

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.

BEVEZETÉS

Az egészségbiztosítás keretében nyújtott egészségügyi ellátások ellentételezésére ellenértéket az egészségügyi szolgáltatóknak 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 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 sejterápia gyógyszerei). 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 eredetinél 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. 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. Magyarországon biohasonló gyógyszer, Európában *biosimilars*, Kanadában *subsequent entry biologics*, az Egyesült Államokban eleinte *follow-on biologics (FOB)*, jelenleg *biosimilars* néven nevezik a biohasonló készítményeket. 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 rendelkezik és a célantigén ugyanazon epitopjához kötődik, mint az innovátor készítmény.

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, epoetin, filgrasztim, infliximab*.

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. 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.

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.

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. 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. 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.

ADATOK ÉS MÓDSZEREK

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. 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

kidolgozta, 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. 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 többszörös térítési díjat fizetnek, és a forgalmazó visszatéríti az árkülönbözet 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 csökkentette 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 szerezhethet.

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

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) gyógyszerertámogatás 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 betegségtípusokra (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 köveket naptári év első felének végéig lett kijelölve. Az adat tisztítás után készült adattáblák kerültek elemzésre, felhasználásra. 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 jogcímenek (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_forgalmi_adatok) található havi bontásban kikerült adatbázisokból. Minden félév információja (január-június és július-deceember 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.

EREDMÉNYEK

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 a kezelt betegek számában.

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 tárgyévhöz viszonyítva első követő évben közel 44 %-os csökkenést, majd második követő évben további 14 %-os csökkenést figyelhetünk meg.

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 tárgyévből 314.760 DOT, majd a követő hetedik tárgyévből 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.

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.

EPO készítmények

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

A biolicit előtti 12 hónapban összesen 4.167 beteg kapott eritropoietin 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.

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.

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.

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.

MEGBESZÉLÉS

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, eritropoietin 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 eritropoetin 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. 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. 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 ún. 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.

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 ösztámogatás 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 figyelhattunk meg.

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 ösztámogatás 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 kismértékű forráskiáramlás-csökkenést, stabilizálódást figyelhattunk meg. 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. 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 gyógyszer-csoportnál különösen fontos a farmakovigilancia és a compliance. A 2012. év elején a jogalkotó által megfogalmazott, három gyógyszer-csoportra 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 un. biolicit, árverseny kialakulását tette lehetővé, mely hozzájárult, hogy a NEAK forráskiáramlása jelentős mértékben, folyamatosan csökkenjen, beteg terápia mértéke, terápiás napok száma közel változatlan maradjon.

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 G-CSF 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.

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 biosimiláris gyógyszerek, de a következő 10 évben közel 10 gyógyszer esetén lehetne alkalmazni. Ez mindenképpen segítséget jelenthetne adott kezelésekhez köthető forráskiáramlás csökkenése révén más terápiás területekre történő forrásallokációt.

A vizsgált időszakban megjelent Magyarországon az első biosimilaris glikolizált G-CSF készítmény (Richter), majd ezt továbbiak követték. A vizsgált un. biocit 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.

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 védelemre 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;

*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. Tólos, 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. Tólos, 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. Tólos, 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. Tólos, 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. Zemplényi, 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. Tólos, 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. Tólos, 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 biolicit 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. Kováts, 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. Cicenienė, 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. Székér, and L. Hornyák, "A biológiai terápiás kezelések

hatékonyságának elemzési módszertana az egészségügyi finanszírozási adatbázisokban,” in *Új alapokon az egészségügyi informatika*, (NJSZT) vol. 186 p. pp. 11-16., 6p. 2015.

L. Hornyák, R. Kocsis, and V. Á. Fogarassyné, “Biológiai terapiás 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