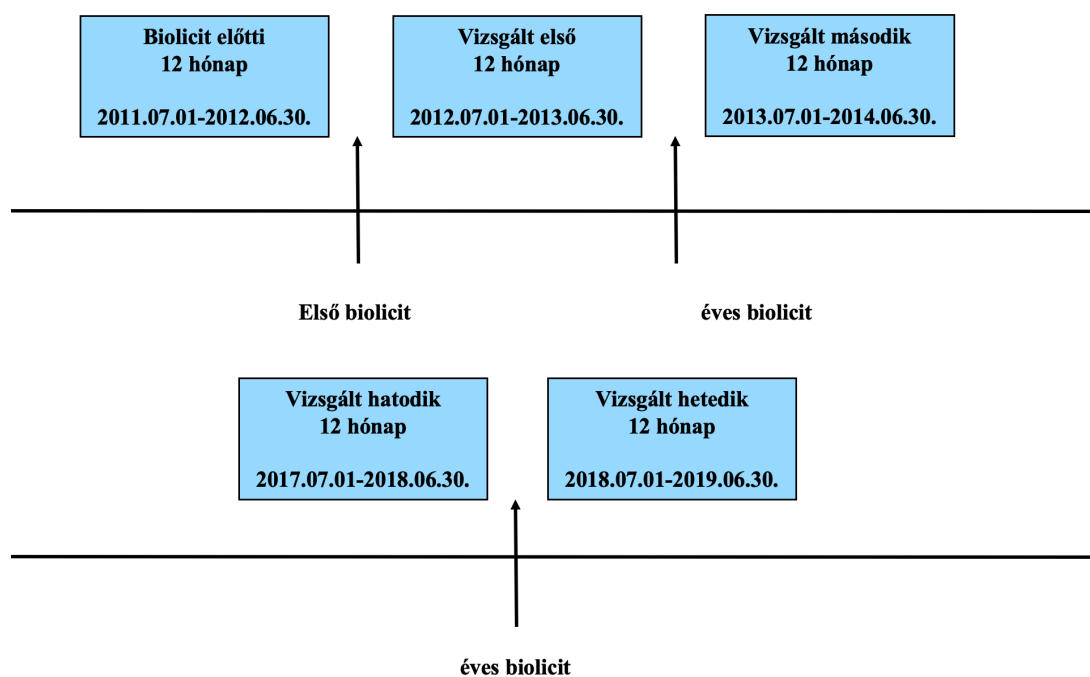
készítményekkel, illetve eritropoetin készítményekkel történt kezelés és a társadalombiztosítási ártámogatás összege.

Elemzésünk az érintett (járóbeteg, vényforgalmú) gyógyszer támogatás kiadási kasszához tartozó kiáramlás általános jellemzőit vizsgálta. Kutatásunk retrospektív: az OEP honlapján havi rendszerességgel közzétett nyilvános gyógyszerforgalmi adatok feldolgozására irányult azzal, hogy figyelembe vettük a december 31. évvizárást követő összesített adatait is. Nem szerepelt a célok között a részletesebb, szakmacsoportokra (felnőtt és gyermek haematológia illetve onkológia) valamint betegség típusokra (BNO alapú felírási indikáció) vonatkozó elemzés készítését. Az elemzés során a preferált ársávban elhelyezkedő gyógyszerekhez kapcsolódó változást vizsgáltuk.

Informatikai megközelítés során figyelembe kellett venni az OPE/NEAK által publikussá tett adatbázis informatikai adat típus jellemzőit. A vizsgálat kezdetekor havonta, majd negyedévente történt a forgalmi adatok letöltése, feldolgozása. A koherens adatfeldolgozáshoz minden bitlicit év adatait a követő év tavaszán, márciusában véglegesítettük adatbázisunkban. Tekintettel a több éves munkára, illetve a késői időszakból várt adatokból történő adat kinyerésre, redundáns visszaellenőrzés is történt. A nyers adatokat féléves bontásban dolgoztuk fel. Ennek oka, hogy a biolicit kiírása a naptári év második felétől a következő naptári év első felének végéig lett kijelölve. Az adat tisztítás után készült adattáblák kerültek elemzésre, felhasználásra.

### 3. ábra

*A biolicitet megelőző, illetve azt követő periódusok bemutatása a vizsgált intervallumok és éves licitek feltüntetésével.*



Az elemzési, adattisztítás utáni adattáblában a G-CSF és EPO típusú gyógyszerek forgalmi adatait dolgoztuk fel 2011. 07. 01. és 2014. 06. 30. illetve 2017. 07. 01. és 2019. 06. 30. között féléves bontásokban. Az adattáblákban vizsgáltuk az eladott dobozok számát, a hozzá tartozó fogyasztói össz. árat, továbbá a társadalombiztosítási támogatást az egyes gyógyszerekhez. A gyógyszerek márkája és neve között megkülönböztetésre kerültek az egyes jogcímeken (egyedi, kiemelt, kiemelt-közgyógy, közgyógy) eladott adatok. Ezen táblázat összeállt a Nemzeti Egészségbiztosítás Alapkezelő honlapján ([http://neak.gov.hu/felso\\_menu/szakmai\\_oldalak/publikus\\_forgalmi\\_adatok/gyogyszer\\_for\\_galmi\\_adatok](http://neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/publikus_forgalmi_adatok/gyogyszer_for_galmi_adatok)) található havi bontásban kikerült adatbázisokból. Minden félév információja (január-június és július-deceMBER időszakokban) 6 havi adatbázisból került előállításra.

Ezen adatbázisokat összekapcsoltuk és leszűrtük a megfelelő ATC szám alapján a G-CSF és EPO típusú gyógyszereket, amelyek egy excel fájlba kerültek kimásolva minden attribútumukkal együtt. A meglévő excel adathalmaz script segítségével feldolgozásra került, amely figyelembe vette az adott félévhez tartozó gyógyszer márkáját, nevét és jogcímét.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. G-CSF készítmények

#### *Betegforgalmi adatok az első biolicitet megelőző, illetve azt követő években*

A biolicitet megelőző 12 hónapban összesen 13.974 beteg kapott G-CSF kezelést. A biolicitet követő első évben 13.352 beteg, majd második évben 13.185 beteg.

Ez első évben 4,5% csökkenés, majd második évben további 1,3 %-os csökkenés volt a kezelt betegek számában.

	Betegszám		
	Biolicit előtti 12 hónap*	Biolicit indulást követő első 12 hónap**	Biolicit indulást követő második 12 hónap ***
<b>Originális G-CSF-el kezelt betegek száma</b>	9.253	2.473	1.512
<b>Biohasonló G-CSF-el kezelt betegek száma</b>	4.721	10.879	11.673
<b>G-CSF összesen</b>	13.974	13.352	13.185
<b>Össz G-CSF-el kezelt betegszám változás a biolicit előtti időszakhoz képest</b>			
<b>- betegszám (fő)</b>	-	-622	-789
<b>- %</b>	-	-4,45 %	-5,64 %

#### 2. táblázat

*G-CSF kezelésben részesült betegek száma a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő két 12 hónapos periódusban*

***Forráskiáramlási adatok az első biolicitet megelőző, illetve azt követő években***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 7,488 milliárd forint társadalombiztosítási támogatás került kifizetésre. A biolicitet követő első évben 4,187 milliárd forint, majd követő második évben 3,598 milliárd forint forráskiáramlás figyelhető meg.

Ez a licitet megelőző tárgyévhez viszonyítva első követő évben közel 44 %-os csökkenést, majd második követő évben további 14 %-os csökkenést figyelhetünk meg.

	TB támogatás		
	Biolicit előtt 12 hónap (mFt)	Biolicit indulást követő első 12 hónap (mFt)	Biolicit indulást követő második 12 hónap (mFt)
<b>Originális G-CSF</b>	1.019	2.480	2.372
<b>Biohasonló G-CSF</b>	6.469	1.707	1.226
<b>G-CSF összesen</b>	7.488	4.187	3.598
<b>Össz G-CSF változás a biolicit előtti időszakhoz képest</b>			
<b>- mHUF</b>	-	- 3.301	-3.890
<b>Változás (%)</b>		-44,1 5	-51,9 %

**3. Táblázat**

*G-CSF gyógyszerekre fordított források összege a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő két 12 hónapos periódusban*

### ***Betegforgalmi adatok az első biolicitet követő hatodik és hetedik években***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 198.010 DOT egység G-CSF került felhasználásra. A biolicitet követő hatodik tárgyévben 314.760 DOT, majd a követő hetedik tárgyévben 340.100 DOT értéket figyelhetünk meg.

Ez a licitet megelőző évhez viszonyítva biolicitet követő hatodik évre 59%-os, majd követő hetedik évre 72%-os növekedést jelent.

	<b>12 hónap biolicit előtt</b>	<b>Hatodik 12 hónap biolicit után</b>	<b>Hetedik 12 hónap biolicit után</b>
<b>G-CSF TB támogatás DOT</b>	198.010	314.760	340.100
<b>DOT szám változás a biolicitet megelőző 12 hónaphoz viszonyítva</b>	-	116.750	142.090
<b>Változás (%)</b>	-	59 %	72 %

#### **4. táblázat**

*G-CSF gyógyszerekre vonatkoztatott DOT összeg a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő hatodik és hetedik 12 hónapos periódusban*



***Forráskiáramlási adatok az első biolicitet követő hatodik és hetedik években***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 7,49 milliárd forint társadalombiztosítási támogatás került kifizetésre. A biolicitet követő hatodik tárgyévben 2,039 milliárd forint, majd követő hetedik tárgyévben 1,955 milliárd forintos forráskiáramlás figyelhető meg.

Ezek a biolicitet megelőző évhez viszonyítva hatodik évre nézve -72,8%-os, majd hetedik évre nézve -73,9%-os csökkenést jelent.

	<b>TB támogatás (millió HUF)</b>		
	<b>12 hónap biolicit előtt*</b>	<b>Hatodik 12 hónap biolicit után**</b>	<b>Hetedik 12 hónap biolicit után***</b>
<b>G-CSF</b>	7.488	2.039	1.955
<b>Változás (- m HUF)</b>	-	-5.449	-5.533
<b>Változás (- %)</b>	-	-72,8%	-73,9%

**5. Táblázat**

*G-CSF gyógyszerekre fordított források összege a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő hatodik és hetedik 12 hónapos periódusban*

## 4.2. EPO készítmények

### *Betegforgalmi adatok az első biolicitet megelőző, illetve azt követő első évben*

A biolicit előtti 12 hónapban összesen 4.167 beteg kapott eritropoetin kezelést az OEP adatai alapján. A biolicitet követő első évében ez 3.648 betegre, majd követő második évre 3.794 változott.

Ez a követő első évet tekintve -12,5 %-os csökkenés, majd -9 %-os csökkenés a kezelt betegek számában.

	Betegszám		
	Biolicit előtti 12 hónap*	Biolicit indulást követő első 12 hónap**	Biolicit indulást követő második 12 hónap ***
<b>EPO összesen</b>	4.167	3.648	3.794
<b>Össz EPO változás a biolicit előtti időszakhoz képest - %</b>	-	-12,5%	-8,95%

## 6. Táblázat

*EPO kezelésben részesült betegek száma a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő két 12 hónapos periódusban*

***Forráskiáramlási adatok az első biolicitet megelőző, illetve azt követő évben***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 2,34 milliárd forint társadalombiztosítási támogatás került kifizetésre. A biolicitet követő első évben 1,23 milliárd forintos, majd a követő második évben 1,13 milliárd forintos forráskiáramlás figyelhető meg.

Ez a biolicitet megelőző évhez viszonyítva azt követő első év tekintetében -47,2 %-os, majd azt követő második évben -52%-os csökkenést jelent.

A biolicitet megelőző évhez viszonyítva első tárgyévben ez 1,10 milliárd forintos, majd második tárgyévben 1,21 milliárd forintos megtakarítást jelent.

	<b>TB támogatás</b>		
	<b>Biolicit előtt 12 hónap (mFt)*</b>	<b>Biolicit indulást követői első 12 hónap (mFt)**</b>	<b>Biolicit indulást követő második 12 hónap (mFt)***</b>
<b>EPO összesen</b>	2.336	1.232	1.130
<b>Össz EPO változás a biolicit előtti időszakhoz képest - mHUF</b>	-	-1.104	-1.206
<b>Össz EPO változás a biolicit előtti időszakhoz képest - %</b>	-	-47 %	-52 %

**7. Táblázat**

*EPO gyógyszerekre fordított források összege a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő hatodik és hetedik 12 hónapos periódusban*

### ***Betegforgalmi adatok az első biolicitet követő hatodik és hetedik években***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 101.983 DOT egység G-CSF került felhasználásra. A biolicitet követő hatodik tárgyévben 48.727 DOT, majd a követő hetedik tárgyévben 50.813 DOT értéket figyelhetünk meg.

Ez a licitet megelőző évhez viszonyítva biolicitet követő hatodik évre -52%-os, majd követő hetedik évre -50%-os csökkenést jelent.

	<b>12 hónap biolicit előtt*</b>	<b>Hatodik 12 hónap biolicit után**</b>	<b>Hetedik 12 hónap biolicit után***</b>
<b>EPO TB támogatás DOT</b>	101.983	48.727	50.813
<b>DOT szám változás a biolicitet megelőző 12 hónaphoz viszonyítva</b>	-	-53.256	-51.170
<b>Változás (%)</b>	-	- 52 %	- 50 %

### **8. Táblázat**

*EPO kezelésben részesült betegek száma a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő hatodik és hetedik 12 hónapos periódusban*

***Forráskiáramlási adatok az első biolicitet követő hatodik és hetedik években***

A biolicitet megelőző 12 hónapban 2,34 milliárd forint társadalombiztosítási támogatás került kifizetésre. A biolicitet követő hatodik tárgyévben 0,93 milliárd forint, majd követő hetedik tárgyévben 0,94 milliárd forintos forráskiáramlás figyelhető meg.

Ezek a biolicitet megelőző évhez viszonyítva hatodik évre nézve -60,2%-os, majd hetedik évre nézve -59,6%-os csökkenést jelent.

	<b>TB támogatás (millió HUF)</b>		
	<b>12 hónap biolicit előtt*</b>	<b>Hatodik 12 hónap biolicit után**</b>	<b>Hetedik 12 hónap biolicit után***</b>
<b>EPO</b>	2.336	928	943
<b>Változás (- m HUF)</b>	-	-1.408	-1.393
<b>Változás (- %)</b>	-	-60,2%	-59,6%

**9. Táblázat**

*EPO gyógyszerekre fordított források összege a biolicitet megelőző 12 hónapos, valamint azt követő hatodik és hetedik 12 hónapos periódusban*

## 5. MEGBESZÉLÉS

### 5.1. A biolicit eljárás általános tapasztalatai

A 32/2004. ESzCsM rendelet alapján a NEAK (korábban OEP) az érintett csoportokban minden év március 1-én indított hivatalból eljárást. 2012 januárjában még három terápiás csoportnál - kolónia-stimuláló faktorok, eritropoetinek és a növekedési hormon (somatropin) - tervezték, de csak az első két csoport esetén történt kiírás. Korábban már tárgyaltak szerint, ezt minden évben megismétli a társadalombiztosító.

Az első árlicit eredményeképpen a 2012. július 1. és 2013. június 30. közötti időszakra a kolónia stimuláló faktorok esetében két biohasonló gyógyszer (Nivestim, Zarzio) kapott preferált státuszt, egy biohasonló gyógyszer megmaradt a támogatotti körben és 1500 Ft-os térítési díj ellenében volt hozzáférhető a betegek részére (Ratiograstim). További egy biohasonló gyógyszer (Tevagrastim) és az originális készítmény (Neupogen) pedig kiesett a támogatási körből 2012. november 1-vel. Az első árlicit eredményeképpen a 2012. július 1. és 2013. június 30. közötti időszakra az eritropoetinek csoportjában három biohasonló gyógyszer (Binocrit, Eporatio, Retacrit) kapott preferált státuszt, míg valamennyi originális gyógyszer (Eprex, Neorecormon, Aranesp) kiesett a támogatotti körből. A támogatásból kieső originális gyógyszerek 3500 Ft-os térítési díj ellenében 2012. július 1. és október 30. között még hozzáférhetőek voltak azon betegek számára, akiknek kezelése korábban ezekkel a gyógyszerekkel kezdődött el. A második árlicit eredményeként három biohasonló kolóniastimuláló faktor és három eritropoetin készítmény volt hozzáférhető (Nivestim, Zarzio, Ratiogastrim, valamint Binocrit, Eporatio, Retacrit) a beteg számára ekkor már egységesen 300 Ft/doboz térítési díjjal. A korábban jelentős piaci részesedéssel bíró originális biológiai készítmények ezzel élesztették piaci részesedésüket.

Csoport	Brand	Státusz	Térítési díj
EPO	Aranesp	delistázva nov. 1.-től	3500 Ft, okt. 31-ig
	Binocrit	preferált	300 Ft
	Eporatio	preferált	300 Ft
	Eprex	delistázva nov. 1.-től	3500 Ft, okt. 31-ig
	Neorecormon	delistázva nov. 1.-től	3500 Ft, okt. 31-ig
	Retacrit	preferált	300 Ft
G-CSF (filgastrimok)	Granocyte	delistázva nov. 1.-től	3500 Ft, okt. 31-ig
	Neupogen	delistázva nov. 1.-től	3500 Ft, okt. 31-ig
	Nivestim	preferált	300 Ft
	Ratiograstim	nem preferált	1500 Ft
	Tevagrastim	nem preferált	1500-3500 Ft
	Zarzio	preferált	300 Ft

## 10. Táblázat

*Legelső biocitét követő periódusban piacon lévő hatóanyagok térítési díjának alakulása*

A vizsgált második két licit évnél (2017. 07. 01-től 2018. 06. 30-ig, illetve 2018. 07. 01-től - 2019. 06. 30-ig) kiemelt támogatással Accofil, Nivestim, Zarzio, Ratiograstim, illetve Retacrit, Binocrit, Eporatio készítmények voltak elérhetőek.

Elemzéseinkben igazoltuk a betegszám és forráskiáramlás kedvező változásait, a drágább originális készítmények helyett a beteg és társadalombiztosítás számára is kedvezőbb árú biohasonló készítmények jelentős térnyerését. Öt évvel későbbi időszakra vonatkozó adatelemzések során sem a patikai forgalom, értékesítési egységek száma, sem a terápiás napok száma (DOT) érdemben nem változott sem az eritropoetin, sem a kolónia stimuláló faktor készítmények esetén. Hosszútávon is szinten maradt a NEAK forráskiáramlás összege az első biolicit évhez viszonyítva.

A biohasonló gyógyszereknek, eltérően a hagyományos készítményektől, kezdettől fogva egyedi eljárás rend szerint kerültek kifejlesztésre, törzskönyvezésre, forgalomba [41].

Magyarországon a 2012. júliusától hatályba lépő, a G-CSF biológiai csoport (kolónia-stimuláló faktorok, ATC L03AA02, L03AA013, L03AA14) és az EPO (eritropoetin, ATC B03XA01, B03XA02) készítményekre vonatkozó, úgynevezett biolicit eredményeként a csoportba tartozó készítmények társadalombiztosítási támogatására költött összeg az első két licit év hatására 5,287 milliárd Ft-al csökkent - 9,82 milliárd Ft-ról 4,533 milliárd Ft-ra – és ezzel közel 54 %-al csökkentette a terület TB támogatási igényét. Eközben a készítményekkel kezelt betegek száma közel változatlan volt, csak kismértékben csökkent. A későbbi években bár megjelentek a pegfilgasztrim biosimilerek, de a szabályozás fennmaradt: csak szekunder profilaxisban alkalmazhatóak kiemelt támogatással. A biológiai gyógyszerek térnyerése a klasszikus, kémiai hatóanyagokhoz képest tendenciaként fogadható el, s így ez un. biológiai árrobbanással is jár, a biohasonló gyógyszerek szerte a világban jelentős költség megtakarítási lehetőséget is jelenthetnek a finanszírozóknak. A biológiai gyógyszerek költsége több mint 70 milliárd USD az USA-ban és meghaladja a 60 milliárd EUR az EU-ban. [42]



## **5.2. G-CSF készítményekkel kapcsolatos tapasztalatok**

G-CSF esetén a licitet megelőző évben 13 974 beteg ellátás történt, 7,49 mrd Ft támogatással. Az ezt követő két évben 13 352, majd 13 185 beteg ellátás történt. Ez minimális csökkenést jelent. Az első biolicitet követő vizsgált években (öt évvel később) 314 760, illetve 340 100 napi terápia történt, amely jelentős növekedést jelent a biolicitet megelőző évhez viszonyítva. A biolicitet megelőző évben a készítményekre költött össztámogatás 7,490 milliárd forint volt. Az ezt követő két évben 4,19 milliárd Ft, majd 3,59 milliárd forintra csökkent a forrás kiáramlás. A későbbi, vizsgált két évben 2,039 milliárd Ft, majd 1,955 milliárd forintra esett vissza a forrás kiáramlás. A biolicit hatására az évek során folyamatos forráskiáramlás-csökkenést figyelhettünk meg.

Hatóanyag	Gyógyszer neve	Kiszerezés	Térítési díj 2012.06.30 -tól	Térítési díj 2012.07.01 -tól	Térítési díj 2017.07.01 -tól
filgrastim	ACCOFIL 48 M/0,5 ML	5x0,5ml	-	-	37255
	ACCOFIL 30 M/0,5 ML	5x0,5ml	-	-	23313
	NIVESTIM 48 M /0,5 ML	5x0,5ml	83452	74370	40942
	NIVESTIM 30 M /0,5 ML	5x0,5ml	52183	46541	25600
	ZARZIO 48 M /0,5 ML	5x0,5ml	83453	75183	38129
	ZARZIO 30 M /0,5 ML	5x0,5ml	52184	47013	23831
	RATIOGRASTIM 48 M /0,5 ML	5x0,8ml	102819	82478	37877
	RATIOGRASTIM 30 M /0,5 ML	5x0,5ml	64260	51608	23674
	TEVAGRASTIM 48 M /0,5 ML	5x0,8ml	92627	92627	-
	TEVAGRASTIM 30 M /0,5 ML	5x0,5ml	57925	57925	-

## 11. Táblázat

G-CSF (filgrastim) készítmények térítési díjának változása a vizsgálat késői évei során

### 5.3. EPO készítményekkel kapcsolatos tapasztalatok

EPO esetén a licitet megelőző évben 4.167 beteg ellátás történt, 2,336 milliárd Ft támogatással. Ezt követő két évben 3.647, majd 3.794 beteg ellátás történt. Ez minimális csökkenést jelent. Az első biolicitet követő vizsgált években (öt évvel később) 48.727 illetve 50.813 terápiás nap igazolódott. A biolicitet megelőző évben a készítményekre költött össztámogatás 2,336 milliárd forint volt. Az ezt követő két évben 1,232 milliárd, majd 1,130 milliárd forintra csökkent a forrás kiáramlás. A későbbi, vizsgált két évben 0,928 milliárd Ft, majd 0,943 milliárd Ft volt a forrás kiáramlás. A biolicit hatására hosszabb távon kiskokú forráskiáramlás-csökkenést, stabilizálódást figyelhettünk meg.

Hatóanyag	Gyógyszer neve	Kiszerezés	Térítési díj 2012.06.30 -tól	Térítési díj 2012.07.01 -tól	Térítési díj 2017.07.01 -tól
eritropoietin	EPORATIO 10000 NE/1 ML	6x1 ml	116655	116655	-
	EPORATIO 20000 NE/1 ML	4x1ml	155243	155243	117179
	EPORATIO 30000 NE/1 ML	4x1ml	232418	232418	175768
	RETACRIT 10000 NE/1,0 ML	1x1ml	20186	13260	-
	RETACRIT 10000 NE/1,0 ML	6x1ml	116655	77556	-
	RETACRIT 20000 NE/0,5 ML	1x0,5ml	39480	26114	-
	RETACRIT 30000 NE/0,75 ML	1x0,75ml	58774	38972	-
	RETACRIT 30000 NE/0,75 ML	4x0,75ml	-	-	118149
	RETACRIT 40000 NE/1,0 ML	1x1ml	78068	52002	-
	RETACRIT 40000 NE/1,0 ML	4x1ml	-	-	147448
	BINOCRIT 10000 NE/1,0 ML	6x1,0ml	94506	81347	-
	BINOCRIT 30000 NE/1,0 ML	1x0,75ml	-	-	29283
	BINOCRIT 40000 NE/1,0 ML	1x1,0ml	70239	54231	39043
	BINOCRIT 40000 NE/1,0 ML	4x1,0ml	-	-	156176

## 12. Táblázat

*EPO készítmények térítési díjának alakulása a vizsgálat késői éveiben*

A biohasonló készítmények engedélyezési szabályozása ez idáig kiállta az idő próbáját: nemzetközi szinten már több millió betegnap tapasztalat áll rendelkezésre ezekkel a gyógyszerekkel és az eddig elért eredmények azt bizonyítják, hogy a biohasonló

gyógyszerek biztonságos és hatékony, és alacsonyabb költséggel járó beteg kezelési alternatíváját jelentik az originális biológiai terápiáknak. [43]

Összességében elmondható, hogy a magyar biolicit eljárás során a G-CSF és EPO kezelésbe bevont betegek száma kismértékben csökkent, míg a NEAK ártámogatásra kifizetett kiadásai jelentős mértékben csökkentek, az egymást követő licitek, évek során, hosszabb időszak alatt is.

Megfontolandó lenne vizsgálni a biolicit eljárás további hatóanyagcsoportokra történő kiterjesztésének lehetőségét is. A betegbiztonság érdekében ezen gyógyszercsoportnál különösen fontos a farmakovigilancia és a compliance. A 2012. év elején a jogalkotó által megfogalmazott, három gyógyszercsoportra tervezett "biolicit" 3. tagjának, a növekedési hormonnak nem történt meg a tenderkiírása. Az elmúlt évek során a Tételes finanszírozás jelentős teret nyert a betegek ellátásában. Ez lehetőséget teremtett arra, hogy kórházak közvetlen finanszírozásától függetlenül megkaphassák a korszerű, biológiai kezelést a betegek. Ezen gyógyszerek esetén is a bioszimilerek megjelenésével, és várható újabb biohasonló gyógyszerek törzskönyvezése révén alkalmazható lenne ezen eljárás típusa.

Megállapítható, hogy a biohasonló gyógyszerek megjelenése, a finanszírozó által kihirdetett ún. biolicit, árverseny kialakulását tette lehetővé, mely hozzájárult, hogy a NEAK forráskiáramlása jelentős mértékben, folyamatosan csökkenjen, beteg terápia mértéke, terápiás napok száma közel változatlan maradjon.

## 6. ÖSSZEFOGLALÁS

Elemzéseinkben bizonyítottuk, hogy a magyarországi biolicit eljárás hatására jelentős forrás kiáramlás csökkenés volt megfigyelhető. Mind az EPO, mind a G-CSF készítmények esetén az originális biológiai készítmények helyét fokozatosan biosimilar termékek vették át a piacon.

Ezen cserének köszönhetően bizonyítani sikerült a biosimilar termékek létjogosultságát a biológiai gyógyszerek piacán, minek alapján ezek azonos hatékonyság mellett költséghatékony alternatívát jelentenek a paciensek terápiája során. Ezen váltás a betegszám minimális csökkenése mellett ment végbe úgy, hogy a társadalombiztosító számára jelentős forrás megtakarítás volt észlelhető.

Késői elemzésünk tekintetében kimondható, hogy a fent említett tendenciák hosszútávon is érvényesülnek a biosimilarek piacán, ezáltal korai elemzésünkben felvetett az említett cserével járó előnyök maradandó értéket teremtettek a gyógyszerpiacon.

Összességben levonható, hogy a biolicit bevezetése kedvező hatással volt a G-CSF és EPO készítmények piacára, ezáltal javasolhatjuk a biolicit eljárás általános kiterjesztését további biológiai produktumok esetére is.

## 7. ÚJ EREDMÉNYEK

Az értekezésben bemutatott elemzéseink számos új eredményt és gyakorlati hasznosítási lehetőséget is tartalmaznak, amelyeket az alábbiak szerint foglaltunk össze:

- 1) Az értekezés keretei között mutattuk be azt, hogy az originális EPO és G-CSF készítmények helyett, az alacsonyabb árú biosimiláris EPO illetve GSF készítmények kerültek alkalmazásra az első biolicitet követő alkalmazási 12 hónapon belül.
- 2) Bemutattuk a biosimiláris készítmények egymással folyó versenyéből is származó árelőnyt, társadalombiztosítási ártámogatás csökkenést. Rámutattunk elemzésünkben, hogy a 2012-ben bevezetett biolicit versenyhelyzetet teremt a gyógyszer finanszírozás támogatásában, előnyt jelent a Biztosító számára az újabb biosimiláris készítmények megjelenése.
- 3) Kimutattuk, hogy a biolicitet követő első két évben lényegében változatlan betegszám mellett jelentős forráskiáramlás csökkenést ért el az egészségbiztosító. A betegeket terhelő térítési díj jogszabály szerint nem változott.
- 4) Igazoltuk vizsgáltunk során, hogy a kezelési napok száma (DOT) G-CSF esetén hosszútávon is emelkedett, EPO esetén minimálisan csökkent.
- 5) Elemzésünk során az EPO kezelt betegek száma minimálisan csökkent, a G-CSF kezelt betegek száma az elemzési években növekedett.
- 6) Feltártuk és bemutattuk, hogy a biolicit évenkénti alkalmazása nem csak az első alkalommal járult hozzá a forrás kiáramlás csökkenéséhez, hanem a Biztosító számára hosszútávon is folyamatos forráskiáramlás kontrollt tesz lehetővé.
- 7) A nemzetközi és hazai szakirodalom eredményeivel elsők között mutattuk be a más típusú biosimiláris gyógyszerek alkalmazásával a későbbi években elért forráskiáramlás megtakarítási lehetőségeket is.

## **8. JAVASLATOK EREDMÉNYEINK GYAKORLATI HASZNOSÍTÁSÁRA**

Megfontolandó lenne vizsgálni a biolicit eljárás további hatóanyagcsoportokra történő kiterjesztésének lehetőségét is. A betegbiztonság érdekében ezen gyógyszercsoportnál különösen fontos a farmakovigilancia és a compliance.

A 2012. év elején a jogalkotó által megfogalmazott, három gyógyszercsoportra tervezett "biolicit" 3. tagjának, a növekedési hormonnak nem történt meg a tenderkiírása. Tekintettel arra, hogy ebben a gyógyszercsoportban is több cég készítménye található, eredményes licitet követően várható lenne a finanszírozó számára a költséghatékonyság növekedése. Hasonló lehetőséget kínálhat az immunológia (rheumatológia) terén megjelenő biosimilerek (elsősorban "rituximab") készítmények esetén ezen eljárás alkalmazása.

Különösen megfontolandónak tekinthető az onkológiai betegek kezelésénél kiterjeszteni, alkalmazni ezen biolicit eljárást. Már jelenleg is elérhető biosimilar gyógyszerek, de a követő 10 évben közel 10 gyógyszer esetén lehetne alkalmazni. Ez mindenképpen segítséget jelenthetne adott kezelésekhez köthető forráskiáramlás csökkenése révén más terápiás területekre történő forrás allokációt.

A vizsgált időszakban megjelent Magyarországon az első biosimilaris glikolizált G-CSF készítmény (Richter), majd ezt továbbiak követték. A vizsgált un. biolicit eljárás, forrás oldalról lehetőséget teremthetne a korszerűbb primer profilaxis alkalmazásra a rosszindulatú daganatos betegség kemoterápiás kezelésénél a betegek jobb életminőségét lehetővé téve.

A biológiai gyógyszerek alkalmazása a betegek kezelésében egyre nagyobb fontossággal bír. Fontos figyelembe venni, hogy a következő években egyre több biosimilar megjelenése várható. A vizsgált eljárás lehetőséget teremthet a társadalombiztosító számára a költségek optimalizálásában, mely a betegek számára a korszerű gyógyszerek jobb elérhetőségét jelentheti.

## 9. KÖSZÖNETNYÍLVÁNÍTÁS

Az értekezés elkészítése hatalmas kihívásként állt előttem az elmúlt évek során, ugyanakkor számos tapasztalattal gazdagodtam a munka során. Rengeteg ember segítségére, bátorító támogatására volt szükség kutatómunkám elvégzéséhez, eredményeim összegzéséhez.

Ezúton is szeretném kifejezni köszönetemet,

**Boncz Imre** professzor úrnak (Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségbiztosítási Intézet) a kutatómunkám során biztosított támogatásáért, a doktori értekezés elkészítése során nyújtott témavezetői segítségért, valamint őszinte ösztönzéséhez;

**Kovács L. Gábor** professzor úrnak, az MTA tagjának (Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Doktori Iskola) amiért a doktori iskola programvezetőjeként lehetővé tette tudományos munkám folytatását;

**Bódis József** professzor úrnak (Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar Egészségtudományi Doktori Iskola), aki a doktori iskola vezetőjeként lehetővé tette, hogy az egészség tudomány határterületének számító értekezés védésre kerülhessen;

a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Kar minden olyan munkatársának, aki tanácsaival, támogatásával és megértésével hozzájárult értekezésem elkészítéséhez

munkatársaimnak a Csolnoky Ferenc Kórház Regionális Onkológiai Centrum Klinikai Onkológiai Osztályán, Controlling Osztályán, valamint a Pannon Egyetem Műszaki Informatikai Karon, együttműködésükért;

Az értekezés az **EFOP-3.6.2-16-2017-00009.** számú, „Klinikai kutatások tematikus hálózatának kialakítása és nemzetköziesítése” című pályázat támogatásával készült.

*Szüleimnek, testvéremnek, és különösen **Balázs** fiamnak megértésükért és támogatásukért*



## PUBLIKÁCIÓS JEGYZÉK

**Az értekezés témájában született publikációk, megtartott konferencia előadások és poszterek listája:**

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, L. Ilku, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, N. Danku, B. Répásy, and I. Boncz, "Price competition and reimbursement of biosimilar granulocyte-colony stimulating factor in Hungary." *EXPERT REVIEW OF PHARMACOECONOMICS AND OUTCOMES RESEARCH*, vol. 19, no. 6, pp. 725–731, 2019. (**Impact factor: 2,032**)

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, and I. Boncz, "Experiences with price competition of biosimilar drugs in Hungary." *VALUE IN HEALTH*, vol. 20, no. 9, pp. A461–A461, 2017.

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, and I. Boncz, "Experiences with Price Competition of Biosimilar Drugs In Hungary in Case of Colony-Stimulating Factor Products." *VALUE IN HEALTH*, vol. 18, no. 7, pp. A477–A477, 2015.

- Z. Nagy, **L. Hornyák**, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, and I. Boncz, "Experiences With Price Competition Of Biosimilar Drugs In Hungary In Case Of Erythropoietin Products." *VALUE IN HEALTH*, vol. 18, no. 7, pp. A513–A513, 2015.

- B. Répásy, D. Endrei, A. Zemlényi, I. Ágoston, **L. Hornyák**, Z. Nagy, T. Csákvári, R. Vajda, and I. Boncz, "A generikus árverseny hatása a gyógyszerforgalomra és a társadalombiztosítási támogatás kiáramlására Magyarországon." *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA*, vol. 85, no. 3, pp. 83–87, 2015.

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, Z. Tálos, I. Ágoston, D. Endrei, T. Csákvári, and I. Boncz, "Experiences with price competition of biosimilar drugs in Hungary." *VALUE IN HEALTH*, vol. 17, no. 7, p. A418, 2014.

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, and I. Boncz, "A biohasonló gyógyszerek árversenyének tapasztalatai Magyarországon." *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA*, vol. 84, no. 2, pp. 83–87, 2014.

- **L. Hornyák**, Z. Nagy, Á. Vathy Fogarassyné, D. Endrei, T. Csákvári, B. Répásy, S. Kresz and I. Boncz, "The long-term effects of the biocit procedure for original and biosimilar G-CSF and EPO products in Hungary." *ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA*, vol. 91, no. 1, pp. 21-28, 2021.

### **Egyéb, az értekezéshez nem kapcsolódó publikációk jegyzéke:**

Gy. Fogarassy, Á. Fogarassyné Vathy, T. Kovács, L. Hornyák, I. Kenessey, G. Veress, Cs. Polgár, and T. Forster, „A doxorubicinkezeléshez kapcsolódó szívelégtelenség kialakulásának rizikótényezői a hazai országos adatbázisok integrált, retrospektív elemzése alapján,” *ORVOSI HETILAP*, vol. 161, no. 26, pp. 1094–1102, 2020. (Impact factor: 0,540)

G. Fogarassy, A. Vathy-Fogarassy, L. Hornyák, and T. Forster, „Risk factors for heart failure after doxorubicin chemotherapy for breast- or colorectal cancer,” *EUROPEAN HEART JOURNAL*, vol. 38, pp. 406–406, 2017.

G. Fogarassy, V. Á. Fogarassyné, L. Hornyák, and T. Forster, „Risk Factors for Heart Failure after Epirubicin Chemotherapy for Breast- or Colorectal Cancer; A szívelégtelenség kialakulásának rizikótényezői emlő-, vagy colonkarcinóma miatt alkalmazott epirubicin kezelést követően,” *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. Supplementum C, p. C:104, 2017.

Gy. Fogarassy, Á. Vathy-Fogarassy, L. Hornyák, and T. Forster, „Risk factors for heart failure after epirubicin chemotherapy for breast- or colorectal cancer,” *EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE SUPPLEMENT*, vol. 19, no. Suppl. 1, p. 445, 2017.

I. Vassányi, R. Karim, L. Hornyák, and Á. Fogarassyné Vathy, „Oncological care process characteristics in Hungary: a longitudinal study,” in *IEEE 30th Jubilee Neumann Colloquium : Neumann Colloquium 2017*, 2017, pp. 89–92.

M. Martin, F. A. Holmes, B. Ejlersen, S. Delaloge, B. Moy, H. Iwata, G. von Minckwitz, S. K. L. Chia, J. Mansi, C. H. Barrios, M. Gnant, Z. Tomašević, N. Denduluri, R. Šeparović, E. Gokmen, A. Bashford, B. M. Ruiz, S.-B. Kim, E. H. Jakobsen, A. Ciceniene, K. Inoue, F. Overkamp, J. B. Heijns, A. C. Armstrong, J. S. Link, A. A. Joy, R. Bryce, A. Wong, S. Moran, B. Yao, F. Xu, A. Auerbach, M. Buyse, A. Chan, S. G. ExteNET Study Group. (L. Hornyák) „Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial,” *LANCET ONCOLOGY*, vol. 18, no. 12, pp. 1688–1700, 2017.

I. Ágoston, D. Endrei, B. Répásy, T. Csákvári, B. Molics, R. Vajda, N. Németh, L. Hornyák, and I. Boncz, „A hazai fekvőbeteg ellátás kapacitásainak alakulása a rendszerváltástól, különös tekintettel az ideg és elmegyógyászati kapacitásokra.” IME-META X. Országos Egészség-gazdaságtani Továbbképzés és Konferencia Budapest, 2016.

G. Fogarassy, Á. Fogarassyné Vathy, L. Hornyák, and I. Kósa, „Kemoterápiával összefüggő kardális szövődmények elemzése emlő- és colonkarcinomás betegek esetében az országos finanszírozási adatbázis alapján,” *CARDIOLOGIA HUNGARICA*, vol. 46, pp. 102–103, 2016.

I. Boncz, R. Vajda, T. Csákvári, K. Turcsányi, N. Danku, L. Hornyák, Z. Tálos, Z. Nagy, and I. Ágoston, „A mammográfiás emlőszűrési programhoz kapcsolódó egészségbiztosítási kiadások meghatározása,” *EGÉSZSÉG-AKADÉMIA*, vol. 6, no. 1, pp. 12–22, 2015.

V. Á. Fogarassyné, S. Szekér, and L. Hornyák, "A biológiai terápiás kezelések hatékonyságának elemzési módszertana az egészségügyi finanszírozási adatbázisokban," in *Új alapokon az egészségügyi informatika*, 2015, pp. 11–16.

L. Hornyák, R. Kocsis, and V. Á. Fogarassyné, "Biológiai terápiás eredmények, adatok a Csolnoky Ferenc Kórház Onkológiai Osztályán az országos eredmények tükrében," *MAGYAR ONKOLÓGIA*, vol. 59, no. Supp 1, pp. 24–24, 2015.

Z. Nagy, L. Hornyák, Z. Tálos, D. Endrei, I. Ágoston, T. Csákvári, and I. Boncz, "Experiences With Price Competition Of Biosimilar Drugs In Hungary In Case Of Erythropoietin Products.," *VALUE IN HEALTH*, vol. 18, no. 7, pp. A513–A513, 2015.

X. Pivot, A. Manikhas, B. Żurawski, E. Chmielowska, B. Karaszewska, R. Allerton, S. Chan, A. Fabi, P. Bidoli, S. Gori, E. Ciruelos, M. Dank, L. Hornyak, S. Margolin, A. Nusch, R. Parikh, F. Nagi, M. DeSilvio, S. Santillana, R. Swaby, and V. Semiglazov, "CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Metastatic Breast Cancer," *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, vol. 33, no. 14, pp. 1564–1573, 2015. (**Impact factor: 20,982**)

L. Hornyák, "Darbepoetin-alfa-kezelés és intravénás vaspótlás" *CURRENT OPINION IN ONCOLOGY (MAGYAR KIADÁS)* 3 : 2 pp. 21-23. , 3 p. (2007)

Z. Langmar, M. Nemeth, G. Vlesko, M. Kiraly, L. Hornyak, and P. Bosze, "HE4-a novel promising serum marker in the diagnosis of ovarian carcinoma," *EUROPEAN JOURNAL OF GYNAECOLOGICAL ONCOLOGY*, vol. 32, no. 6, pp. 605–610, 2011. (**Impact factor: 0,474**)

**Összesített impact factor: 24,028**

## IRODALOMJEGYZÉK

1. P. Ferdinandy, Zs. Fürst, K. Gyires, : Farmakológia és Klinikai Farmakológia, Medicina Kiadó, 2019
2. S. Kerpel-Fronius, “Biológiai gyógyszerek ártámogatása klinikai farmakológiai nézőpontból,” IME, 2010; vol. 9, no. 8, pp. 52–58.
3. S. Konangi, M. N. Raviteja, and N. Gupta, “Comparison Of Global Regulatory Approvals For Biosimilar Products,” 2013; Int J PharmTech Res, vol. 5, no. 3, pp. 924–935.
4. S. Kerpel-Fronius, “A short review of the pharmacokinetic behaviour of biological medicinal agents for the clinical practice” Microchemical Journal 2018; vol. 136 no. 5, pp. 270-274.
5. J. Mestre-Ferrandiz, A. Towse, and M. Berdud, “Biosimilars: How Can Payers Get Long-Term Savings?,” Pharmacoeconomics, 2016; vol. 34, pp. 609–616.
6. M. B. Jakovljevic, M. Vukovic, and J. Fontanesi, “Life expectancy and health expenditure evolution in Eastern Europe-DiD and DEA analysis,” Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2016; vol. 16, no. 4, pp. 537–546.
7. JD. Campbell, Z. Kaló, Fair global drug pricing. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018; Dec;18(6):581-583.
8. B. Répásy, D. Endrei, A. Zemplényi et al., “Generic price competition in the drug traffic and the impact of social assistance outflows in Hungary” Acta Pharm Hung, 2015;vol. 85, no. 3, pp. 83–88 .
9. M. Schiestl, T. Stangler, C. Torella, T. Cepeljnik, H. Toll, and R. Grau, “Acceptable changes in quality attributes of glycosylated biopharmaceuticals,” Nat Biotechnol, 2011; vol. 29, pp. 310–312.
10. L. Gulacsi, M. Pentek, F. Rencz, et al. Biosimilars for the management of inflammatory bowel diseases: economic considerations. Curr Med Chem. 2017; 2017 Apr 6. doi: 10.2174/0929867324666170406112304.
11. B. R. Hirsch and G. H. Lyman, “Biosimilars: are they ready for primetime in the United States?,” J. Natl. Compr. Canc. Netw, 2011; vol. 9, no. 8, pp. 934–942.
12. A. Covic, J. Cannata-Andia, and G. Cancarini, “Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologist needs to know – a position paper by the ERA-EDTA Council,” Nephrol Dial Transpl., 2008; vol. 23, no. 12, pp. 3731–3737.
13. J. Kim, J. An Hong, and A. Kudrin, “5 year budget impact analysis of CT-P13 (infliximab) for the treatment of Crohn’s disease in UK, Italy and France,” J Crohns Colitis, 2015; vol. 9, no. Suppl 1, p. 144.

14. Zs. Buzás: A biológiai gyógyszerek besorolása és hatásági értékelésének kérdései, *Gyógyszerészet*, 2014;141-150
15. D. Endrei, B. Molics, and I. Ágoston, "Multicriteria Decision Analysis in the Reimbursement of New Medical Technologies: Real-World Experiences from Hungary," *Value Heal.*, 2014; vol. 17, no. 4, pp. 487–9.
16. V. Brodszky, F. Rencz, M. Péntek, et al. A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15:1-7.
17. A. Inotai, B. Nagy, and Z. Kaló, "Biosimilar products and health policy-making evidence-based Central and Eastern Europe," *Med. Train. Rev. Panel*, 2012; vol. 19, no. 12, pp. 69–73.
18. J. Yang et al., "Efficacy and Safety of Supportive Care Biosimilars Among Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis," *BioDrugs*, 2019; vol. 33, no. 4, pp. 373–389.
19. E. Botteri, A. Krendyukov, and G. Curigliano, "Comparing granulocyte colony-stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients," *Eur J Cancer*, 2018; vol. 89, pp. 49–55.
20. F. Santoleri, A. Romagnoli, and A. Costantini, "Use and costs of originator and biosimilar erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of chemotherapy-induced anemia: real-world evidence from an Italian hospital," *Futur. Oncol*, 2019; vol. 15, no. 1, pp. 45–51.
21. P. Kawalec, E. Stawowczyk, T. Tesar, et al. Pricing and Reimbursement of Biosimilars in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 8; 8:288.
22. F. Bocquet, A. Loubière, I. Fusier, A. L. Cordonnier, and P. Paubel, "Competition Between Biosimilars and Patented Biologics," *Learn. from Eur. Japanese Exp. Pharmacoeconomics*, 2016; vol. 34, no. 11, pp. 1173–1186.
23. L. Gulácsi, V. Brodszky, M. Péntek, V. Sz, G. Vas, and I. Boncz, "History of health technology assessment in Hungary," *Int J Technol Assess Heal. Care*, 2009; vol. 25, no. S1, pp. 120–126.
24. I. Boncz and A. Sebestyen, "Financial deficits in the health services of the UK and Hungary," *Lancet*, 2006; vol. 368, no. 9539, pp. 917–918.
25. P. Baji, I. Boncz, G. Jenei, J. Gy, G. Jenei, and L. Gulácsi, "Comparing cost-sharing practices for pharmaceuticals and health care services among four central European countries," *Soc. Econ.*, 2012; vol. 34, no. 2, pp. 221–240.
26. Z. Kaló, I. Boncz, and A. Inotai, "Implications of economic crisis on health care decision-making in Hungary: An opportunity to change?" *J. Heal. Policy Outcomes Res.*, 2012; vol. 1,20-26.

27. I. Boncz, Z. Kaló, M. I. B. Mohamed Ibrahim, and D. Greenberg, "Further steps in the development of pharmacoeconomics, outcomes research, and health technology assessment in Central and Eastern Europe, Western Asia, and Africa," *Value Heal. Reg Issues*, 2013; vol. 2, no. 2, pp. 169–170.
28. I. Boncz, É. V. Donkáné, F. Oberfrank, "The impact of the Hungarian drug economic act for pharmacies between 2007-2010," *Acta Pharm Hung*, 2013; vol. 83, no. 1, pp. 28–32.
29. V. Dóczy and Á. Mészáros, "Beteg-együttműködés, módszertani kérdések és hazai vizsgálatok," *Acta Pharm. Hung*, 2013; vol. 83, no. 1, pp. 13–27.
30. P. Gaal, S. Szigeti, M. Csere, M. Gaskins, and D. Panteli, "Hungary health system review," *Heal. Syst, vol. Transit*. 2011; 13, pp. 1–266.
31. L. Gulacsi, I. Boncz, and M. Drummond, "Issues for countries considering introducing the „fourth hurdle”: The case of Hungary," *Int. J. Technol. Assess. Heal. Care*, 2004; vol. 20, no. 3, pp. 337–341.
32. J. Betlehem, A. Kukla, K. Deutsch, J. Marton-Simora, and G. Nagy, "The changing face of European healthcare education: The Hungarian experience," *Nurse Educ. Today*, 2009; vol. 29, no. 2, pp. 240–245.
33. A. Olah, J. Betlehem, I. Kriszbacher, I. Boncz, and J. Bodis, "In response to T. Defloor, A. Van Hecke, S. Verhaeghe, M. Gobert, E. Darras & M. Grypdonck (2006) The clinical nursing competences and their complexity in Belgian general hospitals," *J. Adv. Nurs.*, vol. 58, no. 3, pp. 301–2.
34. T. Ágh and Á. Mészáros, "A terápiahűség egészség-gazdaságtani szempontjai," *Acta Pharm. Hung*, 2010; vol. 80, no. 2, pp. 75–80.
35. I. Boncz, T. Evetovits, Cs. Dózsa, et al. "The Hungarian Care Managing Organization Pilot Program," 2015; *Value Heal. Reg Issues*, vol. 7, pp. 27–33.
36. I. Kriszbacher, M. Koppan, and J. Bodis, "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N," *Engl. J. Med*, 2005; vol. 353, no. 4, pp. 429–30.
37. L. Gulacsi, G. Vas, I. Pinter, and I. Kriszbacher, "Colorectal cancer screening policy in Hungary," *Int. J. Technol. Assess. Heal. Care*, 2019; vol. 25, no. 1, pp. 109–110.
38. I. Boncz, C. Dozsa, Z. Kalo, L. Nagy, B. Borcsek, A. Brandtmuller, J. Betlehem, A. Sebestyen, L. Gulacsi: "Development of health economics in Hungary between 1990-2006." *Eur. J. Health Econ*. 2006; 7(S1), 4-6.
39. I. Boncz, J. Nagy, and A. Sebestyen, L. Korosi, "Financing of health care services in Hungary," *Eur. J. Health Econ*, 2004; vol. 5, no. 3, pp. 252-258.
40. M. Pentek, Z. Zrubka, L. Gulacsi, "The Economic Impact of Biosimilars on Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases." *Curr Pharm Des*. 2017;23(44):6770-6778.

41. A. Inotai, M. Csanadi, G. Petrova, M. Dimitrova, T. Bochenek, T. Tesar, K. York, L. Fuksa, A. Kostyuk, L. Lorenzovici, V. Omelyanovskiy, K. Egyed, Z. Kalo, Patient Access, Unmet Medical Need, Expected Benefits, and Concerns Related to the Utilisation of Biosimilars in Eastern European Countries: A Survey of Experts. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 10;2018:9597362. doi: 10.1155/2018/9597362. PMID: 29546072; PMCID: PMC5818964.
42. S. Grewal, S. Ramsey, S. Balu, J. J. Carlson, Cost-savings for biosimilars in the United States: a theoretical framework and budget impact case study application using filgrastim. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018 Aug;18(4):447-454. doi: 10.1080/14737167.2018.1476142. Epub 2018 May 18.
43. D. Sun, T. M. Andayani, A. Altyar, K. MacDonald, and I. Abraham, "Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European union G5 countries: a simulation study," *Clin Ther*, 2015; vol. 37, no. 4, pp. 842–57.
44. 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet a törzkönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról
45. "https://www.ema.europa.eu/medicines/field\_ema\_web\_categories%253Aname\_field/Human/ema\_group\_types / ema\_medicine / field\_ema\_med\_status / authorised36 / ema\_medicine\_types / field\_ema\_med\_biosimilar / Search\_api\_aggregation\_ema\_medicine\_types / field\_ema\_med\_biosimilar." .
46. "Az Európai Parlament és a Tanács irányelve (2001. november 6.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszer-közösségi kódexéről (2001/83/EK)."
47. Az Európai Parlament és a Tanács 726/2004/EK rendelete (2004. március 31.) az emberi, illetve állat-gyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról.
48. "52/2005. (XI. 18.) EüM rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek forgalomba hozataláról." .
49. "Az Európai Parlament és a Tanács 2010/84/EU irányelve (2010. december 15.) az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek közösségi kódexéről szóló 2001/83/ EK európai parlamenti és tanácsi irányelvnek a farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról." .
50. "Az Európai Parlament és a Tanács 1235/2010/EU. rendelete (2010. december 15.) az emberi, illetve állat-gyógyászati felhasználásra szánt gyógyszerek engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó közösségi eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökség létrehozásáról szóló 726/2004/EK rendeletnek és a fejlett terápiás gyógyszerkészítményekről szóló 1394/2007/EK rendeletnek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekkel összefüggésben követendő farmakovigilancia tekintetében történő módosításáról." .

51. 15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról.” .
52. 32/2004. (IV. 26.) ESzCsM rendelet a törzskönyvezett gyógyszerek és a különleges táplálkozási igényt kielégítő tápszerek társadalombiztosítási támogatásba való befogadásának szempontjairól és a befogadás vagy a támogatás megváltoztatásáról.” .
53. “Az Európai Parlament és a Tanács 1394/2007/EK rendelete (2007. november 13.) a fejlett terápiás gyógy-szerkészítményekről, valamint a 2001/83/EK irányelv és a 726/2004/EK rendelet módosításáról.” .
54. Zs. Buzás, Allow biosimilar products on the European Medicines Agency for the system. [Medical Training Review]. 2012;19(10): 73-79
55. Zs. Buzás,: Biohasonló készítmények engedélyezése az Európai Gyógyszerügynökség rendszerében,” Orvostovábbképző Szemle., 2012; vol. 19, no. 10, pp. 73-79.
56. I. Boncz, R. Vajda, and I. Ágoston, “Changes in the health status of the population of Central and Eastern European countries between 1990 and 2010,” Eur J Heal. Econ. 2014; vol. 15.
57. A. Inotai, B. Nagy, and Z. Kaló, “Biohasonló készítmények és bizonyítékokon alapuló egészségpolitikai döntéshozatal Középkelet-Európában,” Orvostovábbképző Szemle. 2012; vol. 19, no. 12, pp. 69–73.
58. R. Haustein, C. de Millas, A. Hoer, B. Haussler, “Saving money in the European healthcare systems with biosimilars,” GaBI J., 2012; vol. 1, no. 3–4, pp. 120–126.



7. sz. melléklet

**DOKTORI ÉRTEKEZÉS BENYÚJTÁSA ÉS NYILATKOZAT A DOLGOZAT  
EREDETISÉGÉRŐL**

Alulírott

név: Dr Hornyák Lajos

születési név: Hornyák Lajos

anyja neve: Szalai Anna Ilona

születési hely, idő: Nyíregyháza, 1965. június 23.

**A biohasonló gyógyszerekkel elérhető költség megtakarítás eredményei Magyarországon a kolónia-stimuláló faktor és erythropoietin készítmények területén**  
című doktori értekezésemet a mai napon benyújtom a(z)

Egészségtudományi Doktori Iskola

Kutatási téma: Az egészségügyi rendszer finanszírozása...Programjához/témacsoportjához

Témavezető neve: Prof. dr. Boncz Imre

Egyúttal nyilatkozom, hogy jelen eljárás során benyújtott doktori értekezésemet

- korábban más doktori iskolába (sem hazai, sem külföldi egyetemen) nem nyújtottam be,
- fokozatszerzési eljárásra jelentkezésemet két éven belül nem utasították el,
- az elmúlt két esztendőben nem volt sikertelen doktori eljárásom,
- öt éven belül doktori fokozatom visszavonására nem került sor,
- értekezésem önálló munka, más szellemi alkotását sajátomként nem mutattam be, az irodalmi hivatkozások egyértelműek és teljeseek, az értekezés elkészítésénél hamis vagy hamisított adatokat nem használtam.

Dátum: 2021. szeptember 07.



.....  
doktorjelölt aláírása



.....  
témavezető aláírása

.....  
társtémavezető aláírása