



**DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK  
GYÓGYÍTÁSÁNAK GAZDASÁGI  
ELEMZÉSE**

**DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS**

**DR. JÓZSA GÁBOR**

Nyugat-magyarországi Egyetem  
Sopron  
2010

**DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK GYÓGYÍTÁSÁNAK  
GAZDASÁGI ELEMZÉSE**

Értekezés doktori (PhD) fokozat elnyerése érdekében  
Készült a Nyugat-magyarországi Egyetem  
Széchenyi István Gazdálkodás- és Szervezéstudományok Doktori Iskola  
Marketing programja keretében

Írta:

Dr. Józsa Gábor

Témavezető: Dr. Gyöngyössi Zoltán CSc .....  
Elfogadásra javaslok (igen / nem) (aláírás)  
A jelölt a doktori szigorlaton 88,9 % -ot ért el.  
Sopron, 2008. február 27. ....  
a Szigorlati Bizottság elnöke

Az értekezést bírálóként elfogadásra javaslok (igen /nem)

Első bíráló (Dr. ....) igen /nem .....  
(aláírás)

Második bíráló (Dr. ....) igen /nem .....  
(aláírás)

A jelölt az értekezés nyilvános vitáján ..... % - ot ért el.

Sopron, .....  
a Bírálóbizottság elnöke

A doktori (PhD) oklevél minősítése.....  
.....  
Az EDT elnöke

## TARTALOM

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>10</b>
<b>2. A MUNKA ELŐZMÉNYEI, A KITŰZÖTT CÉLOK.....</b>	<b>12</b>
<b>3. AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTAN ALKALMAZÁSI TERÜLETÉNEK IRODALMI ÁTTEKINTÉSE .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1. Az egészségügy növekvő társadalmi szerepe .....</b>	<b>15</b>
<b>3.2. Az egészség-gazdaságtan szerepe.....</b>	<b>16</b>
<b>3.3. A farmakoökonóma szerepe.....</b>	<b>19</b>
3.3.1. A farmakoökonómiai elemzések módszerei .....	20
3.3.2. A hatékonysági paraméterek forrása.....	21
3.3.2.1. A randomizált klinikai vizsgálatok korlátai.....	23
3.3.3. Az életminőségre vonatkozó adatok szerepe .....	24
3.3.4. A modellezés szerepe a farmakoökonómiai elemzésekben .....	26
<b>3.4. Költségszámítás az egészség-gazdaságtani elemzésekben .....</b>	<b>28</b>
3.4.1. A termelékenységeköltség jelentősége .....	30
3.4.1.1. A daganatos megbetegedések termelékenységeköltségének becslése.....	32
3.4.2. Költséghatékonysági és költséghasznossági elemzések .....	33
3.4.3. Betegség-költség vizsgálat.....	35
3.4.4. Költségkonzekvencia analízis.....	35
3.4.5. A hatékonysági eredmények és a költségszámítások szintézise .....	36
3.4.6. Az egészség-gazdaságtani elemzések értékelése .....	38
<b>3.5. Az egészség-gazdaságtan irodalmi áttekintésének összegzése .....</b>	<b>40</b>
<b>4. A DAGANATOS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLOGIÁJA ÉS A VASTAGBÉLRÁK KLINIKUMA-A SZAKIRODALOM SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE .....</b>	<b>42</b>
<b>4.1. A daganatos megbetegedések gyakorisága .....</b>	<b>42</b>
<b>4.2. A daganatos megbetegedések halálozási adatai .....</b>	<b>43</b>
<b>4.3. A vastag-és végbélrák orvosi háttere.....</b>	<b>43</b>
4.3.1. A vastagbélrák gyakorisága .....	44
4.3.2. A vastagbélrák mortalitása.....	44

4.3.3.	A vastagbélrák kórlefolyása és diagnózisa .....	45
4.3.3.1.	A vastagbélrák klinikai stádiumbeosztása .....	46
4.3.4.	A vastagbélrák prognózisa .....	48
4.3.5.	A primer prevenció jelentősége .....	49
4.3.6.	Szekunder prevenció: a szűrés szerepe és módszerei .....	50
4.3.6.1.	Szűrési stratégiák .....	52
4.3.6.2.	A szűrés költségei és költséghatékonyága.....	53
4.3.7.	Tercier prevenció: kezelési lehetőségek .....	54
<b>4.4.</b>	<b>A vastagbélrák kemoterápiájának bemutatása.....</b>	<b>55</b>
4.4.1.	Biológiai válaszmódosítók.....	56
4.4.2.	Intravénás citotoxikus készítmények .....	57
4.4.3.	Per os készítmények.....	58
<b>4.5.</b>	<b>A vastagbélrák kemoterápia szisztematikus irodalomkutatása .....</b>	<b>58</b>
4.5.1.	Az irodalomkutatás eredménye.....	59
4.5.2.	Az irodalomkutatás eredményeinek értékelése.....	61
4.5.3.	A metasztatikus vastagbélrák kemoterápiás kezelésének meta-analízise és szakmai irányelvei .....	63
4.5.3.1.	A Cancer Care Ontario (CCO) ajánlása.....	64
4.5.3.2.	Szakmai irányelvek az Európai Unióban.....	65
4.5.3.3.	A National Comprehensive Cancer Network irányelve.....	66
4.5.3.4.	Finanszírozási és kezelési irányelvek a hazai gyakorlatban .....	67
<b>4.6.</b>	<b>Az orvosi szakirodalom szisztematikus áttekintésének összegzése .....</b>	<b>68</b>
<b>5.</b>	<b>A DAGANATOS BETEGSÉGEK KEMOTERÁPIÁS KÖLTSÉGÉNEK ELEMZÉSE.....</b>	<b>70</b>
<b>5.1.</b>	<b>A daganatos betegségek kemoterápiás költségelemzésének célja és módszere .....</b>	<b>70</b>
<b>5.2.</b>	<b>Az elemzés igazolása-a daganatos betegségek társadalmi terhe.....</b>	<b>70</b>
<b>5.3.</b>	<b>Az elemzés háttere-a daganatellenes kezelések finanszírozása Magyarországon.....</b>	<b>74</b>
<b>5.4.</b>	<b>A daganatellenes kezelések finanszírozásával kapcsolatos elemzés eredményei.....</b>	<b>75</b>

5.5.	A daganatellenes kezelések költségelemzésének eredménye.....	82
5.6.	Következtetések és javaslatok.....	86
5.7.	A daganatos betegségek költségelemzésének összegzése .....	86
6.	<b>A VASTAGBÉLRÁK KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSÉNEK FARMAKOÖKONÓMIAI ELEMZÉSE .....</b>	<b>88</b>
6.1.	A kutatás indoklása.....	88
6.2.	A farmakoökonómiai elemzés tartalma és módszere .....	89
6.2.1.	A farmakoökonómiai módszer kiválasztása .....	93
6.2.2.	A terápiás protokollok szűrése.....	94
6.2.3.	Az optimális terápiás algoritmus modellezése.....	98
6.2.4.	Az elemzés időtávjának meghatározása.....	102
6.2.5.	A költségek és a hatékonyság modellezése .....	102
6.3.	A farmakoökonómiai elemzés ismertetése.....	103
6.3.1.	A modell matematikai alapja .....	104
6.3.2.	A költség-modell részletes ismertetése.....	110
6.3.2.1.	A kemoterápiás készítmények költsége .....	111
6.3.3.	A hatékonyság-modell részletes ismertetése .....	114
6.4.	A kutatás eredményeinek bemutatása .....	117
6.5.	A farmakoökonómiai elemzés következtetései és javaslatok .....	122
6.6.	A farmakoökonómiai elemzés összegzése .....	123
7.	<b>ÖSSZEFOGLALÁS.....</b>	<b>125</b>
7.1.	A témafeldolgozás összesítése.....	125
7.2.	Eredmények.....	127
7.3.	Következtetések.....	128
7.4.	Javaslatok .....	129
8.	<b>SUMMARY .....</b>	<b>131</b>
8.1.	Summary of the methodology .....	131
8.2.	Results .....	133
8.3.	Conclusions .....	134
8.4.	Recommendations .....	135

<b>1. MELLÉKLET: IRODALOMJEGYZÉK.....</b>	<b>137</b>
<b>2. MELLÉKLET: DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MORTALITÁSA NŐK ESETÉBEN .....</b>	<b>147</b>
<b>3. MELLÉKLET: DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MORTALITÁSA FÉRFIAK ESETÉBEN .....</b>	<b>148</b>
<b>4. MELLÉKLET: A SZAKIRODALOM SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSÉNEK KERESŐ KIFEJEZÉSEI .....</b>	<b>149</b>
<b>5. MELLÉKLET: A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ KÉSZÍTMÉNYEK ÉS A NAGYKERESKEDELMI ÁR ALAPJÁN MEGHATÁROZOTT EGYSÉGÁR.....</b>	<b>150</b>
<b>6. MELLÉKLET: AZ IRODALOMKUTATÁS SORÁN AZONOSÍTOTT PUBLIKÁCIÓK.....</b>	<b>154</b>
<b>7. MELLÉKLET: A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ MULTICENTRIKUS, RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, FÁZIS III. KLINIKAI VIZSGÁLATOK ANGOL NYELVŰ PUBLIKÁCIÓINAK LISTÁJA.....</b>	<b>169</b>
<b>8. MELLÉKLET: A VIZSGÁLATOKBAN SZEREPLŐ BETEGEK SZÁMA .....</b>	<b>173</b>
<b>9. MELLÉKLET: AZ IRODALOMKUTATÁSBAN VIZSGÁLT PROTOKOLLOK HATÁSOSÁGI EREDMÉNYEI .....</b>	<b>174</b>
<b>10. MELLÉKLET: AZ ONKOLÓGIAI KÖLTSÉGEK A TELJES EGÉSZSÉGÜGYI RÁFORDÍTÁS TÜKRÉBEN ÉS AZ EGY FŐRE JUTÓ DAGANATELLENES GYÓGYSZERKÖLTSÉG.....</b>	<b>187</b>
<b>11. MELLÉKLET: A KEMOTERÁPIÁS PROTOKOLLOK GYÓGYSZERKÖLTSÉGÉNEK SZÁMÍTÁSAI.....</b>	<b>188</b>
<b>12. MELLÉKLET: A SZTOCHASZTIKUS MODELL SZÁMÍTÓGÉPES PROGRAMJA .....</b>	<b>195</b>
<b>A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ TÁBLÁZATOK LISTÁJA .....</b>	<b>198</b>
<b>A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ ÁBRÁK LISTÁJA .....</b>	<b>199</b>
<b>KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>200</b>
<b>JOGI NYILATKOZAT .....</b>	<b>201</b>

## RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

- AIO: Belgyógyászati Onkológiai Munkacsoport (Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie)
- ATC: anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszer (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
- BNO: Betegségek Nemzetközi Osztályozása
- DALY: funkcióvesztéssel korrigált életévek (Disability Adjusted Life Years)
- DDC: betegségkontroll hossza (Duration of Disease Control)
- DR: a kezelés hatásának hossza (Duration of Response)
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR: epidermális növekedési faktor receptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
- EMA: Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency)
- ESKI: Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet
- ESMO: Európai Orvosi Onkológiai Társaság (European Society for Medical Oncology)
- ESZCSM: Egészségügyi-, Szociális és Családügyi Minisztérium
- FFS: eseménymentes túlélés (failure free survival)
- HBCS: Homogén Betegségek Csoportja
- ICER: növekményi költség-hatékonysági arány (incremental cost-effectiveness ratio)
- NICE: National Institute for Clinical Excellence
- OENO: orvosi eljárások nemzetközi osztályozási rendszere
- OEP: Országos Egészségbiztosítási Pénztár
- OS: teljes túlélési idő (overall survival)
- PFS: progressziómentes túlélési idő (progression free survival)
- QALY: minőséggel korrigált életévek (Quality Adjusted Life Years)
- RR: válaszarány (response rate)
- TAJ: társadalombiztosítási azonosító jel
- TNM rendszer: daganat-nyirokcsomó-távoli áttét érintettséget leíró rendszer
- TTF: a kezelés sikertelenségéig eltelt idő (Time to Treatment Failure)
- YLD: funkcióvesztéssel töltött évek (Years Lost due to Disability)
- YLL: elveszített életévek (Years of Life Lost)
- VEGF: vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (Vascular Endothelial Growth Factor)



WHO: Egészségügyi Világszervezet (World Health Organisation)

**Kemoterápiás protokollok rövidítései:**

5- FU:	5-fluorouracil
5-FU/LV:	5-fluorouracil + leukovorin
bFOL:	bólus 5-fluorouracil + leukovorin + oxaliplatin
CAPEOX:	capecitabine + oxaliplatin
FOLFIRI:	irinotecan + 5-fluorouracil + leukovorin
FOLFOX:	oxaliplatin + 5-fluorouracil + leukovorin
FOLFOXIRI:	oxaliplatin + irinotecan + 5-fluorouracil + leukovorin
FUFOX:	oxaliplatin + 5-fluorouracil + leukovorin
FUOX:	oxaliplatin + 5-fluorouracil
IFL:	irinotecan + 5-fluorouracil
IRIFAFU:	irinotecan + 5-fluorouracil+leukovorin
OXAFAFU:	oxaliplatin + 5-fluorouracil + leukovorin
rIFL:	redukált irinotecan + 5-fluorouracil
XELOX:	capecitabine + oxaliplatin

## 1. BEVEZETÉS

A disszertáció a daganatos betegségek terápiájának gazdasági vonatkozásaival foglalkozik. A szerző a metasztatikus vastagbélrák kezelésének példáján keresztül szeretne rámutatni az innovatív terápiák költséghatékonysági szempontjaira és a finanszírozási kérdésekre. A kutatómunka elsődleges célja annak megállapítása, hogy a nagy hatékonyságú terápiás lehetőségekkel elérhető egészségnyereség mekkora többletköltséget jelenthet az ellátórendszer számára.

Sajnálatos módon Magyarországon a daganatok előfordulási gyakorisága és halálozási aránya az Európai Unió átlagához képest magasabb értéket mutat. A betegségben szenvedők és elhunytak magas száma, valamint a kezeléssel kapcsolatos költségek igen jelentős gazdasági és társadalmi terhet jelentenek az ország számára. Az onkológiai kórképeken belül a vastagbélrák a nők és a férfiak esetében egyaránt az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés.

A disszertáció irodalmi áttekintéssel kezdődik, amely első részében a szerző a kutatási téma közgazdaságtani hátterét tárja fel, az egészség-gazdaságtan és azon belül a farmakoökonómia szerepét és módszertanát foglalja össze. A disszertáció orvosi vonatkozásaival külön fejezet foglalkozik, amelyben az általános klinikai szempontok bemutatása mellett a kezelések hatásosságának értékelése történik meg. Az orvosi háttérrel foglalkozó rész elsődleges célja a vizsgált területre vonatkozó klinikai evidenciák összefoglalása a szakirodalom áttekintése által. Ebben a részben az előrehaladott kórképek terápiás lehetőségein túl a szerző megvizsgálja a prevenció lehetőségét is.

A vastagbélrák példáján keresztül a disszertáció legfőbb célkitűzése annak megbecslése, hogy az innovatív készítmények hogyan járulnak hozzá a daganatos megbetegedések túlélési idejének meghosszabbításához, ezen túl pedig meghatározni a kezelések gyógyszerköltségét. A kutatási tevékenység részeként a hazai finanszírozási környezetet is áttekinti a szerző, a téma egészség-gazdaságtani vonatkozásain belül a nagy társadalmi terhet okozó megbetegedések finanszírozhatósági kérdéseire keresve a választ. Ebben a részben elsősorban a klinikai evidenciák és a finanszírozási gyakorlat közötti kapcsolatokra irányul a kutatói munka.

A szerző a kutatás további részfeladataként saját fejlesztésű sztochasztikus modelljével az innovatív kezelésekkel megnyerhető egészségnyereség és a felmerülő többletköltségek viszonyát kívánja elemezni. Ennek a célnak az elérése érdekében meghatározásra kerül a nagy hatékonyságú kezelések várható terápiás költsége és költségvetési hatása, valamint a betegenként várhatóan elérhető túlélési idő. A vizsgált kezelések esetében a megnyert egészségnyereség és a költségek elemzésével a szerző szeretné meghatározni a növekményi költséghatékonysági arányt is, rámutatva ezáltal, hogy az egészségügyben megfigyelhető költségrobbanás hogyan jelentkezik a daganatos megbetegedések területén.

Összességében a szerző arra a feladatra vállalkozik, hogy az általános szakirodalmi háttér áttekintése mellett a vastagbélrák példáján keresztül rámutasson az egészségügyben felmerülő finanszírozási nehézségek összetettségére. A disszertáció primer kutatásának központjában annak az egészség-gazdaságtani kérdésnek a megválaszolása áll, hogy mekkora finanszírozási terhet jelent a klinikai szempontból előnyös kezelési sémák alkalmazása egy nagy társadalmi problémát jelentő betegség esetében.

## 2. A MUNKA ELŐZMÉNYEI, A KITŪZÖTT CÉLOK

A rosszindulatú daganatos betegségek jelentős egészségügyi és társadalmi problémát okoznak világszerte. Évről-évre emelkedik az újonnan felfedezett esetek száma, a halálozás szempontjából pedig mint a második leggyakoribb kórképpel kell számolni. A lezárult klinikai vizsgálatok evidenciái alapján ugyanakkor előrelépést jelenthetnek terápiás szempontból a biológiai hatásmechanizmussal rendelkező új, innovatív hatóanyagok. Az előrehaladott daganatos megbetegedésekben szenvedők magas száma és a hatékony kezelések kiterjedt használatának fokozódó igénye miatt számos országban jelentkezik probléma a finanszírozás területén. A mindennapi klinikai gyakorlatban is szerephez jutó innovatív készítmények alkalmazása összefüggésben lehet az onkológiai ellátás területén tapasztalható költségrobbanással. A szerző a disszertációban a vastagbélrák példáján keresztül kívánja bemutatni a tumoros megbetegedések egészség-gazdaságtani vonatkozásait, mivel nemzetközi összehasonlításban a vastagbélrák előfordulási gyakorisága és halálozási aránya szempontjából hazánk az egyik legkedvezőtlenebb mutatókkal rendelkező ország.

A disszertáció legfőbb célkitűzése annak megbecslése, hogy az innovatív készítmények milyen mértékben képesek a daganatos megbetegedések túlélési idejét meghosszabbítani, egyben megvizsgálni a kezelések gyógyszerköltségét. A betegség ellátásában megnyerhető potenciális klinikai haszon és a költségek szembeállításával a szerző a finanszírozás társadalmi szempontjait is vizsgálja. A disszertáció egyben elemzi a hazai daganatellenes kezelések finanszírozási hátterét és az onkológiai gyógyszerköltségek változásának tendenciáját.

Az értekezés másodlagos célkitűzése egy olyan farmakoökonómiai modell megalkotása, amely más terápiás terület hasonló egészség-gazdaságtani elemzését is szolgálni tudja.

A doktori disszertáció szerzője évek óta foglalkozik a daganatos megbetegedések egészség-gazdaságtani vonatkozásaival, elsősorban a nagy hatékonyságú kezelések finanszírozási kérdéseivel. A disszertáció hipotéziseit a szerző saját megállapításai és a szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján állítja fel:

H1: A hazai orvosi gyakorlatban megjelentek azok a készítmények, amelyek a klinikai vizsgálatok eredményei alapján a vastagbélrák kezelésében egészségnyereséget hozhatnak. A Magyarországon érvényben lévő finanszírozási rendszer követi a szakirodalom evidenciáit és a klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelően a nagy hatékonyságú kezelések társadalombiztosítási támogatással rendelkeznek.

H2: A hatékony kezelések nagy betegszámon történő alkalmazása jelentősen megemelte a daganatos betegek ellátási költségét. A finanszírozó szempontjából a kiadások növekedése főként az előrehaladott kórképek palliatív kezeléséből származik. Az onkológiában új, nagy hatékonyságú kemoterápiás protokollok megjelenésével és elterjedésével a költségek további növekedése várható, amelynek fő komponensét a gyógyszerköltségek teszik ki.

H3: A hazai onkológiai ellátásban átalakulóban van a terápiás gyakorlat: az új, nagy hatékonyságú gyógyszerek felhasználásának aránya növekszik, egyre több kezelés történik innovatív hatóanyagot tartalmazó készítményekkel.

H4: A hazai aktív fekvőbeteg-ellátásban használt kemoterápiás kezelések jelenlegi finanszírozása nem tükrözi pontosan a szolgáltatók oldalán jelentkező költségeket. A finanszírozás alapjául szolgáló HBCS protokollok fedezik a kezelések gyógyszerköltségét, és a kezelések egyéb járulékos költségeit, de a gyógyszerek költségén túl a szükséges feltételek biztosítására fennmaradó fedezet nagysága protokollonként nagy eltéréseket mutat. Ebből adódóan egyes protokollok esetében a gyógyszerköltségen túl viszonylag alacsony összegből kell megoldani a kezeléseket, amely így a szolgáltató számára jelent finanszírozási problémát.

H5.a: A klinikai vizsgálatokban szignifikáns klinikai előnyt mutató készítmények használata a vastagbélrákban szenvedők életkilátásait képes javítani, a megbetegedés túlélési ideje növekszik. Az innovatív hatóanyagok optimális használatával jelentős egészségnyereség érhető el, a betegek hosszabb ideig képesek betegségmentes állapotban élni. A klinikai vizsgálatok eredményeinek felhasználásával következtetni lehet a hatékonyságra, ennek megfelelően a túlélési idő várható hossza meghatározható, csakúgy, mint a betegségmentes állapotban eltöltött idő hossza.

H5.b: A vastagbélrák palliatív ellátásában az új, nagy hatékonyságú készítményeket tartalmazó kezelésekkel megnyerhető klinikai előny csak jelentős költségemelkedéssel biztosítható a korábban standardként alkalmazott terápiákhoz képest.

H6.: A farmakoökonómiai módszerek segítségével kiszámítható a megnyert egységnyi túlélési időre jutó költségnövekedés nagysága. A kezelési protokollok költséghatékonysági sorrendje megállapítható a növekményi költséghatékonysági arány meghatározásával. Ezek az eredmények a finanszírozással kapcsolatos értékelések meghatározó szempontjai lehetnek, mivel segítségükkel eldönthető, hogy melyik terápiás lehetőség költséghatékonysága a legkedvezőbb.

### **3. AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTAN ALKALMAZÁSI TERÜLETÉNEK IRODALMI ÁTTEKINTÉSE**

Az egészség megőrzésére, helyreállítására, valamint a jó életminőségben megélt élettartamra vonatkozó elvárások növekedése figyelhető meg a fejlett gazdasági háttérrel rendelkező országokban. Az egészség-gazdaságtan alkalmazási területe az egészségüggyel szemben támasztott igények és a rendelkezésre álló források közötti kapcsolattal foglalkozik. A szerző ebben a fejezetben a szakirodalom áttekintésével bemutatja a disszertáció közgazdasági hátterét.

#### **3.1. Az egészségügy növekvő társadalmi szerepe**

Az egészség különleges jószág. Magának az egészség árának a meghatározása igen nehéz, különösen azokban az esetekben, amikor az egyén betegségmentes állapotban a mindennapi tevékenységek ellátásában nem akadályoztatott. Az egészségügy a társadalmi érdeklődés középpontjában áll, egyre nagyobb hangsúlyt és figyelmet kap nemcsak az egyén, hanem a nemzetgazdaság szintjén is.

Társadalmi perspektívában az egészségügy megőrzésére és helyreállítására irányuló igények és elvárások a XX. század második felétől folyamatosan növekedtek. Az egészségügyben megfigyelhető technológiai fejlődés kiterjesztette a medicina határait, amelynek eredményeképpen az elmúlt évtizedek során a tudomány és a technika korábban elképzelhetetlen terápiák kifejlesztését tette lehetővé, kiemelkedő hatást nyújtó lehetőségekkel javítva a gyógyítás hatásfokát. Mindehhez hozzájárult a szociális ellátás kiépülése, amely széles körben tette lehetővé ezeknek az új gyógymódoknak az alkalmazását. Az egészségügyi szektor növekedési spiráljába bekapcsolódott a fejlett ipar is, amely vonzotta a tőkét, növelte a profitot, a nyereséges iparág szereplői pedig versenyre keltek a fogyasztókért.

Az egészségügyi ellátás a gazdasági fejlődés meghatározó eleme, a gazdaság alapvető fontosságú része. Ezt mi sem bizonyítja jobban, mint az a tény, miszerint a fejlett országok jövedelmük mintegy 8-15 %-át költik el az egészségügyi szektorban. Egy adott ország egészségi állapota szoros összefüggést mutat ugyanakkor a jövedelmi viszonyokkal, a gazdaság fejlettségi mutatóival, és így mindezek esetében az egészségügyi kiadásokkal

kapcsolatban szoros kölcsönhatások mutathatók ki. 2004-ben az Európai Unióhoz újonnan csatlakozó országok esetében vásárlóerő-paritáson mérve átlagosan 780 USD, míg az EU15-ben átlagosan 2364 USD volt az egy főre jutó egészségügyi kiadások nagysága (Gidai, 2007.)

Az egészségügyi ellátás technikai színvonalának korábban nem tapasztalható emelkedése valóságos árrobbanást okozott az orvosi gyakorlatban, amely erős ütemben és egyre nehezebben elviselhető költségekkel terhelte az egészségügyi rendszereket, és megrendítette az egészségügyi ellátás egész területét. A növekvő kereslet és a technológiai fejlődés bővülő lehetőségei miatt egyre több országban állt elő az a jelenség, amelyben az egészségügyi kiadásai gyorsabban emelkedtek, mint az adott ország GDP-je.

Nyugat-Európa országaiban a nagy egészségügyi költségrobbanás a 1970-es évek közepétől indult el, éppen abban az időben, amikor a gazdasági fejlődés is megtorpant és recesszió következett be. A korszerű gyógymódok iránti fokozódó igény hatványozottan emelte a költségeket. Az orvosok számára az új eszközök használata egyszerre jelentette a gyógyítás eredményességének javítását és a saját szakmai tekintélyüknek a megerősödését. A média hatására a betegek a lefejlettebb és sokszor egyben a legköltségesebb eljárásokat igényelték. Az ipar, a vállalatok közötti verseny, a kereskedelem érdeke az eszközök széles tárházával igyekezett minél nagyobb körben elterjeszteni a költséges gyógymódokat (Dézszy, 2006). Ettől az időszaktól fokozott figyelem irányult az egészségügyi technológiák közgazdasági elemzésére. Az orvosi szempontból lehetséges beavatkozásoknak az elterjedését a megemelkedett költségek miatti gazdasági szempontok korlátozták, felszínre hozva a finanszírozhatóság kérdéskörét.

### **3.2. Az egészség-gazdaságtan szerepe**

Az egészségügyi döntéshozók, az egészségügyi piac szereplői, azaz a biztosítók, gyógyszergyárak, orvosok, gyógyszerészek és a betegek nem hagyhatják figyelmen kívül, hogy az egészségügy is egy olyan piaci szegmens, ahol érvényesülnek a közgazdaságtan törvényszerűségei. A társadalom egészségügyi állapota meghatározó tényezője a gazdasági jólétnek is, ráadásul a jövedelmük növekedésével az emberek egyre több figyelmet fordítanak egészségük megőrzésére (Gidai, 1998). Éppen ezért az egészségügy szervezése és



működtetése, valamint az állami szerepvállalás mértéke aktuális politikai kérdés a világ legtöbb országa számára, ezen belül pedig kiemelkedő szerepe van a finanszírozás helyzetének.

Az egészségügyi kiadások emelkedése és a közfinanszírozás szerepének erősödése miatt az 1970-es évektől folyamatosan megnőtt a közgazdasági szempontok és módszerek szerepe az egyes egészségügyi programok értékelésében. Világossá vált ezekben az időkben, hogy az egészségpolitikának egyik fő feladatává kell tennie a rövid távú klinikai előnyök integrálását a társadalom hosszú távú, stratégiai igényeinek megfelelően.

A közfinanszírozás szerepének erősödésével az állami szerepvállalás jelentősége is megnőtt azokban az országokban, ahol társadalombiztosításon alapuló, vagy állami egészségügyi rendszer működött. Az egészségügyi ellátórendszer működtetésében és kontrollálásában elindult az a máig is tartó folyamat, amely során szoros együttműködés bontakozott ki az egészségpolitika és a közgazdaságtan szakértői között. Ennek az együttműködésnek az eredményeképpen a közgazdasági szakemberek politikai felhatalmazást kaptak az egészség-gazdaságtani szempontok érvényesítésében, véleményük integrálása fontos szemponttá vált a döntéshozatal folyamatában (Culyer, 2005). Az egészség-gazdaságtan fő céljává a rendelkezésre álló erőforrások észszerű felhasználásának elemzése, a gazdálkodás vizsgálata vált. A szakterület kialakulása óta az egészségpolitika leginkább az erőforrások optimális allokációját megalapozó döntésekhez szükséges információ biztosítását várja el az egészség-gazdaságtan szakembereitől.

Az egészség-gazdaságtan alapelve, hogy az egészségügyre is érvényesek a közgazdaságtan szabályai és törvényszerűségei. Figyelembe kell venni ugyanakkor az egészségnek azokat a sajátosságait, amelyek alapján különleges „jóságnak” kell tekinteni. Olyan mással nem helyettesíthető árucikkről van szó, amelynek hiánya megfosztja az egyént annak jövedelemszerző képességétől, társadalmi szinten pedig kihat a termelékenységre. Az egészség helyreállításával kapcsolatos keresletet nem a fizetőképesség határozza meg, ráadásul mivel alapszükségletéről van szó, a szolgáltatások finanszírozási terhe teljes egészében nem hárítható át a betegekre.

Az egészségügy piacán korlátozott verseny alakult ki, ahol az erőforrások árát nem tökéletesen versenyző piac alakította ki. Az egészségügy területére továbbá információs aszimmetria jellemző, mivel a piac fogyasztói, a betegek nem rendelkeznek az egészség helyreállításával kapcsolatos tudással. A terápiával kapcsolatos döntések sem a fogyasztói oldalon születnek, hanem elsősorban a szolgáltatók és közvetve a finanszírozók határozzák meg a beavatkozások minőségét és azok időbeli lefolyását (Karner, 2007).

Az egészség-gazdaságtani irányelvek fő célja az egészségügyi szolgáltatás hatékonyságának javítása, a rendelkezésre áll források optimális elosztása és a határos technológiák alkalmazása által. A hatékonyság értelmezése az egészségügy területén, ezen belül a terápiás beavatkozások kapcsán ugyanakkor különleges körülményt igényel. Ha csupán a klinikai eredmények maximalizálása szerepelne az egészség-gazdaságtani elemzések középpontjában, akkor a technikai hatékonyság szerint mért eredményesség önmagában képes lenne eldönteni a szolgáltatásvásárlással kapcsolatos kérdéseket. A bizonyítékon alapuló orvoslás evidenciái mellett azonban szükségszerű a felmerülő költségek vizsgálata is, így a termelési hatékonyság javításának elemzésével az adott egészségnyereség költségeinek minimalizálásának a biztosítása. Mivel azonban az egészségügy finanszírozására alapvetően a források szűkössége jellemző, rendkívül fontos az allokációs hatékonyság érvényesítése, amely biztosítja a rendelkezésre álló források felhasználásával elérhető maximalizálható értéket. A gazdaságelmélet „jóléti gazdaságtan” ágából ismert Pareto-kritérium szerint az allokációs hatékonyságot akkor sikerül elérni, amikor az erőforrások elosztása során nem lehet a továbbiakban úgy jobb helyzetbe hozni valakit, hogy általa más rosszabb helyzetbe kerüljön. Mivel azonban az egészség különleges árucikk, amellyel kapcsolatban a keresletet nem elsősorban a szolgáltatások ára alakítja, így az egészségügy piacán ezt az optimális hatékonyságot nem lehet elérni. Az egészség-gazdaságtan módszereire és az egészségpolitika szabályozási mechanizmusaira éppen azért van kiemelten szükség, hogy általuk a társadalom számára a rendelkezésre álló források megfelelő elköltésével a lehető legnagyobb egészségérték legyen elérhető (Boadway és Bruce, 1984).

### **3.3. A farmakoökonóma szerepe**

Az egészség-gazdaságtan általánosságban az egészségügyi technológiák alkalmazásának következményeit és költségeit vizsgálja. Az egészségügyi kiadásokban a gyógyszerek jelentős arányt képviselnek, amely megtapasztalható az ellátás minden szegmensében. A gyógyszergazdálkodás a többi egészségügyi szegmenshez képest jól szabályozott és szabályozható, ennek ellenére a költségek nagysága miatt a kérdés a döntéshozók figyelmének középpontjában áll.

Az egészség-gazdaságtan speciális területe a farmakoökonómia, azaz a gyógyszergazdaságtan. Az egészség-gazdaságtan közel negyven éves tudományágból fejlődött ki a 1980-as években ez a terület, amely a gyógyszerekkel kapcsolatos kérdések közgazdasági alapú vizsgálatával foglalkozik. Ez a diszciplína az orvos-, és gyógyszer tudomány egyik legdinamikusabban fejlődő határterületévé vált az elmúlt évtizedekben. A farmakoökonómia fő feladata a közgazdasági alapelvek és módszerek alkalmazása a gyógyszerkutatás, a gyógyszerforgalmazás és a gyógyszergyártás területén, a rendelkezésre álló szűkös erőforrások allokációjának elősegítése érdekében. Ennek következtében a gyógyszergazdaságtan polgárjogot kapott a fejlett országok egészségügyi döntéseinek megalapozásában (Bodrogi, 2005).

A farmakoökonómia tágabb értelemben felöleli a gyógyszerek kifejlesztésével, gyártásával és piaci szereplésével kapcsolatos közgazdasági elemzéseket. Makroökonómiai szinten az egészségpolitika hatékony működtetésének fontos eszköze, módszerei a gyógyszerek finanszírozásával és felhasználásával kapcsolatos döntéseket és szabályozásokat segítik.

A farmakoökonómia alkalmazási területének makroszintje az egészségügy és a gyógyszerpiac optimális üzemeltetését segíti, biztosítja a vásárlói (finanszírozói) döntések megalapozását és a gyógyszerkiadások egészségpolitikai kontrollját. Az új, innovatív készítmények esetében az átfogó társadalmi ellenőrzésre alkalmas farmakoökonómiai eszközök szolgálják az egészségpolitika működését, így a prioritások érvényesülését és az egészség maximalizálásának szempontjait. A gyógyszergazdaságtan eszközei egyben

segítséget adnak az egészségügyi kiadások növekedésének lassításában és a gyógyszerpiac optimális működtetésében.

Ma már a napi klinikai gyakorlatban sem hagyhatók figyelmen kívül a gazdasági szempontok, ugyanakkor a klinikumban dolgozóktól nem várható el, hogy alapos közgazdasági ismeretekkel rendelkezzenek. A szakszerű farmakoökonómiai elemzések az ő munkájukat is támogathatják, döntéseik megalapozásában nyújthatnak segítséget. A gyógyszergazdaságtan mikroökonómiai szintje a terápiás alternatívák kiválasztásában nyújt hasznos támpontot. A farmakoökonómiai módszerek alkalmasak a vizsgált terápiás lehetőség hosszú távú hatékonyságának megítélésére, amelyek egyben a betegek életminőségében bekövetkező változásokat is képesek sok esetben reprezentálni. Az elemzések segítségével így a gyógyszerek hatásosságán és biztonságosságán túl a költséghatékonyság kérdéseire is válasz kapható, amely ma már meghatározó jelentőségű a terápiás irányelvek kialakításakor (Kaló, 2001).

A farmakoökonómiai módszerek a gyógyszerkutatás és a gyártás folyamatában is fontos szerepet játszanak, így az árképzés és a regisztrációs eljárás megalapozásában egyaránt. Nem utolsó sorban a gyógyszergyárak napi döntéseiben is nélkülözhetetlenek, a gazdasági kérdések megválaszolásához és a stratégiai üzleti tervek alkalmazásához is ezek az elemzések nyújtanak segítséget.

### 3.3.1. A farmakoökonómiai elemzések módszerei

A disszertáció elsődleges célja a daganatos megbetegedések, ezen belül a vastagbélrák terápiájának egészség-gazdaságtani elemzése. A palliatív kezelés ebben a kórképben a kemoterápiás protokollok alkalmazását jelenti, így ezeknek a gyógyszeres terápiáknak a teljes körű gazdasági elemzése farmakoökonómiai eszközöket igényel. A szerző ebben a részben bemutatja a gyógyszergazdaságtannak azokat a gyakorlati módszereit, amelyek alkalmazásával kívánja a kitűzött kutatási célokat elérni.

Az egészségügyi döntéshozók számára a legnagyobb kihívás annak a mérlegelése, hogy az új, hatásos gyógyszerek okozta költségnövekedés megengedhető-e a mindennapi gyakorlatban az egészségügyi ellátás társadalmi szintjén. A teljes körű farmakoökonómiai

elemzések alapelve, hogy legalább két terápiás lehetőség összehasonlítása történjen meg, amelyben az egészségnyereség és a költségek számszerűsítve állnak rendelkezésre. A gyógyszerek komplex technológiai értékelését azok a gyógyszergazdaságtani elemzések szolgálják, amelyek segítségével a terápiás lehetőségek egymással klinikai és gazdaságtani szempontból megítélhetők és összevethetők (Pearce, 2001).

A gyógyszeres kezelések gazdasági értékelésében első lépésben minden esetben a vizsgált terápiás alternatívák ismertetése történik meg. Az elemzéseknek részletesen be kell mutatni a vizsgált készítmények alkalmazásával kapcsolatban rendelkezésre álló orvostudományi bizonyítékokat, valamint a betegség epidemiológiai és demográfiai jellemzőit. Lényeges szempont az összehasonlítás alapjául szolgáló komparátor megfelelő kijelölése, mivel ez alapvetően meghatározza az eredmények kiértékelését. Leggyakrabban az aktuálisan alkalmazott és széles körben terápiás standardként elfogadott kezelések szerepelnek komparátorként a farmakoökonomiai elemzésekben.

Az egészség-gazdaságtani elemzések további fő lépéseiben a klinikai előnyökre és a felmerülő költségekre vonatkozó információk rendszerezése történik. A megfelelően kiválasztott terápiás alternatívák orvostudományi bemutatása után ennek megfelelően sor kerül a hatékonysági eredményeknek és a költségeknek az összevetésére. A farmakoökonomiai, ezen belül a költség-hatékonysági elemzések bemenő paramétereit a klinikai hatékonyságra vonatkozó eredmények és a gyógyszerek alkalmazásának költségelemei jelentik.

A vizsgált gyógyszerek hatékonyságának meghatározásában elsősorban a randomizált klinikai vizsgálatok eredményei szolgáltatnak információt, amelyet az életminőségre vonatkozó adatok egészítenek ki. A farmakoökonomiai elemzések költségelemei általában a finanszírozó szempontjait tükrözik, ebből adódóan a közfinanszírozás terhére mutatják be. Az alábbiakban a szerző ezeknek az adatoknak a forrásait és értékelési szempontjait mutatja be.

### 3.3.2. A hatékonysági paraméterek forrása

A nemzetközi irodalom különbséget tesz a hatásosság és a hatékonyság között. Hatásosságon az ideális körülmények között vezetett, randomizált klinikai vizsgálatok eredményeit értjük,

míg a hatékonyság a mindennapi klinikai gyakorlatban mutatkozó klinikai hatás és a gazdasági erőforrásoknak a viszonyát mutatja meg (Gulácsi, 2005). A hatékonysági eredmények sok esetben a betegek életminőségének változását is bemutatják, amelynek segítségével a klinikai eredményeken túl pontosabban lehet meghatározni a vizsgált gyógyszerterápia nyújtotta egészségnyereséget. A klinikai hatásosság és az életminőség változásának paramétereit különböző források biztosítják. A gyógyszerek hatásosságát a randomizált klinikai vizsgálatok végpontjai adják, az életminőségre vonatkozó információ a betegek által vezetett kérdőívekből ismerhető meg.

Az Európai Unió tagországai számára követelmény, hogy a gyártók a minőséggel, a hatásossággal és a biztonságossággal kapcsolatos információkat a törzskönyvezéssel foglalkozó hatóságok rendelkezésre bocsássák. Az Európai Unió tagországai számára az EMEA (European Medicines Agency) látja el a központi regisztrációs feladatokat, amelynek köszönhetően a tagországok számára egy új készítmény, illetve egy új terápiás indikáció törzskönyvezése egységesen és ugyanakkor történik meg. Az egyes nemzeti, a gyógyszerek regisztrációját ellenőrző hatóságok a helyi viszonyoknak megfelelően az EMEA döntésének végrehajtásában játszanak szerepet (Knippel, 2008).

A gyógyszerek törzskönyvezési folyamatában alapvető követelmény a készítmények hatásosságának és biztonságosságának igazolása. A tudományos bizonyítékon alapuló egészségügyi ellátás elsődleges kívánalma, hogy az új technológiák esetében elegendő tényszerű ismeret álljon rendelkezésre a bevezetést megelőzően. Gyógyszerek esetében a legfontosabb forrást a randomizált, kontrollált, III. fázisú vizsgálatok jelentik, amelyekben a hatásosság és a biztonságosság megítélése történik ideális vizsgálati körülmények között. A randomizáció során a klinikai állapot tekintetében kiegyensúlyozott betegcsoportok alakulnak ki, amelyek különböző terápiás protokollok szerint részesülnek kezelésben. A III. fázisú vizsgálatok célja annak megállapítása, hogy az eltérő kezelési sémák milyen különbségeket eredményeznek a hatásosság és a biztonságosság területén (Meltzer, 2001).

A daganatos megbetegedések esetében a legfontosabb hatásossági paraméter a túlélési idő megnövekedése, vagy a betegség kiújulásáig eltelt idő hossza, illetve a kezelésre adott válaszarány. Általában ezeket elsődleges végpontként jelölik meg a klinikai vizsgálatok

során, a klinikai előnyt ezekben a paraméterekben bekövetkező szignifikáns változással lehet meghatározni (Pavlovic, 2008).

### 3.3.2.1. A randomizált klinikai vizsgálatok korlátai

Annak ellenére, hogy a randomizált klinikai vizsgálatokból a gyógyszer hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó evidenciák megállapíthatók, ezeknek értékelését megfelelő körültekintéssel kell végezni. A klinikai vizsgálatok feltételei meglehetősen távol állnak a mindennapi gyógyító gyakorlattól, így nem tekinthetők a rutin ellátás tökéletes leképezésének (Lang, 2003).

Az onkológiában vezetett randomizált vizsgálatok igen szigorú szabályozással folynak, ezeken belül pedig kiemelkedő szerepe van a betegbeválasztási feltételek teljesülésének. A klinikai vizsgálatok fő célkitűzéséből adódóan a betegeknek megfelelően „homogén” biológiai tulajdonságokkal kell rendelkezni ahhoz, hogy a klinikai hatás változását kizárólag a terápiás alternatívákkal lehessen magyarázni. Ellenkező esetben ugyanis értékelhetetlenné válna a klinikai paraméterek változását követő elemzési folyamat (Kelloff, 2005). Igen gyakran megfigyelhető a daganatellenes terápiákat kutató klinikai vizsgálatokban, hogy a beválasztási feltételrendszer jó általános állapotot, minimális kísérőbetegséget és jó beteg-együttműködést ír elő. A valóságban a daganatos betegek épp gyakran magas életkoruk miatt számos egyéb kísérőbetegségben szenvednek, általános állapotuk is rosszabb és a kezeléssel kapcsolatban mutatott együttműködésük sem tekinthető ideálisnak.

Hasonló megállapítás tehető a kezelése alkalmazásának személyi és tárgyi feltételeiről is. A klinikai vizsgálatok pontosan szabályozzák a készítmények beadásának eszköz és egyéb infrastrukturális igényét. A vizsgálat helyszínének kijelölésekor és a szakorvosok kiválasztásakor a nagyobb tapasztalat és szaktudás fontos szelekciós szempontot jelent. A mindennapi életben azonban nemcsak a legjobban felszerelt klinikák szakorvosai kezelik a daganatos megbetegedésben szenvedőket. Nagy eltérés adódhat a betegség lefolyását ellenőrző vizsgálatok és kiegészítő kezelések között is. A randomizált klinikai vizsgálatok során pontos protokoll határozza meg a beavatkozások minőségét és időbeli lefolyását (Holczer, 2007). A napi praxis épp a betegek heterogenitása és a kórházi feltételek

változatossága miatt nem képes egy adott betegcsoport valamennyi tagjának egyenlő diagnosztikai és terápiás feltételeket nyújtani (pl. várólisták).

Mindezen szempontokon túl a klinikai vizsgálatok általában rövid utánkövetési idővel történnek. Megfelelő betegszám esetén akár 1-2 év alatt is elegendő és megfelelő minőségű adat gyűlik össze a vizsgált készítmény hatásosságának és biztonságosságának igazolására (Stevens, 2005). A daganatos betegségek krónikus lefolyású kórképek, így a várható túlélési idő jelentősen meghaladja a megfigyelés idejét. A betegek ezekben az esetekben jóval hosszabb ideig élnek a daganatos betegséggel és szövődményeikkel, így a klinikai vizsgálat adatai nem szolgáltatnak értékelhető adatokat a betegség lefolyásának a megfigyelés utáni időszakára, illetve a betegség teljes hosszára.

Összességében tehát megállapítható, hogy a randomizált klinikai vizsgálatok a hatásosságra vonatkozóan igen pontos és jól használható eredményeket szolgáltatnak, a mindennapi klinikai gyakorlatot és a hosszú távú hatékonyságot azonban nem képesek tökéletesen bemutatni.

### 3.3.3. Az életminőségre vonatkozó adatok szerepe

A klinikai vizsgálatok hatásossági eredményei mellett az életminőségben bekövetkező változások is lényegesek a vizsgált technológia értékelésében. A napi klinikai döntéshozatalban egyre nagyobb szerepet kap a beteg saját véleménye a beteg és az orvos között fennálló információs aszimmetria ellenére. A betegek által vezetett kérdőívek a terápia következményeinek szubjektív megítélését fejezik ki.

Az életminőség mérése speciális területe az egészségügyi közgazdaságtannak. A módszer lényege, hogy az egyes technológiák elemzésekor vizsgálja a beteg szubjektív véleményét, és standard módon számszerűsíti az életminőségben bekövetkező változásokat. Erre azért van szükség, mert számos egészségügyi beavatkozásról kiderült, hogy miközben az alkalmazáskor klinikai nyereség származik, a jelentkező súlyos mellékhatások miatt romlott a betegek általános állapota (Kline-Leidy, 2007.) Az életminőség mérésének kiemelkedően fontos szerepe van a daganatellenes gyógyszerek hatékonyságának megítélésében. A



kemoterápiás szerekre sokszor súlyos, az életminőséget jelentősen rontó mellékhatásprofil jellemző, így alkalmazásuk a túlélés meghosszabbítása mellett esetleg kedvezőtlen életminőséget eredményez.

A gyógyszerek kifejlesztésekor a klinikai vizsgálatok során kerül sor az életminőség változásának megfigyelésére. Jellemzően a II. és a III. fázisú vizsgálatokban, de a termékek bevezetése után is gyakoriak az erre vonatkozó elemzések. Az eredmények egyre nagyobb szerepet játszanak a finanszírozással kapcsolatos döntésekben, mivel a költséghatékonysági elemzésekben gyakran az életminőséggel korrigált életévek szerepelnek a hatékonyság mérőszámaként.

Általános módszer az életminőség monitorozására például a SF-36. A SF-36 (SF-short form) széles körben használatos és régóta alkalmazott módszer. 36 kérdést tartalmaz, amelyekre a megadott válaszokból általános fizikai és mentális egészségi állapotra lehet következtetni. Jól alkalmazható a betegségek általános terhének megbecsülésére, a különböző terápiás lehetőségek által megnyerhető egészségnyereségek megkülönböztetésére és az egyéni egészségállapot követésére. A SF-36-hoz hasonló, az általános egészségi állapothoz kapcsolódó életminőség meghatározására szolgál az EQ-5D, vagy EuroQoL módszer. Közös jellemzőjük, hogy általános jellegük miatt nem specifikusak egy adott betegségtípusra vagy betegek egy meghatározott csoportjára, így ebből adódóan a kezelések hatására kevésbé érzékenyek (Ware, 1996)

A specifikus módszerek kialakításának célja éppen ezért az volt, hogy egy betegségre, illetve egy betegcsoportra fókuszálnak, nagy relevanciát és érzékenységet biztosítva a vizsgált területben bekövetkező változások szempontjából. Hátrányai éppen a szűk fókusszal függnak össze: az eredmények nem vethetők össze más terápiás területek megfigyeléseivel, kevésbé ismert és kevésbé elterjedt módszerekről van szó.

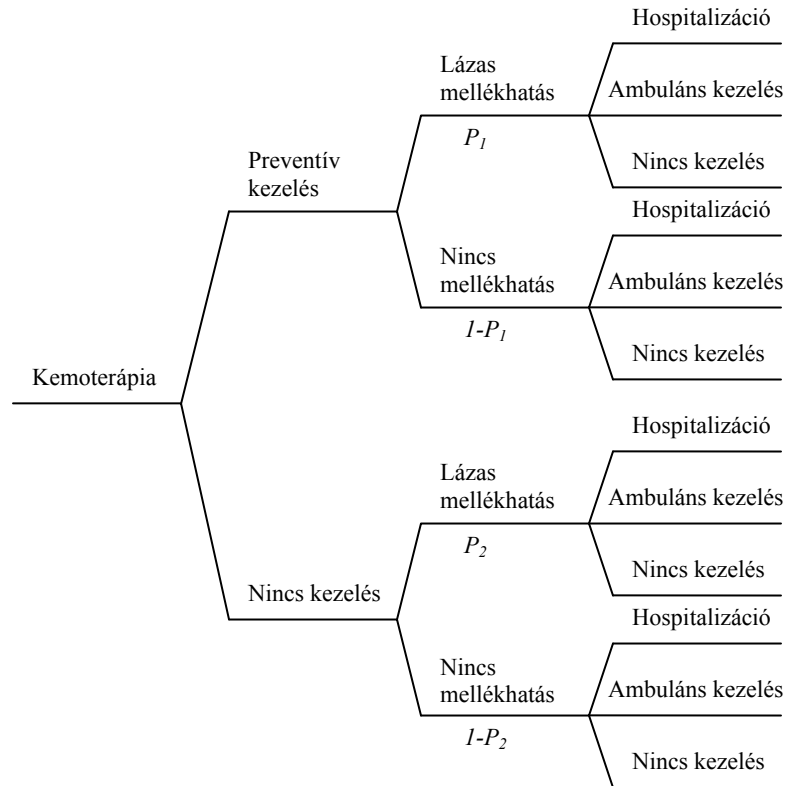
Specifikus módszer például a HAQ (Health Assessment Questionnaire), amelyet kiterjedten alkalmaznak a reumatoid arthritis területén végzett klinikai vizsgálatokban. A HAQ szerint meghatározott vizsgálódások olyannyira általánosan elterjedtek a reumatoid arthritis ellenes készítmények vizsgálataiban, hogy az Egyesült Államokban az elmúlt hét év során tíz gyógyszer alkalmazási előírásában szerepel utalás a HAQ szerint meghatározott életminőségre kifejtett hatásra.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség változása ugyanakkor a döntéshozók mellett értékes információforrás lehet az egészségügy területén a betegellátásban dolgozók számára is, mivel a betegek elégedettsége, az orvos-beteg együttműködés vagy éppen a terápiás adherencia megértését is szolgálják.

#### 3.3.4. A modellezés szerepe a farmakoökonómiai elemzésekben

Az Európai Unióban több ország is megköveteli a gyógyszerek társadalombiztosítási támogatásához azokat az elemzéseket, amelyek a kezelések hosszú távú hatékonyságát mutatják be. A finanszírozással kapcsolatos döntések miatt felmerülő kérdéseket ugyanakkor nem lehet kizárólag a randomizált klinikai vizsgálatok nyújtotta bizonyítékok alapján megválaszolni. A vizsgált gyógyszerek eredményességének és hosszú távú hatékonyságának meghatározására ezért a leggyakrabban farmakoökonómiai modelleket alkalmaznak. A modellek lehetőséget adnak különböző adatok kombinációjára, hosszú távú extrapolációra, az eredményesség vagy a költségek szempontjából vezetett becslések elkészítésére, illetve azok ellenőrzésére. Az esetek többségében a döntési fa (decision tree), vagy a Markov-modell használatos a gyógyszerterápiák hatékonyságának meghatározásában (Drummond, 2007).

A döntési fa olyan diagrammot jelent, amely egy bizonytalansági helyzetben a logikus döntési lehetőségeket mutatja be. A döntési lehetőségek bemutatásán túl alkalmas a módszer az egyes döntésekhez kapcsolódó következmények valószínűségének és azok hasznosságának a megjelenítésére (ld. 1. ábra). A döntési fák általában a klinikai vizsgálatok eredményein alapulnak, empirikus evidenciák, valamint a szakirodalom szisztematikus elemzésének kiegészítésével. A döntési fák relatíve rövid időszakon belüli kezelési alternatívák eredményességének meghatározására alkalmazhatók. Jól áttekinthető és egyszerű szerkezete miatt kedvelt módszer az egészségügyi döntési folyamatokban, ugyanakkor bonyolultabb, több egészségi állapotot leíró folyamatok elemzésére nehezen alkalmazható (Kobelt, 2002).

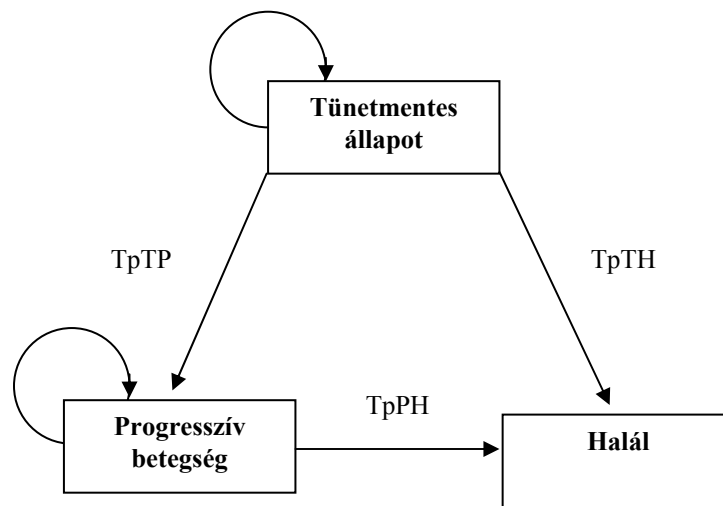


1. ábra: A döntési fa felépítése ( $P$ : átmeneti valószínűség)

(Forrás: Kobelt, 2002)

A Markov-modell sztochasztikus folyamatok bemutatására alkalmas módszer, amely megfelelő elemszámmal lefutatva egészségügyi technológiák hasznosságának a megítélésére szolgál (ld. 2. ábra). A modell a vizsgált klinikai helyzetet különböző egészségállapotok segítségével jeleníti meg, amelyek közötti átjárhatóságot az átmenet bekövetkezésének valószínűségével (transition probability) adja meg. Az átmeneti valószínűség egy adott állapotváltozás irányára jellemző, meghatározása a klinikai vizsgálatok eredményeinek felhasználásával, sztochasztikus modellezési technikák segítségével történik. Alkalmazhatók erre a célra a randomizált klinikai vizsgálatok kimenő paramétereiből kiinduló túlélési függvény eredményei, csakúgy, mint epidemiológiai vizsgálatok, adatbázisok információi. A Markov-modell módszere különösen alkalmas a daganatos megbetegedések kezelési lehetőségeinek egészségügyi hasznának megállapításához. A Markov-modell segítségével a vizsgált gyógyszerterápia hasznossága határozható meg, akár a standardként elfogadott

terápiát, akár a legjobb tüneti ellátást (best supportive care) választjuk komparátornak (Weinstein, 2003).



2. ábra: A Markov- modell szerkezete

Átmeneti valószínűségek (*transitional probabilities*): TpTH: tünetmentes állapotból a halál állapotába, TpTP: tünetmentes állapotból a progresszív betegségbe, TpPH: progresszív betegség állapotából a halál állapotába.

(Forrás: Brandtmüller, 2005)

Általánosságban tehát elmondható, hogy a randomizált klinikai vizsgálatok hatásossági eredményeinek értékelése különösen nagy körültekintést igényel a mindennapi klinikai gyakorlat szempontjából. Ezek az evidenciák ugyanakkor jó kiindulási alapot adnak a hatékonyság meghatározásához a farmakoökonómiai elemzésekben, amelyek elkészítésekor sztochasztikus modellek felhasználásával a terápiás lehetőségek hosszú távú hatékonyságára lehet megállapításokat tenni.

### 3.4. Költségszámítás az egészség-gazdaságtani elemzésekben

Az elérhető egészségügyi technológiák kiterjedt alkalmazásának a leggyakoribb akadályát éppen a felmerülő költségek nagysága jelenti, így az egészség-gazdaságtani elemzésekben a hatékonysági paraméterek vizsgálata mellett elengedhetetlen a költségszámítás. Minden

egészségügyi beavatkozást vizsgáló tanulmányban számításba kerülnek azok a költségelemek, amelyek segítségével felmérhető az elemzett technológia forrásigénye. Mivel az egészségügyi szolgáltatások az állami finanszírozású és a társadalombiztosítási rendszerekben közpénzek felhasználásával valósulnak meg, a megengedhetőség az egészségpolitika egyik alapvető szempontját adja. Az egészségnyereség maximalizálásának érdekében szolgáltatásvásárlási lehetőségek kerülnek megállapításra az elemzési folyamatokban. Ez a szempont a gyógyszerek alkalmazásának és finanszírozásának kérdésében a hatásosság, a biztonságosság, a minőség és a költséghatékonyság után mint ötödik akadály jelenik meg.

Az elemzések készülhetnek a teljes társadalom, a finanszírozó, egy adott szolgáltató, vagy maga a beteg nézőpontjából egyaránt. A választott perspektíva határozza meg az egészség-gazdaságtani elemzésekben, hogy az adott egészségügyi beavatkozás költségei hol jelentkeznek, ebből adódóan pedig kijelöli a források allokációjának útját. Az egészség-gazdaságtani elemzések nézőpontja egyben meghatározza, hogy milyen részletes költségelemzés szükséges az adott terület értékeléséhez (Oosterbrink, 2002).

A felmerülő költségek szempontjából az egészségügyben alapvetően három típust lehet megkülönböztetni: a direkt egészségügyi, a direkt nem egészségügyi és az indirekt (termelékenységi) költséget.

A direkt egészségügyi költségek körébe tartoznak a beavatkozáskor felmerülő és ahhoz közvetlenül szükséges, kimondottan egészségügyi jellegű költségek. Ide sorolandó a diagnosztikai eljárások, a gyógyszerek, az eszközök, az egészségügyi szakszemélyzet bérköltségei, valamint az ellátó intézmények általános költségei.

A direkt nem egészségügyi költségek közé tartoznak azok a költségtényezők, amelyek ugyan közvetlenül az egészségügyi ellátáshoz kapcsolódnak, de nem az egészségügy területén képződnek. Ide tartoznak például a beteg utazási költségei, a jogi költségek vagy a biztosítási kifizetések.

Az indirekt, vagy termelékenységköltség meghatározásával kapcsolatban kiterjedt módszertani vita alakult ki az elmúlt évtizedekben. Az egészség-gazdaságtan egyik legnehezebb kérdése annak eldöntése, hogy hogyan kell figyelembe venni és pénzben kifejezni az egészségromlás következményeit.

### 3.4.1. A termelékenységköltéség jelentősége

A termelékenységköltéség fogalma annak az időnek az értékét írja le, amelyet az egyén az adott betegség miatt a munkájából kiesve tölt el. Korábban közvetett költéség kifejezéssel írták le ezt a paramétert, amely a morbiditás vagy a betegség következtében fellépő halál okozta gazdasági termelékenység veszteségét jelenti. A termelékenységköltéség a krónikus megbetegedések, mint például a daganatos betegségek esetében a teljes költéség jelentős részét jelentheti. Ezekben a kórállapotokban az egészség helyreállításának az időtartama általában hosszú, így az egyén ebből adódóan huzamosabb ideig marad távol a munkájától. A mortalitás mértékének ugyancsak szerepe van a termelékenységköltéség alakításában, az aktív korosztály magas halálozási aránya jelentősen emeli az adott betegség társadalmi terhét (Koopmanschap, 1996). Jelenleg nem tekinthetők egységesnek a termelékenységköltéség számításának szempontjai. A munkaidő-, és szabadidő-veszteség értékének meghatározására három irányelv elfogadott: az emberi tőke (Human Capital Approach), a részköltéség (súrlódási költéségek, Friction Cost Approach) és a QALY költéségszámítási megközelítés módszerei.

Az emberi tőke megközelítés alapvetően az elveszített munkaidő értékét a bruttó munkabér nagyságával fejezi ki. A módszer a haszon-áldozat költéség elvét követve az egészséget a munkától való távolmaradás miatt fellépő veszteséggel határozza meg. Nemcsak a fizetett munka, hanem az egyén szabadidejében elvégzett hasznos tevékenységek elvesztését is számba veszi, csakúgy, mint a tényleges szabadidő értékcsökkenését. Mindezen időtartamok összesítésekor ugyanakkor nem tesz különbséget a módszer aszerint, hogy a veszteségek a betegség miatt, vagy pedig a bekövetkező halál miatt adódtak-e.

Az egészség-gazdaságtanban használatos költéség-haszon elemzésekben vizsgálható a termelékenységben bekövetkező javulás, mint az adott egészségügyi beavatkozás haszna. Ebben az esetben a munkaképesség visszaállítása termelékenységhasznot jelent, amely kifejezhető a munkába visszakérülő egyén hátralevő élete során megtermelt jövedelem jelenértékével (Johannesson, 1996).

Az emberi tőke megközelítést ugyanakkor éppen emiatt több kritika is érte. Az elmélet ugyanis kizárja azokat, akik nem állnak foglalkoztatásban, így rájuk nem értelmezhető a

betegségek miatt fellépő termelékenységcsökkenés. A jóléti közgazdasági elmélet szerint viszont az egészségügy célja nem a munkaképesség és a termelékenység, hanem a társadalom szintjén az egészségnyereség maximalizálása.

További kritikák szerint a munkaerőpiacon jelen lévő, nem önkéntes munkanélküliségből a megbetegedések miatt pótolható a munkájától időlegesen, vagy véglegesen távolmaradók köre. A részköltség módszer éppen ezért a tényleges veszteségekkel próbálja meghatározni a termelékenységköltség nagyságát. Ez a módszer azzal az időtartammal számol, amely a megbetegedés miatt kieső munkaerő pótlására szükséges (súrlódási idő). A részköltség esetében elsősorban az aktív munkaidő elvesztésének helyreállításával számolnak, nem veszik figyelembe a szabadidő értékét a termelékenységköltség meghatározásakor (Koopmans, 1995).

Összességében tehát elmondható, hogy az emberi tőke megközelítés és a részköltség módszere közötti lényegi különbség abban áll, hogy az első esetben a betegség, illetve az idő előtti elhalálozás miatt bekövetkező munkaidő csökkenés teljes bruttó munkabéréként jeleníti meg a termelékenységköltséget, míg az utóbbi eset csupán a súrlódási idővel számol. A két módszer eredményei között ezért jelentős különbségek adódnak, amelyet figyelembe kell venni az adott betegségek társadalmi terhének értékelésekor.

A Washington Panel javaslatként ismertté vált tanulmány a minőséggel korrigált életevek (Quality Adjusted Life Years, QALY) segítségével határozza meg a termelékenységköltséget. A másik két elvhez hasonlóan figyelembe veszi a megbetegedések miatti elveszített munka-, és szabadidő értékét, de elsősorban a QALY alapú meghatározást szorgalmazza az élettartam meghatározására. Ez a megközelítés így nemcsak a betegség miatt elveszített munkaidőnek a mértékét, hanem az életminőség romlásának az értékét is szerepelteti a termelékenységköltség meghatározásában. A Washington Panel ugyanakkor számol a megbetegedés miatt munkájától távolmaradó egyén be nem fizetett adójával, mint külső termelékenységi hatással. A részköltségek módszerét elfogadva ugyancsak számba veszi a munkáltató költségeit, amelyek az új munkaerő megszerzésével és képzésével kapcsolatban merülnek fel (Gold, 1996).

### 3.4.1.1. A daganatos megbetegedések termelékenységeköltségének becslése

A források optimális elosztásának érdekében ismerni kell a betegségek össztársadalmi terhét, amelyet a terápiás költségekből és a társadalomra háruló terhek összesítéséből lehet megbecsülni. A daganatos betegségek nemcsak a szűrések és a kezelések kiadásai, hanem a felmerülő indirekt költségek miatt is kiemelkedően nagy társadalmi problémát jelentenek. Egy hazai kutatásban elemezték a daganatos megbetegedések miatt fellépő gazdasági termelékenység veszteségét. Ebben a költségmodellben az aktív, munkaképes korcsoportok esetében vizsgálták a halálozási adatokat és ebből becsülték meg az elveszített életévek miatt csökkent produktivitást. A kutatás négy gyakori daganatos megbetegedés, az emlő-, a méhnyak-, a vastagbél- és a tüdőrák közvetlen költségeit is elemezte, összesítve a kórházi ellátás és a gyógyszeres kezelések jelentette direkt költségeket (Krenyác, 2008).

A közgondolkodásban általánosan elterjedt, hogy ezek a betegségek elsősorban a magas terápiás költségeik miatt jelentenek komoly problémát. Az eredmények ugyanakkor azt mutatták, hogy az elemzésben szereplő kórképek társadalmi terhének nagyobb részét adja a kieső jövedelemből származó veszteség, mint a terápiás költségek összessége (ld. 1. táblázat).

1. táblázat: Az egyes daganatos betegségek direkt és indirekt költségei (milliárd Ft)

(Forrás: Krenyác, 2008)

	Emlőrák	Méhnyakrák	Vastagbélrák	Tüdőrák	Összesen	Részarány
Szűrés költsége	3,5	2	2	n.a.	7,5	5,4 %
Szakellátás költsége	7,435	5,326	5,324	7,049	25,1	18,1 %
Gyógyszer költsége					11-13	8,6 %
Összes direkt költség					<b>43,6-45,6</b>	<b>32,1 %</b>
Kieső jövedelem	14,328	6,588	18,236	55,093	<b>94,245</b>	<b>67,9 %</b>



A kutatás megállapításai felhívják a figyelmet arra, hogy a daganatos megbetegedések terápiás kiadásai mellett figyelembe kell venni az elveszített életévek miatt jelentkező produktivitás csökkenésének költségét is. Általánosságban ugyanakkor elmondható, hogy minden olyan evidencia, amely a kialakult betegségek miatt csökkenő termelékenységet szembe tudja helyezni a megelőzés költségével, rámutat a prevenció szükségességére. Különösen igaz ez a daganatos megbetegedésekre, ahol a hatékony szűrőprogramok működtetésével olyan kórképek előfordulását lehetne csökkenteni, amelyek jelenleg a munkaképes korosztályokban kieső produktivitást okoznak.

#### 3.4.2. Költséghatékonysági és költséghasznossági elemzések

A farmakoökonómiai elemzésekben miután megtörténik az összehasonlításban szereplő készítmények orvosi értékelése, majd a hatékonysági-, és költségparaméterek meghatározása, következik a megfelelő elemzési módszer segítségével a költséghatékonyság megállapítása. Az egészség-gazdaságtani (és egészségpolitikai) döntési helyzetek magalapozására a leggyakrabban a költség-minimalizációs, a költség-hatékonysági vagy a költséghasznossági módszereket alkalmazzák. További farmakoökonómiai módszerként a betegség-költség és a költségkonzekvencia analízisek szolgálnak segítségül.

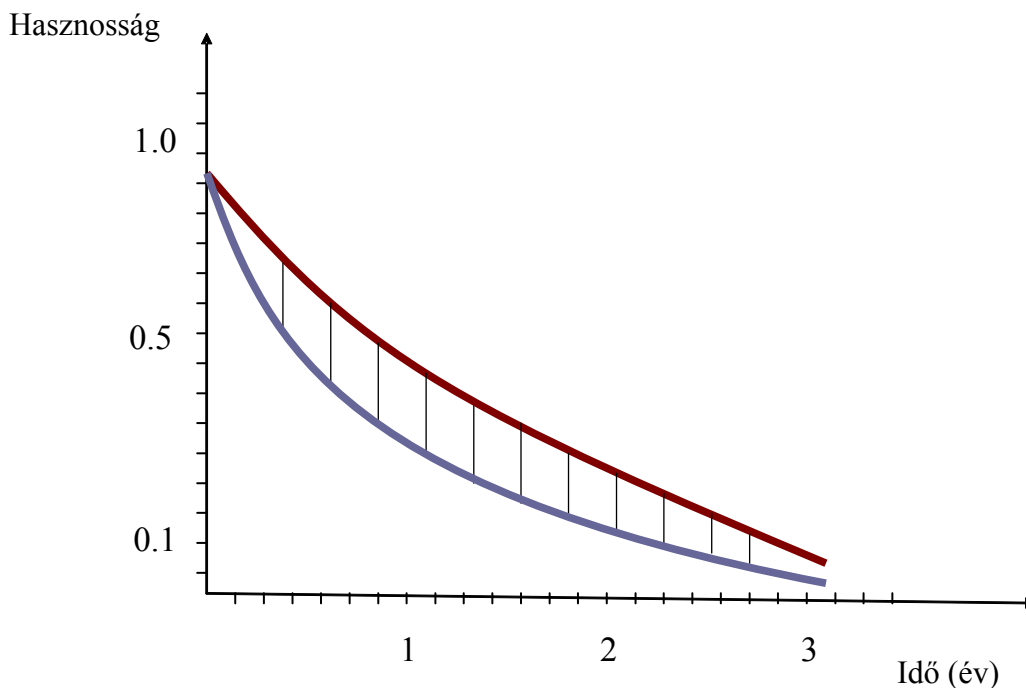
A költséghatékonysági elemzések jellegzetessége, hogy egy természetes klinikai paraméter változását vetik össze a költségekkel: a daganatos megbetegedésekben ez lehet például a túlélési idő vagy a progresszióig eltelt idő meghosszabbítása. Mind a vizsgált, mind pedig a komparátor terápia esetében meghatározható a költséghatékonysági arányszám, amely megmutatja a megnyert klinikai hatás és a terápiás költségek arányát (Bodrogi, 2005).

A költség-minimalizációs analízis a költséghatékonysági elemzések egy speciális formája, amelyben a vizsgált gyógyszerek alkalmazása ugyanazt a klinikai eredményt nyújtja. Ennek megfelelően annak a készítménynek a költséghatékonysága a kedvezőbb, amelyik alacsonyabb ráfordítást igényel.

A költséghasznossági elemzésekben egy kalkulált paraméter által kifejezett klinikai eredményt vizsgálnak. Ezeknek a típusú elemzéseknek az előnye, hogy a széles körben elterjedt paraméterek használatával az eredmények összehasonlíthatóvá válnak.

A daganatos betegségek palliatív kezelésének elve, hogy a túlélési idő meghosszabbításán túl törekedni kell az életminőség javítására is. Az életminőségre utaló adatok felhasználásra kerülnek a terápiás hasznot meghatározó elemzésekben.

A költség-hasznossági elemzésekben a vizsgált kezelés előnyét az életminőséggel korrigált életévnyereség (QALY) meghatározásával állapítják meg a leggyakrabban. A QALY a megnyert életéveket és az életminőséget képes együttesen megjeleníteni, értékét általában a betegséget jellemző időperiódusra, vagy éppen a teljes élethosszra határozzák meg. Az életminőséggel korrigált életévek esetében így nem csupán a terápiával meghosszabbítható évek számát, hanem azoknak a minőségét is figyelembe lehet venni (Szende, 2001).



3. ábra: Az életminőséggel korrigált életévnyereség meghatározása (Forrás: Szende, 2001)

Egy adott gyógyszerterápia elemzésekor először a túlélési valószínűség meghatározására kerül sor, kiindulva a randomizált klinikai vizsgálatok eredményeiből. Második lépésben következik a gyógyszer hasznosságának kiszámítása az idő függvényében, amely elsősorban az életminőségi kérdőívek felhasználásával történik. Így meghatározásra kerül a kezelés 1., 2.

és további éveiben az életminőség súlyértéke, amely a megfigyelés időhorizontjának végéig megadja az egyes évekhez tartozó életminőségi korrekciós tényezőt. Ha ugyanezt a módszert elvégezzük az összehasonlításban szereplő, komparátor gyógyszer esetében is, majd közös grafikonban ábrázoljuk a nyert értékeket, akkor a módszerünk alkalmassá válik az életminőséggel korrigált életvnyereségek összevetésére. A két gyógyszer eredményességének különbségét, így a megnyert életminőséggel korrigált életéveket a görbe alatti terület adja (ld. 3. ábra).

#### 3.4.3. Betegség-költség vizsgálat

A betegség-költség vizsgálatok, vagy költséganalízisek általános formájukban egy megbetegedés teljes költségét mutatják be. Ezeknek a vizsgálatoknak ugyanakkor nem célja a terápia hatékonyságának az értékelése, hanem az általános, a teljes társadalomra vetített pénzügyi terheket elemzik. Mivel nem tartalmaznak hatásossági vagy hatékonysági paramétereket, így nem alkalmazhatók az egészségnyereség meghatározására, illetve a költséghatékonyság megállapítására. Ezeknek a módszereknek a segítségével egy adott betegség esetében nem lehet meghatározni a források elosztásának optimális módját sem, így a költséganalízisek inkább referenciaként szolgálnak további egészség-gazdaságtani elemzésekhez (Kobelt, 2002).

#### 3.4.4. Költségkonzekvencia analízis

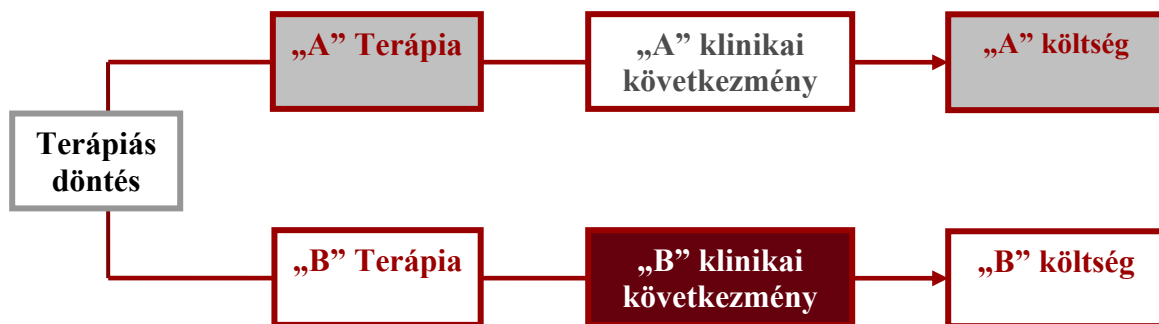
A költségkonzekvencia (vagy költségkövetkezmény) analízisek során valamennyi vizsgált terápia esetén egy-egy önálló mutató szerint határozzák meg a klinikai hatást. Ezekben az esetekben tehát - a költséghasznossági elemzésekkel szemben - nem egy összesített paraméter értéke fejezi ki az egyes kezelések hatékonyságát. Az analízisek így nem a relatív, egymáshoz viszonyított sorrendet mutatják meg, hanem nagy önállóságot adnak az értékelők részére a következtetések levonásában.

Az egészségügy döntéshozóinak nagy szakértelemmel kell kezelniük ezeknek az elemzéseknek az eredményeit. Természetesen a költségkonzekvencia analízisek

felhasználásának is végső célja annak a kérdésnek az eldöntése, hogy egy adott kezeléssel megnyert klinikai előny megéri-e a nagyobb költségráfordítást.

#### 3.4.5. A hatékonysági eredmények és a költségszámítások szintézise

Az egészségügy döntéshozói számára elengedhetetlenül fontos napjainkban a piaci törvényszerűségeket figyelembe venni, hiszen a szűkös erőforrások megfelelő allokációja által lehetséges csak a társadalom egészségnyereségét növelni. Az egészség-gazdaságtani elemzések ehhez a felelősségteli munkához nyújtanak segítséget, bemutatva a vizsgált eljárások hatékonyságát és költségeit. A kapott eredmények megfelelő szintézise ugyanakkor elengedhetetlenül fontos a finanszírozhatóságra és a megengedhetőségre vonatkozó következtetésekben (Gold, 1996). Éppen ezért az egészség-gazdaságtani elemzéseknek és azon belül a farmakoökonómiai elemzéseknek két fontos feltétele, hogy legalább két klinikai eljárást hasonlítson össze, illetve a hatékonyságra és a költségekre vonatkozó eredmények számszerűsíthetők legyenek (ld. 4. ábra).



4. ábra: A terápiás alternatívák egészség-gazdaságtani összevetése (Forrás: saját ábra)

A kapott eredmények szintézise során költséghatékonysági arányszámok kerülnek megállapításra. Ez történhet úgy, hogy az összehasonlított alternatívákra külön-külön határozzuk meg a klinikai hatékonyság és a felmerülő költségek arányát:

$$\text{Terápia}_A : \frac{\text{Költség}_A}{\text{Hatékonyság}_A}$$

$$\text{Terápia}_B : \frac{\text{Költség}_B}{\text{Hatékonyság}_B}$$

Ebben az esetben a vizsgált alternatívák által elérhető, a hatásosság paraméterének egy egységének megnyeréséhez szükséges átlagos költséget lehet megállapítani. Ha a választott hatásossági paraméter QALY-ban kerül megállapításra, akkor így az egy QALY megnyerésének átlagos, az adott technológiára vonatkozó költségigényét mutatja meg az arányszám.

Abban az esetben, ha a hatékonyságot közös paraméterben (pl. QALY-ban), a költségeket pedig azonos vizsgálati perspektíva szerint pénzben fejezzük ki, akkor lehetőség van a növekményi költség-hatékonysági arányszám (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) meghatározására:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Költség}_B - \text{Költség}_A}{\text{QALY}_B - \text{QALY}_A}$$

Ilyenkor a jobb hatékonyságú terápiás lehetőségnek az egy hatásossági egység (pl. QALY) megnyerésére fordított költségnövekményét lehet megállapítani.

Általában az onkológiai kezelések terápiás hatásának és költségvonzatának elemzését olyan eszközökkel kell elvégezni, amelyek figyelembe veszik a kezelések hosszú távú hatását, ugyanakkor az egészségügyi költségeket a megérhető élettartamra vetítik ki. A költség-hatékonysági és költség-hasznossági elemzéseket, mivel fő céljuk a finanszírozási döntések megalapozása, az esetek legnagyobb részében a finanszírozó szempontjából felmerülő közvetlen egészségügyi költségek meghatározásával végzik.

### 3.4.6. Az egészség-gazdaságtani elemzések értékelése

Bármelyik módszerrel is történik a költséghatékonysági arányszám megállapítása, annak végső célja a döntéshozók munkájának támogatása a finanszírozhatósági és forrásallokációs kérdések eldöntésében. A rendelkezésre álló források elosztásában természetesen egyéb szempontok, így etikai, méltányossági és jogi megfontolások is nagy szerepet játszanak, a közgazdasági szempontok szerepe ugyanakkor egyre erősebb (Szende, 2001).

Ha kizárólag a költséghatékonysági eredményeket vennék figyelembe a finanszírozási kérdésekben, akkor a vizsgált technológiák összehasonlíthatók és sorrendbe állíthatók lennének a költséghatékonysági arányszám alapján. Az így kapott bajnoksági táblázatok (league tables) jó kiindulási alapot adhatnak az értékelésekhez. Ugyanakkor fontos a továbbiakban annak az eldöntése, hogy az adott finanszírozási környezetben van-e kialakult és elfogadott értéke az egy minőségi életév megnyerésére fordítható maximális összegnek. Ezt a mutatót nevezik költséghatékonysági küszöbértéknek. Ennek ismeretében a döntéshozók dolga egyszerű lenne, hiszen a költséghatékonysági arányszám nagysága eldöntené, hogy a vizsgált orvosi beavatkozás által megnyerhető egészségnyereség ára a kijelölt küszöbértékhez képest elfogadható értéket képvisel-e. Egészségpolitikai szempontból ez annak a ténynek az elismerését is jelenti egyben, hogy a nemzetgazdaság nem képes valamennyi innovatív terápiás lehetőséget finanszírozni, a források optimális elosztása érdekében szükséges a szelekció (Mihályi, 2003).

Az egészség-gazdaságtan szakirodalmi áttekintésének tapasztalatai alapján azonban elmondható, hogy nem létezik általánosan elismert és jogszabályok által rögzített explicit finanszírozási küszöbérték. A leggyakrabban az angol NICE (National Institute of Clinical Excellence) ajánlása szokott referenciaként szolgálni, amely az egy egységnyi QALY megnyerésének költségét határozza meg. Azonban a NICE esetében sem egy finanszírozási küszöbről, sokkal inkább finanszírozási küszöbérték-tartományról érdemes beszélni, ráadásul a technológiák költséghatékonyságán kívül számos más szempontot is érvényesítenek a döntéshozók. A 30.000 £ / QALY-ban meghatározott érték egyelőre inkább tekinthető költséghatékonysági viszonyítási alapnak, mint költséghatékonysági finanszírozási küszöbnek, így pedig csak a döntéseket segítő egyik szempontként kezelendő.

Általánosságban elfogadott, hogy az implicit finanszírozási küszöbérték-tartománynak az adott ország egy főre eső nemzeti jövedelmének 100-300 %-át kell tekinteni, ha ez más módon nincs kijelölve. Ugyanakkor tény, hogy hazánkban az egy főre eső nemzeti jövedelem alacsonyabb, mint a nyugat-európai országokban, a gyógyszerek árában viszont nem mutatkozik jelentős különbség. Ebből adódóan a gyógyszeres terápiák esetén az egységnyi egészségnyereségre költendő összeg nagy valószínűséggel nem alacsonyabb, mint a magasabb GDP-vel rendelkező országokban. Ennek alapján a hazai gyakorlatban is megfontolandó lehet az egy főre jutó GDP vásárlóérték-paritáson meghatározott szintjéhez igazított költséghatékonysági küszöb megállapítása (Gulácsi, 2008).

Az explicit küszöbérték másik kritikája, hogy nem fejezi ki a vizsgált gyógyszer alkalmazásának haszonáldozat-költségét. Ebből következik, hogy a finanszírozási döntések esetében nem kerül elemzésre a többletköltségek elvonásának a hatása azokon a területeken, amelyeknek a rovására történik az új gyógyszer társadalombiztosítási befogadása.

A jelenlegi gyakorlat szerint a finanszírozási kérdésekben nagyobb jelentősége van az egészségügyi költségvetési keret betartásának. Az egészségpolitika egyik legnehezebb döntése annak kijelölése, hogy a költségvetési korlátok között hogyan lehet a társadalom számára a legnagyobb egészségnyereséget biztosítani. A források szűkössége miatt a prioritások kijelölése és a követendő rangsorolás jelentősége növekszik, amely egyben haszon-áldozat költséget is jelent. A költségvetési korlátok szükségszerűen kizárnak egészségügyi technológiákat a mindennapi gyakorlatból annak érdekében, hogy a finanszírozási források felhasználása hatékony legyen. Az általános egészségpolitikai megfontolások miatt a prioritási területeken belül is az egymást helyettesítő beavatkozásoknak a költséghatékonyságát szükséges összevetni és a kedvezőbb megoldást preferálni. Az így kiválasztott technológiának a hozzáférhetőségét minden arra rászorulóknak biztosítani kell, az ehhez szükséges forrásoknak pedig a költségvetés adta korlátokon belül kell maradni (Kaló, 2009).

### **3.5. Az egészség-gazdaságtan irodalmi áttekintésének összegzése**

Az egészség-gazdaságtan szerepe jelentősen megnőtt az elmúlt évtizedek során. Az orvostudomány fejlődésével jelentős klinikai nyereséget lehet biztosítani, a források szűkössége ugyanakkor gátat szab a költséges eljárások széleskörű elterjesztésének. Az egészségnyereség maximalizálásában és a kiadások elosztásában az egészség-gazdaságtan alkalmazása ma már elengedhetetlen a finanszírozási döntésekben és az egészségpolitika egyes részfolyamatainak optimalizálásában.

Az elmúlt évtizedben jelentős kutatási és fejlesztési tevékenységek eredményeképpen nagy hatékonyságú gyógyszerek jelentek meg a daganatos megbetegedések kezelésében. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatokból rendelkezésre állnak azok a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó evidenciák, amelyek ismeretében a gyógyszerek törzskönyvezése megtörténik. A klinikai hatékonyság bemutatását célzó vizsgálatok eredményei azonban nem képesek tökéletesen reprezentálni a napi gyakorlatot. Az egyes egészségügyi technológiák, így a gyógyszerek esetében is fontos szerephez jutnak azok az elemzések is, amelyek a kezelések hosszú távú eredményességére és hatékonyságára tesznek megállapításokat. Az Európai Unióban és hazánkban is általánosan elterjedt gyakorlat, hogy a készítmények törzskönyvezése után az egészség-gazdaságtani kutatások elemzését is figyelembe kell venni a finanszírozási kérdések eldöntésében. Ezekben az elemzésekben a költségek vizsgálata elengedhetetlen, mivel a rendelkezésre álló források nem képesek fedezni az orvostudomány által nyújtott terápiás lehetőségek teljes körű alkalmazását. A farmakoökonómiai analízisek a költségek azon csoportját elemzik a leggyakrabban, amelyek a finanszírozó szempontjából közvetlenül felmerülnek az adott gyógyszeres terápia alkalmazása során. A közgondolkodásban is általános vélemény, hogy a daganatos betegségek elsősorban a magas terápiás költségük miatt jelentenek komoly finanszírozási problémát. Jóval ritkábban kerülnek bemutatásra az indirekt költségek, amelyeknek az elemzése ugyanakkor azt mutatja, hogy további jelentős terhet jelentenek a társadalom számára. Ugyancsak elmarad gyakran a használdozati költség értékelése, azaz annak az egészségnyereségnek a mérése, amelyről lemondunk egy új technológia finanszírozása miatt.



A finanszírozó számára hatékony eszközként hasznosíthatók a gyógyszerek költséghatékonyságát bemutató farmakoökonómiai módszerek. Az átlátható gyógyszer-támogatási szabályozásban a költséghatékonysági mutatók segítségével a finanszírozási kérdések társadalmi kontrollja erősödik, amelynek következetes érvényesítése a finanszírozás fenntarthatóságához járul hozzá.

## **4. A DAGANATOS BETEGSÉGEK EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS A VASTAGBÉLRÁK KLINIKUMA-A SZAKIRODALOM SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSE**

A rosszindulatú daganatos betegségek előfordulási gyakoriságuk és magas halálozási arányuk miatt jelentős egészségügyi problémát okoznak világszerte. A szerző ebben a részben ismerteti a tumoros megbetegedések fő epidemiológiai jellemzőit és bemutatja vastagbélrák szakirodalmának klinikai vonatkozásait.

### **4.1. A daganatos megbetegedések gyakorisága**

A daganatos megbetegedések magas előfordulási arányuk és kedvezőtlen túlélési mutatóik miatt jelentős egészségügyi terhet jelentenek. 2002-ben a világon megközelítően 11 millió új daganatos megbetegedést diagnosztizáltak. A felfedezett daganatos esetek 26 %-a Európában, 15 %-a Észak-Amerikában, 45 %-a Ázsiában, 7 %-a Közép- és Dél-Amerikában, 6 %-a Afrikában és 1 %-a Ausztrália területén fordult elő. A leggyakrabban azonosított daganatok lokalizáció szerint a tüdő, az emlő, a vastagbél és a gyomor megbetegedései voltak, ezeket követték a sorban a prosztaták és a májrák esetei (Wilking, 2005).

2008-ban mintegy 3,2 millió európai lakos esetében diagnosztizáltak valamilyen rosszindulatú tumort. A népesség Európában sok éve stabil, és az előrejelzések szerint ez prognosztizálható a közeljövőben is. Az új tumoros megbetegedések száma viszont állandó növekedést mutat. A 2004-2006 közötti időszakban az összes rosszindulatú daganat előfordulási esetszáma körülbelül 300 000-rel emelkedett Európában (Kásler, 2008). Európában a népesség öregedésének köszönhetően az új daganatos megbetegedések száma várhatóan összességében emelkedni fog.

A megemelkedett incidencia nem magyarázható azonban teljes mértékben a népesség öregedésével. Más, nem módosítható faktorok, mint például a genetikai hajlamosító tényezők is nagy valószínűséggel fontos szerepet játszanak az incidencia növekedésben. A különféle, életvezetéssel összefüggő hatások, mint például a dohányzás elterjedése a nők körében, a napozási szokások megváltozása és a helytelen táplálkozás összességében mind-mind hozzájárulnak a daganatos betegségek gyakoriságának növekedéséhez.

Magyarországon 2007-ben több mint 66 ezer új daganatos megbetegedést fedeztek fel (KSH, 2008).

#### **4.2. A daganatos megbetegedések halálozási adatai**

A daganatos betegségekben elhunytak halálozási arányát 100 000 lakosra a mortalitási arányszám adja meg. Ezt a paramétert értékelve elmondható, hogy a tumoros betegségeket csak a cardiovascularis megbetegedések előzik meg. Abszolút számban kifejezve 2002-ben összesen mintegy 7 millió olyan halálesetről számoltak be a világon, amelynek háttérében rosszindulatú daganatos megbetegedés állt. Európában a rákhalálozás nagysága 2006-ban 1,7 millió éves esetszámot jelentett (Ferlay, 2007).

Néhány országban, mint például Svédországban, Németországban, Nagy-Britanniában és Franciaországban a mortalitás csökkenése figyelhető meg az 1990-es évektől. Más helyeken, így Görögországban, Lengyelországban vagy Spanyolországban a daganatos halálozások száma stabilizálódott, de csökkenés nem volt megfigyelhető (ld. 2. és 3. melléklet).

Az eltérő adatok részben abból is eredhetnek, hogy az egyes nemzetek rákregiszter rendszere, patológiai adatszolgáltatása, a szűrés és az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés nem egyforma.

Magyarországon évente mintegy 33 ezren halnak meg rosszindulatú daganatok következtében, ez a szám a 1990-es évek végén történt „tetőzés” utáni lassú csökkenést követően alakult ki (Kásler, 2008). A magyar Nemzeti Rákellenes Program célul tűzte ki a daganatos megbetegedések és a daganatos halálesetek számának csökkentését, amelyet elsősorban a megelőzés, a megfelelő szűrőprogramok és a hatékony daganatellenes terápiás lehetőségek fejlesztésén keresztül kívánják biztosítani (Ottó, 2005.).

#### **4.3. A vastag-és végbélrák orvosi háttere**

Az emésztőszervrendszer utolsó harmadát képező vastagbél és a végbél daganatos megbetegedéseit együttesen colorectalis carcinomaként nevezik. A két bélszakasz ugyanakkor mind anatómiájában, mind pedig funkcióját tekintve is jól elkülöníthető, a rosszindulatú tumoros elváltozások tekintetében is jelentős különbséget mutatnak. A

disszertáció primer kutatási része a vastagbélrák egészség-gazdaságtani kérdéseivel foglalkozik, ennek a kórképnek a példáján igyekszik a szerző bemutatni a daganatos megbetegedésekkel kapcsolatban felmerülő finanszírozási és költséghatékonysági kérdéseket. Az alábbiakban ennek megfelelően a vastagbélrák orvosi háttere kerül áttekintésre.

#### 4.3.1. A vastagbélrák gyakorisága

Előfordulását tekintve a vastagbélrák az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés világszerte. A lakosság kor szerinti megoszlásával korrigált, 100 000 lakosra jutó esetek száma alapján (Age Standardised Rate, ASR) Európában a betegség incidenciája a második a nők esetében az emlőrák mögött, míg a férfiaknál a harmadik leggyakoribb rosszindulatú daganatos megbetegedés a prosztatatarák és a tüdőrák után. A vastagbélrák incidenciája a daganatos betegségeken belül a férfiak esetében 12 %-ról 12,3 %-ra, a nőknél pedig 14 %-ról 13,1 %-ra változott 1995 és 2006 között (Kanavos, 2008).

Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2006-ben több mint 9 000 új megbetegedést diagnosztizáltak, férfiak esetében mintegy 4 800, nők esetében pedig mintegy 4 200 beteggel. Az egyébként is rendkívül kedvezőtlen hazai epidemiológiai helyzeten belül a két nem együttes előfordulása szempontjából így a harmadik leggyakoribb daganatos megbetegedésként kell tekinteni a vastagbélrákra (Kásler, 2008). Egy 20 európai országot reprezentáló felmérés eredménye szerint Magyarországon volt a legmagasabb a megbetegedés incidenciája 2006-ban (Kanavos, 2008). Ennek értelmében Magyarországon a megbetegedések magas száma miatt kiemelkedő jelentősége van a kór klinikai onkológiai ellátásának.

#### 4.3.2. A vastagbélrák mortalitása

A vastagbél daganatos megbetegedései nem csupán nagy esetszámuk, hanem a magas halálteki szerepük miatt is komoly orvosi és társadalmi problémát jelentenek. 20 európai ország adatait tekintve 1995-ben a vastagbélrák mortalitásának aránya az összes daganatos megbetegedés 10 és 14 %-a volt a nők és férfiak esetében, amely mindkét nemnél 12,2 %-ra módosult 2006-ra (Kanavos, 2008).

A magyar halálozási mutatók kiemelkedően rossz értéket mutatnak. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) adatbázisa alapján végzett nemzetközi elemzések azt mutatják, hogy a vastagbélrák standardizált halálozási aránya az Európai Unió országai közül Magyarországon a legmagasabb. A vastagbélrák halandósága kétszer akkora hazánkban, mint az Európai Unió átlaga, és a tendencia az utóbbi évek adatai alapján továbbra sem mutat változást (Láng, 2004).

Magyarországon a szervi lokalizáció szerint az egyik leggyakoribb halálokként szerepelnek a vastagbélrák esetei. Az évente több mint ötezer elhalálozásért felelős megbetegedés a magas előfordulási gyakoriság és a kezelési költségek miatt jelentős társadalmi problémát okoz.

A vastagbélrák kezelése éppen ezért nem meglepő módon kiemelt célkitűzésként szerepel a magyar egészségpolitika meghatározó programjaiban, így a Nemzeti Rákellenes Programban is (Döbrössy, 2002).

#### 4.3.3. A vastagbélrák kórlefolyása és diagnózisa

A vastagbél rosszindulatú daganatos elváltozásai a bél belső felszínén leggyakrabban egyesével fordulnak elő. Megjelenésükben lehetnek a bél üregét gyűrűszerűen, körkörösön beszűkítő, gyakran kifeléyesedő, tömött felszínű elváltozások, illetve a bél üregébe beemelkedő, gombaszerű polipoid képződmények. Gyakran a jóindulatú bélpolipok malignus átalakulásával fejlődnek ki. A tumor növekedése során a bélfal teljes mélységét képes beszűrni, terjedésével elérheti a közeli szöveteket és áttérjedhet a környező szervekre és a hashártyára is. A nyirokrendszeren keresztül a távoli nyirokcsomókat is eléri a daganatsejtek, ezekben megtapadva nyirokcsomóáttétek képződnek. A bélrendszer véredényein keresztül pedig a daganat képes távoli szervekben, elsősorban a májban és a tüdőben is áttéteket, azaz metasztázisokat adni (Kumar, 1994).

Az előrehaladott vastagbélrákról fontos tudni, hogy jóindulatú előalakja évekkorábban már felfedezhető és megszüntethető. A megbetegedés 95 %-ban jól meghatározható rákmegelőző állapotból, a vastagbél felszínén elhelyezkedő, adenomatózus polipokból fejlődik ki. A megfelelően felépített, az átlagos kockázatú népesség számára

kialakított szűrőprogramokkal jelentősen lehet javítani az előrehaladott megbetegedések előfordulási gyakoriságán és a halálozás kockázatán.

Nagyobb eséllyel alakul ki a megbetegedés azoknál, akiknek családi anamnézisében jóindulatú polipózis, illetve vastagbélrák fordult elő. Bizonyos megbetegedések, így a Crohn-betegség, vagy a colitis ulcerosa kialakulása esetén szintén fokozódik a kockázat, csakúgy, mint az örökletes hiperpolipózis eseteiben.

A betegség hosszú ideig tünetmentes maradhat, a kialakuló szimptomák a tumor elhelyezkedésétől, méretétől és típusától függően jelentkeznek. A legtöbb vastagbeldaganat vérezik, de az általában lassú, szivárgó vérzés csak laboratóriumi vizsgálattal mutatható ki. A székletben megfigyelhető vér a legtöbb esetben a betegség előrehaladott állapotára utal. A tumor növekedésével akadályozhatja a béltartalom mozgását, az ennek következtében kialakuló székletürítési zavarok és alhasi görcsök előfordulhatnak. A daganatos megbetegedésekre általánosságban jellemző tünetek, mint a fogyás, fáradtság, a vérszegénység az áttétekkel érintett szervek funkcióvesztése következtében kialakuló panaszok a betegség előrehaladott állapotára utalnak (Bodoky, 2002).

#### 4.3.3.1. A vastagbélrák klinikai stádiumbeosztása

A vastagbélrák stádiumbeosztása megadja a betegség kiterjedését. Egy adott beteg esetében egyrészt kifejezhetővé válik, hogy a bélfal mely rétegeire terjed ki a daganat, másrészt a nyirokcsomókba és távoli szervekbe adott áttétek (metasztázisok) jelenléte is leírható. Jelenleg a legelterjedtebb rendszer az American Joint Committee on Cancer (AJCC) irányelve, amelyet másképpen TNM rendszerként is ismerünk (ld. 2. táblázat).

A TNM rendszer három fő információt foglal össze a betegség kiterjedtségével kapcsolatban:

- a T megadja, hogy a primer tumor milyen mélységig terjed a bélfal rétegeire, illetve kiterjed-e a környező szervekre
- az N jelöli a nyirokcsomó érintettségét
- az M a megbetegedés metasztatikus állapotára utal.

## 2. táblázat: A vastagbélrák TNM stádiumbeosztása

(Forrás: American Joint Committee on Cancer, 2008)

Stádium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIa	T3	N0	M0
IIb	T4	N0	M0
IIIa	T1, T2	N1	M0
IIIb	T3, T4	N1	M0
IIIc	Bármely T	N2	M0
IV	Bármely T	bármely N	M1

(Jelölések a TNM rendszer szerint:

Tis: *carcinoma in situ*, a daganat nem terjed túl a mucosa rétegen;  
T1: a daganat a submucosa rétegig terjed; T2: a daganat a muscularis propria rétegig terjed;  
T3: a daganat a muscularis propria rétegen át a subserosaig terjed, vagy ráterjed a környező szövetekre; T4: a daganat direkt ráterjed a környező szövetekre és szervekre, és/vagy perforálja a hashártyát;

N0: nincs regionális nyirokcsomó érintettség; N1: nyirokcsomó érintettség 1-3 regionális nyirokcsomóban; N2: nyirokcsomó érintettség 4, vagy annál több regionális nyirokcsomóban;  
M0: nincs távoli metasztázis; M1: távoli metasztázis)

A TNM rendszer mellett a korábban elterjedt Dukes-rendszer és az Astler-Coller féle módosítás is használatos a vastagbélrák stádiumbeosztása szempontjából. Ezeknek a megfeleltetése a 3. táblázatban bemutatottak szerint alakul.

3. táblázat: A TNM rendszer, a Dukes csoportok, illetve az Astler-Coller-féle módosítás  
(Forrás: Kásler, 2001)

AJCC/TNM	Dukes	Astler-Coller
0		
I	A	A, B1
IIA	B	B2
IIB	B	B3
IIIA	C	C1
IIIB	C	C2, C3
IIIC	C	C1, C2, C3
IV	D	D

A stádiumbeosztástól elkülönítendő, a daganat szövettani malignitására és szerkezetére utal a grade szerinti meghatározás. A grade alapján kifejezhető, hogy a tumor szövettana mennyire őrizte meg az eredeti, a bélfal felépítésére jellemző sajátosságokat. A G1-nek megfelelő, jól differenciált, a normális bél szövettanára emlékeztető állapottól a G3-ig terjedő, az abnormális felépítést mutató mikroszkópikus kép állapotáig van lehetőség a besorolásra. A klinikai gyakorlatban a jól (G1), a közepesen (G2), illetve a rosszul differenciált (G3) meghatározások használatosak (Kásler, 2001).

#### 4.3.4. A vastagbélrák prognózisa

Európán belül nagy eltérések mutatkoznak az egyes országok között a vastagbélrák túlélési mutatóit tekintve. Általánosságban megállapítható, hogy az átlagos daganatos túléléstől kedvezőbb arány jellemzi ezt a betegséget. Kanavos munkacsoportjának publikációja szerint a vastag-, és végbélrák esetében 53,7 %, míg az összes daganatos megbetegedést figyelembe véve 51,9 % az 5 éves túlélés aránya. Összehasonlításképpen, ez az arány emlőrák esetében



81,1 %, prosztatatarák esetében 77 %, a rendkívül rossz általános prognózissal jellemezhető tüdőrák esetében pedig 12,6 % (2008).

#### 4.3.5. A primer prevenció jelentősége

A vastagbélrák vonatkozásában kijelenthető, hogy a megelőzés és a szűrés együttesen eredményesebb lehet, mint az előrehaladott betegség palliatív kezelése. A primer prevencióban, azaz a betegség kialakulásában szerepet játszó tényezők kiküszöbölésében az egészségérték-tudat kialakítása és erősítése ösztársadalmi ügy. A vastagbélrák társadalmi terhének csökkentésében kiemelkedő szerepe van az egészségnevelésnek (Simon, 2007).

A vastagbélrák kialakulása és az elhízás között bizonyítottan összefüggés van. A túlsúlyos férfiak vastagbélrákkal összefüggő relatív kockázata 1,8, míg a nők esetében a kockázat 1,4 (Calle, 2003). A kalóriadús étkezés és a mozgásszegény életmód további kockázati tényező a vastagbélrák kialakulásában, bár jelenleg nem ismert, hogy a fogyás önmagában képes-e a betegség kialakulási esélyét csökkenteni.

A táplálkozás szerepe régóta ismert. Egyértelmű összefüggés mutatkozik a rostokban szegény, állati fehérjékben, zsírokban és szénhidrátban gazdag táplálkozás és a megbetegedés előfordulása között.

A vastagbélrák kemoprevenciójában nagy reményeket fűztek azokhoz a készítményekhez, amelyek rendszeres fogyasztása a megbetegedés kialakulásának kockázatát képes csökkenteni. A kemoprevenció lényege, hogy az alkalmazott készítmények hatásosak a rosszindulatú daganatok kialakulásával szemben. Általános elvárás ezekkel a készítményekkel továbbá, hogy a kemopreventív szerek jól tolerálhatók, könnyen alkalmazhatók és gazdaságosak legyenek.

Egyes elemzések szerint az étrend kalciummal és a D-vitaminnal történő kiegészítése képes mérsékelten csökkenteni a rosszindulatú vastagbélrák rákmegelőző állapotának, az adenomatózus polipoknak a kialakulását (Martinez, 1998). Hasonló megállapítás igaz a nem-steroid gyulladásgátlók alkalmazására, ugyanakkor ezek komoly szövődeményeket (pl. gyomorvérzés, szív-érrendszeri mellékhatások) képesek okozni, így használatukat rutinszerűen nem javasolják. Hasonlóképpen, nem javasolt az E-vitamin alkalmazása a vastagbélrák megelőzésére (Bjelakovic, 2006). Megfigyelték ugyanakkor, hogy a női

hormonkezelések, illetve a sztatinkészítmények alkalmazásával párhuzamosan csökkenhet a rosszindulatú vastagbélrák kialakulásának kockázata (Chlebowski, 2004).

Mindezek alapján elmondható, hogy a vastagbélrák megelőzésében nagy jelentősége van a táplálkozás minőségének és az életmódnak, ugyanakkor a megfelelő kemoprevencióra vonatkozó adatok és ismeretek jelenleg még nem egyértelműek.

#### 4.3.6. Szekunder prevenció: a szűrés szerepe és módszerei

Csakúgy, mint más daganatos megbetegedések esetében, a vastagbélrák korai felismerésében is elsősorban a rendszeres szűrővizsgálatok játszanak nagy szerepet. Különösen fontos az ellenőrzések gyakorisága a bélrendszer rosszindulatú megbetegedéseiben, mivel ezek hosszú ideig képesek tünetmentesek maradni. A vastagbélrák többnyire a már korábban meglévő adenomatózus polipból alakul ki. Éppen ezért az átlagos kockázatú, tünetmentes populáció tömeges szűrésének a célja a korai stádiumú és a rákos elfajulást megelőző adenomatózus polipok felderítése és kimutatása. A felismerést követő, korai stádiumban elvégzett beavatkozások jelentősen javítják a túlélés esélyét.

A nemzetközi ajánlások szerint a rutinszerű szűrést az 50 és 75 év közötti, átlagos kockázatú lakosság körében kell elvégezni. Az átlagos kockázat olyan személyeket jelent, akiknek saját anamnézisében nem szerepeltek a vastagbélrákra hajlamosító elváltozások és tünetek, vagy családi kórtörténetükben vastagbélrák és az azokat megelőző örökletes megbetegedések (Levin, 2008).

A székletben található okkult vérzés laboratóriumi kimutatása korai indikátora lehet a tumor jelenlétének. A módszer érzékenyebb a polipokból vagy a rákból kiinduló vérzés kimutatására, mint a rektális digitális vizsgálattal nyert minta elemzése. Ez utóbbi módszer nem csökkenti a mortalitást és a vastagbélrák eseteinek 95 %-át nem jelzi (US Preventive Services Task Force, 2002). Az évente elvégzett, az okkult vézést a székletmintából kimutató módszer ugyanakkor 16 %-kal csökkenti a vastagbélrák mortalitását. Az elemzések szerint a módszer segítségével 1176 páciens szűrésével megmenthető egy élet. Az okkult vérzés kimutatásának továbbfejlesztett változataiban a székletmintát immunkémiai módszerekkel elemzik a módszer érzékenységének javítása érdekében. Jelenleg azonban nem

állnak rendelkezésre azok az adatok, amelyek igazolnák ezeknek a módszereknek a mortalitás csökkentésre kifejtett hatását.

További lehetőséget ad a székletminta DNS-vizsgálata. Ennek a módszernek az adja az alapját, hogy a polipok rosszindulatú rákká történő átalakulása genetikai változással jár. A megváltozott DNS szekvenciák kimutatása érzékenyebb vizsgálómódszert eredményez (Hewitson, 2007).

Az okkult vérzés kimutatásának eseteiben további vizsgálatokra van szükség, elsősorban képalkotó diagnosztikai módszerekre. Jelenleg a száloptikás vastagbéltükrözés tekinthető elfogadott módszernek, amelynek segítségével a bélfalon megfigyelhető elváltozások pontos lokalizációja és kiterjedtsége is meghatározható. Az endoszkóp technikával szövettani minta is nyerhető, illetve a diagnosztikus célú beavatkozások mellett kisebb daganatok is eltávolíthatók. A kettős kontrasztos irrigoszkópia és a CT kolonográfia további módszerek a vastagbélrák és annak megelőző kórállapotainak felderítésére.

A vastag-és végbéldaganatok az esetek mintegy háromnegyed részében a végbélben és a vastagbélnek a végbélhez közvetlenül kapcsolódó szakaszában (szigmabél) helyezkednek el, így a száloptikás szigmoidoszkóppal jól felismerhetők. Az öt évente elvégzett szigmoidoszkópia mintegy 60 %-kal képes csökkenteni a vastagbélrák halálozási arányát (Selby, 1992).

A nagyobb bélterületet átvizsgáló kolonoszkópia tekinthető ugyanakkor a legpontosabb eredményt adó módszernek. Egy vizsgálat szerint az okkult vér vizsgálata és a szigmoidoszkópia együttes alkalmazása a kolonoszkópiával felismert daganatok közel egynegyedét nem mutatta ki (Lieberman, 2001). A kolonoszkópia ugyanakkor költségesebb a szigmoidoszkópiához képest és nagyobb a súlyos szövödmények kialakulásának kockázata. A kolonoszkópia a vastagbélrák mortalitását akár 90 %-kal is képes csökkenteni (Whitlock, 2008).

A kettős kontrasztos irrigoszkópia során báriumfeltöltéssel mutatják ki a bél falán elhelyezkedő elváltozásokat. A módszer érzékenysége és fajlagossága nem éri el a száloptikás technikák eredményeit, így ennek a módszernek az alkalmazását szűrésre nem javasolják.

A CT kolonográfia, vagy virtuális kolonoszkópia során spirál CT készít rétegfelvételeket az előzetesen megfelelően előkészített bélszakaszokról. Ezzel a módszerrel csökken az

invazivitás, de ha kiegészítő kolonoszkópiára is szükség van, akkor a betegek terhelése és a felmerülő költségek nagysága jelentősen nő.

#### 4.3.6.1. Szűrési stratégiák

A lakossági szűrőprogramokkal szembeni általános elvárás, hogy az megfeleljen az adott népesség nagyságának, a lakosság egészségügyi ismereteinek, valamint az egészségügy infrastruktúrájának és a finanszírozás rendszerének. Az alkalmazott módszerek lehetőség szerint egyszerűnek és alacsony költségűnek kell lennie. A szűréseknél ugyanakkor a kívánt hatékonyság eléréséhez megfelelő részvételi arány szükséges, amely a vastagbélrák esetében 60-70 %-ot jelent. A lakosság mobilizálhatóságának feltétele ugyanakkor, hogy a beavatkozás jelentette megterhelés elfogadható legyen. Mindezen szempontok jelentősen befolyásolják a szűrés hatékonyságát és a költségek nagyságát.

Az 50 év feletti, átlagos kockázatú népesség esetében egy-, vagy kétlépcsős szűrési stratégia létezik. Az egylépcsős szűrés esetén kolonoszkópiát végeznek, szükség szerint kiegészítve a polipok eltávolításával. A kolonoszkópia negatív eredménye esetén a szűrt személynél 10 év múlva ajánlott megismételni a vizsgálatot.

A kétlépcsős szűrés esetén a székletminta okkult vér kimutatása történik, majd ennek pozitivitása esetén kell kolonoszkópiát végezni.

Az International Colorectal Cancer Screening Network 2004-ben készített tanulmánya 35 szűrőprogramot elemzett. Ezekből mindössze négy volt nemzeti program, amelyből egy (Lengyelország) volt egylépcsős, míg három (Csehország, Izrael, Japán) volt kétlépcsős szűrés.

Magyarországon a Nemzeti Népegészségügyi Program részeként 2001-ben a 45-65 éves korosztály vastagbél-daganatos mortalitásának 10 %-os csökkentését tűzték ki célul. A 2004-ben megtervezett kísérleti programban kétlépcsős stratégia szerint történtek szűrések. 2006-ban 110 ezer fő behívása történt, a részvételi hajlandóság 32 % volt. A lakosság teljes szűrése jelenleg még nem megoldott (Boncz, 2004).

#### 4.3.6.2. A szűrés költségei és költséghatékonysága

A daganatos megbetegedések egészségügyi és társadalmi terhét a primer prevenció és a hatékony szűrőprogramok jelentősen képesek lennének csökkenteni. Ha a szűrések költségeit és hatékonyságát vizsgáljuk, azt tapasztaljuk, hogy egészség-gazdaságtani szempontból előnyösebb ezeknek az eszközöknek az alkalmazása a már kialakult betegségek palliatív kezeléséhez képest. A daganatos betegségekre fordított források elosztásánál éppen ezért célszerű lenne elvégezni azokat a haszonáldozat-költség elemzéseket, amelyek megmutatnák, hogy a kezelések költségéből milyen szűrőprogramok finanszírozása valósulhatna meg. (Dézsy, 2006).

A vastagbélrák szűrése költséghatékonynak bizonyult a különböző elemzések szerint (Boncz, 2004). Általánosságban elmondható, hogy az eljárások eltérő költségigénye ellenére valamennyi módszer segítségével az általánosan elterjedt költséghatékonysági küszöbérték alatt marad az egy megmentett életévre számított költség mértéke. Az Egyesült Államokban becslések szerint a populáció szintű szűrés segítségével évente 18 000 beteg életét lehetne megmenteni (Maciosek, 2006).

A vastagbélrák szűrésével kapcsolatban a székletminta vérvizsgálatára és a szálóptikás módszerekre ismertek költséghatékonysági elemzések.

A székletminta okkult vérvizsgálatának módszere költséghatékonynak tekinthető a hazai klinikai gyakorlat és a finanszírozási szempontok alapján. A 10 éves szűrési program hatásaival számoló modell segítségével megállapítást nyert, hogy a 45-65 év közötti korosztály számára jelentős egészségnyereséget hozhat a szűrés. A kutatómódszer segítségével 10 % mortalitáscsökkenéssel, nettó jelenértéken számítva 515 élet menthető meg. Ugyanez az egészségnyereség 20 % mortalitáscsökkenésnél már 1050 életet jelenthet. A vastagbélrák miatt elveszített életévekre vonatkozó adatok segítségével meghatározható a szűréssel megnyerhető életévek nagysága, így az okkult vérvizsgálat, mint szűrőmódszer esetén az életvnyereség költsége. Fontos megjegyezni, hogy ez a paraméter nem azonos az életvnyereség növekményi költségével. Az életvnyereség költsége jelen esetben a szűrés költségét jelenti, míg az életvnyereség növekményi költsége az összehasonlított alternatívák közötti költségtöbbletet mutatja (Gulácsi, 2005). A Boncz és munkatársai által végzett tanulmány szerint az egy év megmentésének költsége 0,3 és 1,25 millió forint közötti értéket

mutatott a vizsgált időszakban. Annak ellenére, hogy ez a tanulmány nem tárgyalta az invazív szálóptikás módszereket, a 10 éves trendet vizsgáló modell segítségével kimutatható a szűrés hazai gyakorlatának szükségessége és annak egészség-gazdaságtani előnye (Boncz, 2004).

Az irodalmi adatok szerint az invazív, szálóptikás képalkotó eljárások mindegyike költséghatékonyak tekinthető, a szűrés költségei alacsonyabbak az előrehaladott vastagbélrák onkológiai kezeléséhez képest. Az ötévente elvégzett szigmoidoszkópia a megnyert életévek költséghatékonyasága tekintetében kedvezőbb, mint a 10 évente végzett szigmoidoszkópia, mivel a gyakrabban elvégzett módszer mortalitáscsökkenése 30 %-kal kedvezőbb (Frazier 2000).

A kolonoszkópia is költségmegtakarító beavatkozásnak számít, mivel a módszer segítségével megtalált és a polipektómia során eltávolított elváltozások jelentősen csökkentik a vastagbélrák populáció szintű mortalitását. A kolonoszkópia alacsonyabb költsége miatt egyben kedvezőbb a CT kolonográfiától, ráadásul az invazív beavatkozás során az adenomák eltávolítása által csökken a vastagbélrákból adódó halálozási arány. A szigmoidoszkópia vizsgálat költsége ugyanakkor önmagában alacsonyabb, mint a kolonoszkópiáé, ráadásul a súlyos szövődmények előfordulása is ritkább a szigmoidoszkópia esetében, így a járulékos költségek is alacsonyabbak. Ennek ellenére a kolonoszkópia előnyösebbnek tekinthető, mivel nagyobb területet képes átvizsgálni. Ebből adódóan a populációsztintű szűrések eseteiben a kolonoszkópia javasolt a szigmoidoszkópiával szemben.

A kettős kontrasztos irrigoszkópia és a kolonoszkópia együttes alkalmazásának költséghatékonyaságára jelenleg nem állnak rendelkezésre adatok.

#### 4.3.7. Tercier prevenció: kezelési lehetőségek

A vastagbélrák elsődleges kezelési lehetősége a sebészeti beavatkozás, az érintett bélszakasz és a környező nyirokcsomók eltávolítása. A betegség metasztatikus eseteiben, ha az áttétek sebészi eltávolítására is lehetőség van (elsősorban a máj eseteiben), a műtéti beavatkozás hozzájárulhat az életkilátások javulásához. A végbél daganatainak kezelésében ettől eltérő módon ugyanakkor a sugárterápiának, illetve az ezt kiegészítő kemoterápiának van nagy jelentősége a sebészeti ellátás mellett.

A kemoterápia alkalmazásának célja a vastagbélrák kezelésében a tumor sejtjeinek elpusztítása, ezáltal pedig a daganat méretének és kiterjedésének a lecsökkentése.

A műtéti beavatkozások előtt alkalmazott neoadjuváns kemoterápia célja a tumor méretének megkisebbitése, amely által a sebészi beavatkozás hatékonyságának javítása a cél. Ilyen kezelést alkalmazhatnak például az áttétek eltávolítását megelőzően is.

A műtétet követő adjuváns kemoterápia célja a primer daganatból származó mikroszkópikus tumorszövetek elpusztítása, a távoli áttétek és a betegség lokális kiújulási esélyének csökkentése. Adjuváns kezelést nagyobb tumorméret (T3-T4), illetve nyirokcsomó metasztázisok esetén alkalmaznak jó eredménnyel.

A palliatív kemoterápia a vastagbélrák metasztatikus eseteiben általánosan alkalmazott kezelési lehetőség, amelynek célja a daganat okozta tünetek enyhítése és a betegségmentes, valamint a teljes túlélési idő meghosszabbítása.

Az elmúlt tíz év során közölt eredmények bebizonyították, hogy az új kemoterápiás készítmények alkalmazásával szignifikánsan jobb eredmény érhető el a túlélésben. A korábban alkalmazott, alapvetően 5-fluorouracilt (5-FU) tartalmazó protokollokkal szemben elsősorban a biológiai válaszmódosítók alkalmazása jelent áttörést.

A vastagbélrák kezelésében-hasonlóan más rosszindulatú tumoros megbetegedésekhez-nagy szerepet kap a kiegészítő, szupportív ellátás. A kemoterápia mellékhatásainak (pl. hányinger, hányás), valamint a kialakuló vérszegénységnek a kezelése, a megfelelő speciális táplálkozás biztosításával együtt tud hozzájárulni a betegek életminőségének javulásához (Láng, 2006).

#### **4.4. A vastagbélrák kemoterápiájának bemutatása**

A disszertáció a daganatos megbetegedések speciális egészség-gazdaságtani vonatkozásait a vastagbélrák kemoterápiás kezelési lehetőségének példáján keresztül mutatja be. Mint minden egészség-gazdaságtani elemzés esetén, ebben a dolgozatban is elsőként a vizsgált területen alkalmazható technológiák klinikai szempontjainak az ismertetése történik meg. Ennek során a szerző bemutatja a kemoterápiás kezelések hatóanyagait, majd szisztematikus irodalomelemzés segítségével vizsgálja az egyes gyógyszerek hatásosságát és a klinikai gyakorlatban betöltött szerepüket.

A metasztatikus vastagbélrák kezelésének legújabb képviselői az ún. biológiai válaszmódosítók. Jelenleg két ilyen készítmény is használatos a vastagbélrák első vonalbeli kezelésében: a bevacizumab és a cetuximab. Ezeknek közös jellegzetességük, hogy a biológiai jelátvitel megváltoztatásával fejtik ki tumorelles hatást. Más készítmények intravénásan alkalmazható citotoxikus hatóanyagot tartalmaznak, ilyen az oxaliplatin, az irinotecan és a raltitrexed. Az első két készítmény az 5-fluorouraciltól jelentősen eltérő hatásmechanizmussal rendelkezik, a raltitrexed viszont hasonló enzimeken keresztül fejt ki hatást, mint az 5-fluorouracil. Közös tulajdonságuk, hogy a legtöbb kemoterápiás készítményhez hasonlóan intravénás úton juttatják őket a szervezetbe. A harmadik csoportba a capecitabine és az uracil+tegafur hatóanyagú készítmény (UFT) tartozik, amelyek a hagyományos 5-fluorouracil szájon át szedhető formáit jelentik.

#### 4.4.1. Biológiai válaszmódosítók

A bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) rekombináns, humanizált monoklonális antitest, amely a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF) receptorához képes kapcsolódni a tumorsejtek felszínén, blokkolva ezáltal a tumoros érképzést. A gyógyszer a daganatos szöveteket behálózó vérerek kialakulását gátolja. A bevacizumab hatására visszafejlődnek azok a tápanyagot szállító véredények, amelyek a daganatszövet fennmaradását biztosítják. A bevacizumab volt az első törzskönyvezett monoklonális antitest a vastagbélrák terápiájában (Kabbinar, 2003).

A cetuximab (Erbix<sup>®</sup>) a daganatsejtek biológiai jelátvitelén keresztül fejt ki hatást. A tumor növekedését alapvetően befolyásoló epidermális növekedési faktor receptorához (EGFR) képes specifikusan, nagy affinitással kötődni. A monoklonális antitest a daganatsejt külső felszínén elhelyezkedő receptorhoz kapcsolódva képes a tumornövekedés biológiai jelátvitelét szétválasztani, a sejten belüli tirozin-kináz foszforilációjának megakadályozása által. A vastagbélrákban kemoterápiás hatóanyagok kombinációjával hatékony daganatellenes kezelést jelent (Chung, 2005).

Mivel a cetuximab hatását az EGF-receptoron (EGFR) keresztül fejt ki, a készítmény alkalmazásához az EGFR megjelenése a daganatsejtek felszínén meghatározza a klinikai eredményt. Az EGFR kimutatására az immunhisztokémiai módszer mellett a K-ras gén



mutációjának a meghatározása az elfogadott jelenleg. A K-ras gén mutációja kizárja az EGFR jelenlétét, így a genetikai módszerrel kiszűrhető azoknak a betegeknek a csoportja, akiknek a kezelésében a cetuximabtól nem várható klinikai előny. A cetuximab hatásának ezért prediktív tényezője a K-ras gén, meghatározása pedig része a gyógyszer alkalmazására vonatkozó szakmai irányelveknek.

#### 4.4.2. Intravénás citotoxikus készítmények

A vastagbélrák kezelésének alapját évtizedek óta az 5-fluorouracil (5-FU) jelenti. A timidilát szintetáz enzim gátlásán keresztül fejt ki a hatását, a timidin így nem képes a DNS spirálba beépülni. Az 5-fluorouracil hatását a leukovorin (LV) hozzáadásával lehet fokozni, ennek megfelelően leggyakrabban az 5-FU és a LV együttesen szerepel a különböző kemoterápiás kombinációkban.

Az irinotecan-hidroklorid (irinotecan) a sejtosztódásban meghatározó lépésnek számító DNS replikációt akadályozza meg a topoizoméráz I. enzim gátlásával. A molekula számos klinikai vizsgálatban bizonyította antitumorális hatását, így a vastagbélrák kezelésében is. Az irinotecan önmagában alkalmazva is igazolta hatékony daganatellenes aktivitását a vastagbélrák első és második kezelési vonalában egyaránt (Saltz, 2000).

Az 5-fluorouracil (5-FU) és leukovorin (LV) protokollok és az irinotecan együttes hatásának megállapítása céljából az 1990-es években indultak vizsgálatok. Ugyanebben az időszakban az irinotecan mellett az oxaliplatin megjelenése jelentett új lehetőséget a vastagbélrák kezelésében. A korábban kifejlesztett platinaszármazékok, a cisplatin és carboplatin rezisztenciája esetén az oxaliplatin in vitro kísérletekben hatásosnak bizonyult. Az oxaliplatin egy diamino-ciklohexán-platina származék, keresztkötések kialakításával képes gátolni a DNS replikációt és transzkripciót. Az 5-FU+LV kombinációval szinergista hatást mutat. A további vizsgálatok igazolták klinikai körülmények között a készítmény aktivitását az előrehaladott vastagbélrák eseteiben (De Gramont, 2000).

A raltitrexed egy timidilát-szintetáz (TS) inhibitor. A vastagbélrák kezelésében hosszú ideig standardnak számító 5-fluorouracil szintén a TS gátlásán keresztül fejt ki hatását, nem-specifikusan befolyásolva az RNS és a DNS szintézist. A raltitrexed direkt TS gátló hatása

olyan esetekben is hatásosnak mutatkozott a vizsgálatok során, amikor az 5-FU kezelésekre a daganat rezisztenciát mutatott (Comella, 2000).

#### 4.4.3. Per os készítmények

A capecitabine (Xeloda®) nagy előnye, hogy célzott daganatsejt-pusztítást tud okozni. A szájon át szedhető készítmény a bélfalon átalakulás nélkül szívódik fel, majd a májban kezdi meg aktivációját. A capecitabine molekula több enzim hatására alakul át a citosztatikusan aktív 5-fluorouracil előanyagává. A végső aktiválódáshoz szükséges speciális enzim, a timidin-foszforiláz (TP) jellegzetes tulajdonsága, hogy lényegesen nagyobb koncentrációban van jelen a tumoros sejtekben, mint a normál szövetben. Ennek köszönhetően a végső enzimátikus átalakulás nagyobb mennyiségben fog citosztatikusan aktív 5-FU-t létrehozni a daganatsejtekben, mint az egészséges szövetekben. A daganatellenes kemoterápiás hatás így a tumorsejtekre fókuszálódik, a normál szöveteket megkímélve pedig kevesebb mellékhatással lehet számolni. A capecitabine alkalmazásának innovatív jellege tehát abban rejlik, hogy sikerült célzottan, közvetlenül a daganatos sejtre fókuszálni a kemoterápiás hatást, emelve ezáltal a klinikai hatásosságot és csökkentve a szisztémás mellékhatásokat (Miwa, 1998).

Az UFT-ként ismert készítmény a tegafur és az uracil hatóanyagok 1:4 arányú kombinációját tartalmazza. A bélfalon történő felszívódást követően a máj a tegafurt citotoxikusan aktív 5-fluorouracillá alakítja át, amelyet az uracil jelenléte képes stabilizálni és a bontó enzimek hatásától megvédeni. A leukovorin tablettával történő kombináció teljes mértékben per os gyógyszeralkalmazást tesz lehetővé. Az UFT esetében így az 5-fluorouracil és a leukovorin elnyújtott infúziós kezelés farmakokinetikájához hasonlóan alakul a citotoxikus anyagok plazmakoncentrációja (Casado, 2008).

#### 4.5. A vastagbélrák kemoterápia szisztematikus irodalomkutatása

A vastagbélrák kemoterápiás kezelésében jelentős fejlődés tapasztalható, az elmúlt tíz évben a korábbi standard 5-FU kezelésekhöz képest hatékonyabb, új hatásmechanizmussal rendelkező gyógyszerek jelentek meg. A szisztematikus irodalomkutatás és elemzés célja a

metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében használatos gyógyszeres terápiák hatásosságára vonatkozó evidenciák összefoglalása.

A vastagbélrák kezelésében használható készítmények hatásossági eredményei a randomizált, kontrollált, fázis III. vizsgálatokból származnak. Az irodalomkutatás az 1999. január 1. és 2009. április 31. közötti időszakot vizsgálta. A keresés során a randomizált, kontrollált vizsgálatok azonosításának szenzitív módszerével a szerző áttekinti a MEDLINE (PubMed) adatbázist. Az irodalomkutatás a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében használatos daganatellenes hatóanyagokat vizsgálta. Az elemzésbe a randomizált, kontrollált, fázis III. vizsgálatok angol nyelven született publikációi kerültek bevonásra.

A vizsgálatok megkeresésére használt keresési stratégia a MEDLINE adatbázisban a 4. mellékletben szereplő pontos kereső kifejezések használatával történt. A randomizált, fázis III. klinikai vizsgálatok mellett a klinikai irányelvekre vonatkozó összefoglaló közlemények is bekerültek a kutatásba.

Az irodalomkutatás során a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiájában használt daganatellenes kezelések hatásossága került elemzésre. Ebben a betegségben az 5. mellékletben bemutatott készítmények alkalmazása jelent terápiás választási lehetőséget. Az irodalomkutatásba ezek, a vastagbélrák kezelésében használatos hatóanyagok kerültek be.

#### 4.5.1. Az irodalomkutatás eredménye

Az elvégzett keresés 93 találatot eredményezett (ld. 6. melléklet), amelyekből 30 klinikai vizsgálat felelt meg a további kutatási munka feltételeinek.

Az irodalomkutatás során azonosított publikációk közül nem kerültek be a későbbi elemzésbe:

- az I. vagy II. fázisú vizsgálatok,
- interim elemzések, vagy előzetes eredményekről szóló közlemények,
- szerkesztői levelek,
- magas halálozás miatt a tervezettnél hamarabb leállított vizsgálatok,
- nem angol nyelven közölt publikációk.

A keresett indikációra vonatkozó randomizált, kontrollált, III. fázisú klinikai vizsgálatok teljes listáját a 7. melléklet mutatja be. A klinikai hatásosság keresési eredményeinek válogatási módszerét az 5. ábrán foglalja össze a szerző.

A randomizált klinikai vizsgálatok eredményei a kutatás későbbi fázisában szűkítésre kerültek. Így a klinikai vizsgálatok végső értékelésébe nem kerültek be azoknak a kezelési lehetőségeknek az adatai, amelyek Magyarországon törzskönyvezéssel nem rendelkező hatóanyagot tartalmaztak, illetve nem szerepelnek a „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák” Kézikönyvben, a 2010. január 1-i értékeléskor.



5. ábra: Az irodalomkutatás módszere (Forrás: saját ábra)

A kutatás módszere alkalmas ugyanakkor a már feldolgozott klinikai vizsgálatok eredményeinek hasznosítására a későbbiekben, amikor a törzskönyvezés, illetve a finanszírozási rendszerbe való befogadás megtörténik az érintett protokollok esetében.

Az elemzésbe bekerült vizsgálatok eseteiben a következő adatok összesítésére került sor: a vizsgálati centrumok és az egyes kezelési karokban a beválogatott betegek száma, az összehasonlított kezelési sémák megnevezése, valamint az elsődleges és másodlagos végpontok szerint a hatásossági eredmények.

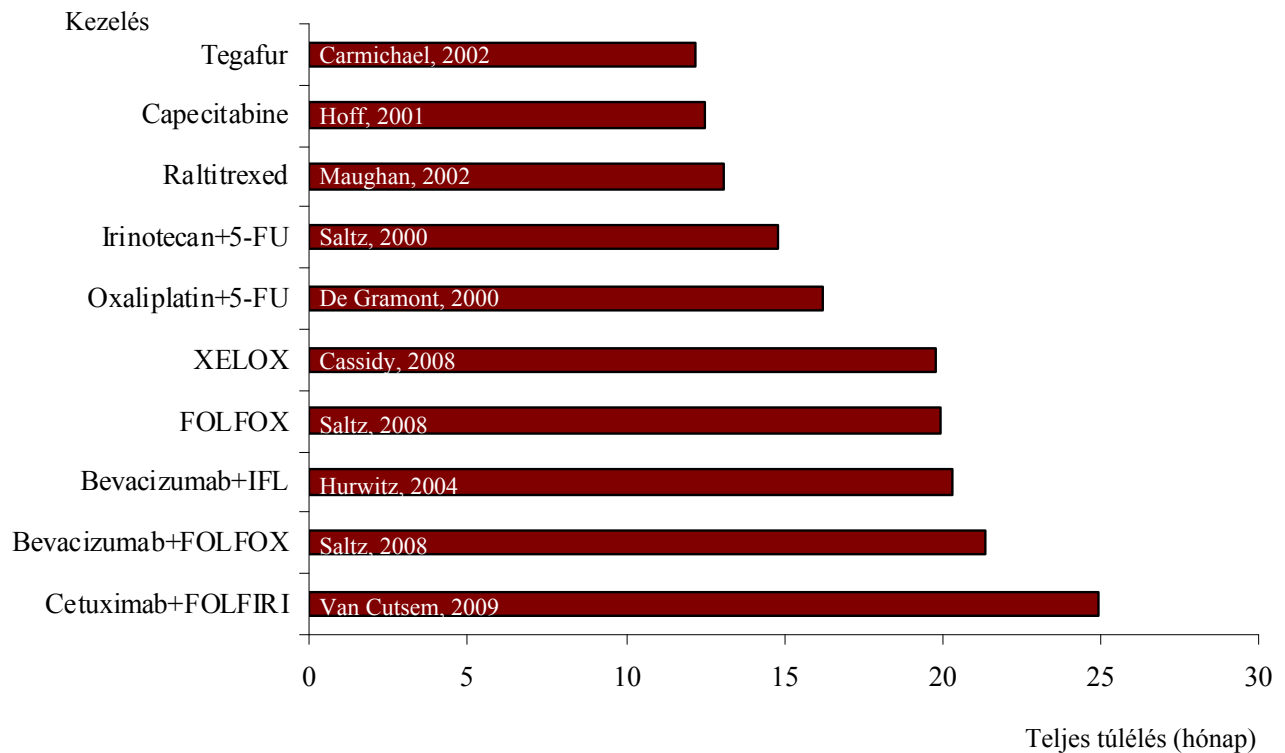
Az irodalomkutatás során kizárólag a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében vezetett, randomizált, multicentrikus, III. fázisú klinikai vizsgálatok hatásossági eredményei kerültek feldolgozásra. A vizsgálatokban szereplő betegek létszámát a 8. melléklet mutatja be. A 9. mellékletben a klinikai vizsgálatok eredményei találhatóak meg, ebben az egyes vizsgálatok fő megállapításai és az értékelési szempontok összefoglaló táblázatai a hatóanyagok szerint, a vizsgálatok publikációjának megjelenési sorrendjében kerültek felsorolásra.

#### 4.5.2. Az irodalomkutatás eredményeinek értékelése

Az irodalom szisztematikus áttekintésével a különböző hatóanyagok klinikai hatásosságára vonatkozó evidenciák összesítése történt meg. Az ezekből származó értékek a primer kutatás bemenő paramétereit adják az egyes protokollok hatékonyságának modellezésében.

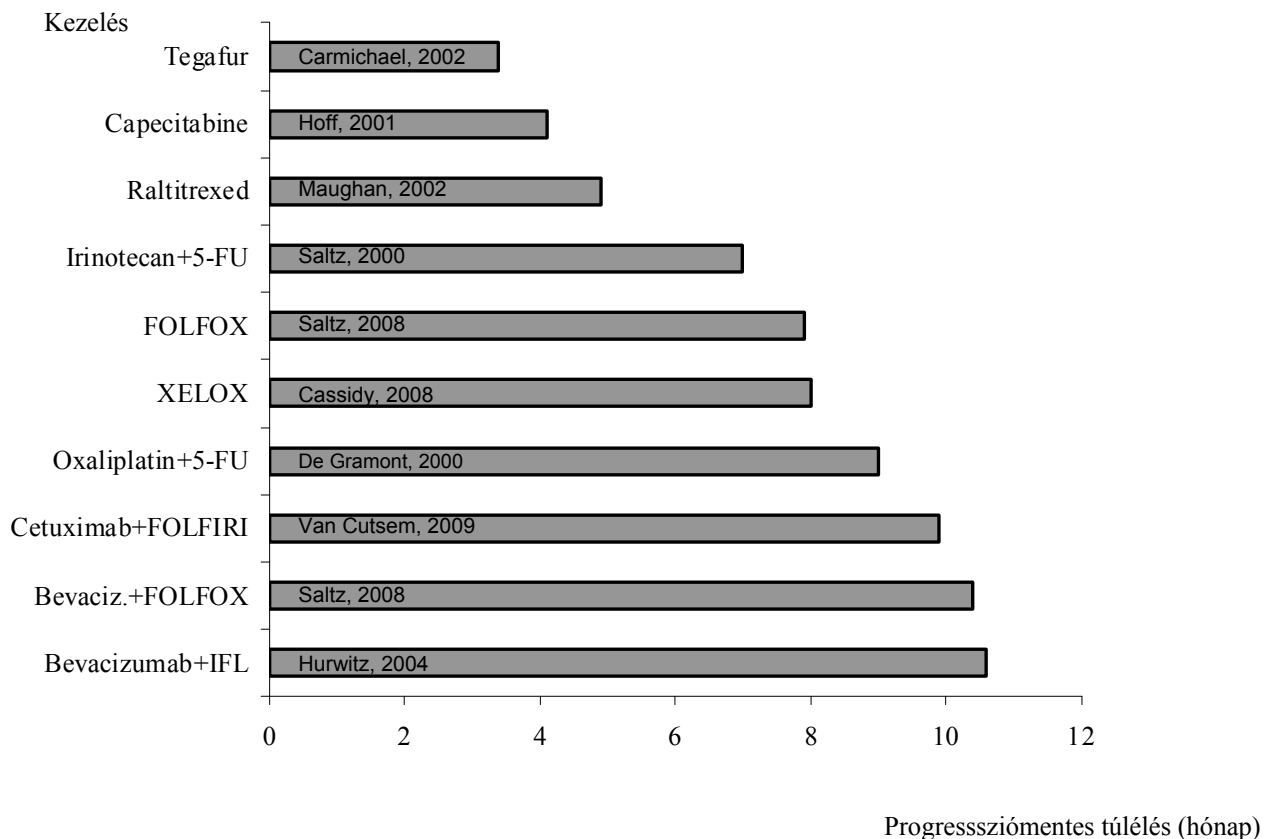
Az irodalomkutatás során megállapítható volt, a vizsgálatokban szereplő komparátor protokollok eltérőek voltak. Az 5-FU+LV alkalmazása is több, egymástól különböző adagolási séma szerint történt.

A teljes túlélés medián értékét valamennyi vizsgálatban megadták. Az irodalomkutatás azt mutatja, hogy a vastagbélrák kezelésében az elmúlt évtizedben jelentős előrelépés tapasztalható a várható túlélési idő szempontjából (ld. 6. ábra). A klinikai vizsgálatok eredményei alapján jelenleg a bevacizumab és a cetuximab tartalmú kemoterápiás protokollokkal lehet a leghosszabb medián túlélési időt elérni ebben a betegségben: a diagnózis felállításától számítva a betegek akár két éves túlélési időre is számíthatnak.



6. ábra: A teljes túlélés a különböző protokollok esetében  
(Forrás: a diagramon szereplő hivatkozások szerint)

A progressziómentes túlélés medián értéke szintén szerepelt valamennyi, az irodalomkutatásban értékelt vizsgálatban. Hasonlóan a túlélési időhöz, ennek a klinikai paraméternek az esetében is elmondható, hogy a bevacizumab és a cetuximab alkalmazása jelentősen képes a medián progressziómentes idő megnövelésére a hagyományos kemoterápiákhoz képest (ld. 7. ábra).



7. ábra: A progressziómentes túlélés a különböző protokollok esetében  
(Forrás: a diagramon szereplő hivatkozások szerint)

#### 4.5.3. A metasztatikus vastagbélrák kemoterápiás kezelésének meta-analízise és szakmai irányelvei

A szerző a randomizált klinikai vizsgálatokon túl áttekinti a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiájának meta-analízisét és a terület szakmai irányelveit.

Az irodalomból ismert meta-analízisek közül Golfínopoulos és munkatársainak munkájából átfogó kép nyerhető a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésének lehetőségeiről (2007). Az 1967 és 2007 közötti időszakban 137 különböző kemoterápiás protokoll hatásosságát összesen 242 klinikai vizsgálat elemezte. Ebből 37 vizsgálatnak az

eredményei kerültek be a meta-analízisbe, amelyben az elhalálozásnak és a betegség progressziójának kockázatára vonatkozó adatokat határozták meg.

A meta-analízis eredményéből kiderül, hogy a halálozás kockázata legnagyobb mértékben csökkenthető a bevacizumab és irinotecan+5-FU+LV, valamint a bevacizumab és oxaliplatin+5-FU+LV, valamint az oxaliplatin vagy az irinotecan együttes kombinációs alkalmazásával. Az elemzés a betegség progressziójának csökkentésében ugyancsak a bevacizumabbal adott irinotecan vagy oxaliplatin, valamint az oxaliplatin és irinotecan, illetve a cetuximab és az irinotecan kombinációkat emeli ki. A meta-analízis szintén megemlíti a monoterápiában adott bevacizumab, oxaliplatin és irinotecan kiemelkedő hatékonyságát is (Golfopoulos, 2007).

#### 4.5.3.1. A Cancer Care Ontario (CCO) ajánlása

Az ajánlás a rendelkezésre álló randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján tesz javaslatot a bevacizumab felhasználására a metasztatikus vastagbélrák kezelésében. Az evidenciák alapján a bevacizumab alkalmazása szignifikáns előnyt mutatott azokban az esetekben, amikor a bevacizumabot hozzáadták az 5-fluorouracil vagy capecitabine alapú, irinotecan, vagy oxaliplatin tartalmazó protokollokhoz. Az eredmények az irinotecan (IFL) és az oxaliplatin (FOLFOX), valamint a capecitabine és az oxaliplatin (XELOX) első vonalbeli alkalmazásakor valamennyi vizsgálat szerint jobb klinikai hatást mutattak a bevacizumab hozzáadásakor. Az ajánlás megállapítja, hogy bármely 5-fluorouracil alapú kemoterápia hatásossága fokozható a bevacizumab hozzáadásával, ennek megfelelően a túlélés növelésének érdekében a bevacizumab alkalmazása javasolt ezekben az esetekben.

Ugyancsak az ismert klinikai vizsgálatok alapján az ajánlás meghatározza a betegeknek azon csoportját, akiknél a szövődmények kialakulásának magas kockázata miatt nem javasolt a bevacizumab alkalmazása. Általában a vérzéssel kapcsolatos komplikációk megelőzését célozza meg a kontrollálhatatlan magas vérnyomással, a súlyos érrelmeszesedéssel, a friss traumás kórtörténettel járó esetek kizárása. A daganatos betegségnek a központi idegrendszeri kiterjedése ugyancsak a bevacizumab kontraindikációját jelenti.

Összességében tehát ez az ajánlás általános megfogalmazásokat tesz a bevacizumab használatára a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében, a betegek általános



kórállapotának megfelelően. A kezeléssel kapcsolatos költségekről és a kezelendő betegek számáról az ajánlás nem nyilatkozik. (Cancer Care Ontario, 2008).

#### 4.5.3.2. Szakmai irányelvek az Európai Unióban

Az Európai Unió országában érvényben lévő szakmai irányelvek a klinikai vizsgálatok eredményeinek megfelelően pontos ajánlásokat fogalmaznak meg a metasztatikus vastagbélrák kezelésére vonatkozóan. Az új evidenciák megjelenése miatt ezeket az irányelveket rendszeresen, bár országonként eltérő gyakorisággal frissítik. Az ajánlások a betegség komplex kezelését határozzák meg, így a sebészi beavatkozások, az adjuváns és palliatív kemoterápia és a sugárterápia indikációjának szempontjait. A daganatellenes gyógyszeres kezelésekre vonatkozóan azonban csak kevés ország fogalmaz meg pontos útmutatót.

Egy 2008-ban közzétett, 20 európai országában végzett összefoglaló felmérés szerint megállapítható, hogy a szakmai ajánlások alapján az 5-FU+LV alapú kombinációk jelentik a kezelések alapját a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében. Az oxaliplatin és az irinotecan kiegészítésével a FOLFOX és FOLFIRI kezelések adják a terápiás beavatkozások gerincét. Ugyanakkor egyik országban használatos irányelv sem fogalmaz meg preferenciát a különböző protokollok között, így az ajánlott kombinációk egyaránt elfogadottnak és ajánlottak tekintendők a metasztatikus vastagbélrák kezelésében.

A biológiai válaszmódosítókkal kapcsolatban nincs egyértelmű ajánlás az Európai Unió országában. Az ESMO (European Society for Medical Oncology) a bevacizumab esetében kijelenti, hogy a készítmény képes meghosszabbítani a teljes és a progressziómentes túlélést a betegség első vonalbeli kezelésében. Hollandiában és Franciaországban elfogadott a bevacizumab alkalmazása első választandó kezelésként, míg az Egyesült Királyság elutasítja a készítmény terápiás felhasználását. A cetuximab viszont egyik ország szakmai irányelvében sem szerepel az első választandó terápiás lehetőségek között. A készítményt csupán néhány országban, így Franciaországban, Németországban és az Egyesült Királyságban javasolják a második vonalbeli alkalmazásában (Kanavos, 2008).

Az „Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland” korábbi, 2007-es irányelvében a metasztatikus vastagbélrákos betegek kezelésének kemoterápiájára a

fluoropirimidin alapú kombinációkat javasolja. Az ajánlás az 5-FU kezelést önmagában, illetve oxaliplatin vagy irinotecan kombinációjaként határozza meg a betegség első választandó kezeléseként. Már ez az anyag is említi ugyanakkor a biológiai terápiák lehetőségét, így a cetuximabot és a bevacizumabot is. A 2007-es ajánlás hozzáteszi, hogy a két biológiai kezelés első választandó szerként való alkalmazása a National Institute for Clinical Excellence (NICE) költséghatékonysági elemzésétől függ.

A NICE jelenleg is érvényben lévő ajánlása szerint a bevacizumab nem ajánlott a metasztatikus vastagrákban szenvedő betegeknek, még irinotecannal való kombináció esetén sem. Hasonlóképpen, a cetuximab irinotecannal való kombinációja nem ajánlott azoknak a betegeknek, akik áttétes betegségükre korábbi irinotecan tartalmú kezelést kaptak. Fontos megjegyezni azonban, hogy a NICE elsősorban a magas költségek miatt nem javasolja ezeket a készítményeket. Az indoklásban a NICE megállapítja, hogy a 30.000 fontos költséghatékonysági küszöböt figyelembe véve a bevacizumab és a cetuximab nem költséghatékony.

#### 4.5.3.3. A National Comprehensive Cancer Network irányelve

A National Comprehensive Cancer Network a metasztatikus vastagbélrákban szenvedő betegek komplex klinikai kezelésére, ezen belül pedig az első választandó kemoterápiás kezelésére tesz ajánlást (2008). A betegeket két csoportra osztja az intenzív kemoterápia tolerálása szempontjából. A jó általános állapotú betegek részére bevacizumab és 5-FU+LV kombinációját javasolja, további irinotecan vagy oxaliplatin bővítéssel. Azoknak a betegeknek, akik rosszabb általános állapotuk miatt nem képesek tolerálni az intenzív kemoterápia mellékhatásait, a bevacizumab és a capecitabine, vagy a bevacizumab és az elnyújtott infúziós 5-FU+LV kezelés ajánlott.

A 2008. novemberében közzétett módosítás jelentős változást foglal magában. A NCCN bejelentette, hogy a kezelések előtt ajánlja a K-ras gén státuszának vizsgálatát. A változtatás indoklása szerint a közelmúlt klinikai eredményei megmutatták, hogy a K-ras gén jelentős prediktív faktora bizonyos kemoterápiás kezeléseknél, így az EGFR ellenes cetuximab és panitumomab hatóanyagú készítményeknek. A módosított ajánlás egyben kiköti, hogy ezek a

EGFR ellenes hatóanyagok csak az előzetes K-ras státusz meghatározását követően adhatók a betegek számára (NCCN, 2008).

#### 4.5.3.4. Finanszírozási és kezelési irányelvek a hazai gyakorlatban

A vastagbélrák kezelésének egységes és széles körben elfogadott terápiás ajánlásának megalkotása aktuális kérdés. Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár Elemzési, Orvosszakértői és Szakmai Ellenőrzési Főosztálya 2009-ben elkészítette a vastagbélrák finanszírozási protokoll tervezetét az Egészségügyi Minisztérium finanszírozási eljárásrendjének szerkesztése és szakmai egyeztetése lefolytatásának egységes szabályairól szóló 13/2009. (IV. 22.) rendelete alapján. A munka során a klinikai onkológia hazai szaktekintélyei és a készítmények forgalmazói is véleményt nyilvánítottak, amelynek eredményeképpen megszületett az az ajánlás, amely alapját képezheti a megbetegedés terápiás irányelvének. A szakmai észrevételek megfontolása után véglegesített protokoll-lista tartalmazza a jelenlegi ismeretek szerint legjobb hatású kezeléseket. Finanszírozói oldalról fontos szempont volt a költségek szabályozása és a költségvetési tervezhetőség biztosítása. Az Egészségügyi Minisztérium felkérésének megfelelően az OEP a protokollokat tartalmazó egységes szabályozás tervezetét 2010. márciusában miniszteri jóváhagyásra benyújtotta.

Az OEP által közzétett javaslat szerint a metasztatikus vastagbélrák kezelésében a bevacizumab és a cetuximab hatóanyagokat tartalmazó kezelések első választású terápiaként szerepelnek. A kezelések alapját az 5-FU+LV, illetve a capecitabine adja, ezeket kell kiegészíteni irinotecannal vagy oxaliplatinnal. A biológiai válaszmódosítók alkalmazásával kapcsolatban a finanszírozási protokoll kiköti, hogy a cetuximabot kizárólag EGFR pozitív, K-ras vad típusú esetekben lehet adni.

Az OEP finanszírozási protokollja a nemzetközi finanszírozási irányelvek és a hazai szakmai ajánlásokat szem előtt tartva egységes és jól áttekinthető szabályozási rendszert jelenthet a jövőben. Elfogadása esetén a vastagbélrák kezelésére kijelölt onkológiai centrumokban történhetnek a kezelések, a finanszírozási kontroll megvalósítása mellett.

#### 4.6. Az orvosi szakirodalom szisztematikus áttekintésének összegzése

A daganatos megbetegedések gyakori előfordulásuk és rossz túlélési mutatóik miatt jelentős egészségügyi és társadalmi terhet jelentenek. Évente a világon mintegy 11 millió ember esetében diagnosztizálnak daganatos megbetegedést, az elhalálozások száma pedig eléri a 7 milliót. A szerző a vastagbélrák példáján mutatja be a rosszindulatú daganatos betegségek társadalmi terhét és a terápiás lehetőségekben bekövetkező változásokat.

A vastagbélrák esetében elmondható, hogy a betegség kialakulásában jól diagnosztizálható kórállapotok azonosíthatók, így a szűrés lehetőségének kiterjesztése jelentősen javíthatja a betegség mortalitási és morbiditási mutatóit. Sajnos a már kialakult, ráadásul áttéteket adó állapotban a túlélési esély rossz, így ezekben az esetekben csak a megfelelő életminőség mellett elért túlélési idő meghosszabbítása lehet a klinikus célja.

A szakirodalom szisztematikus elemzésével áttekintésre került a metasztatikus vastagbélrák kemoterápiájának a fejlődése. Megállapítható, hogy az elmúlt tíz év során a korábban standardnak számító kezelések fokozatosan kiszorultak a klinikai gyakorlatból. Elsőként az irinotecan igazolta, hogy alkalmazásával szignifikánsan megnövelhető a teljes túlélés és a progresszióig eltelt idő az 5-FU+LV-nal szemben, ráadásul a betegek nagyobb arányban is reagálnak a kezelésre. Hasonlóképpen, az oxaliplatin megjelenése is jelentős klinikai előnyt tudott nyújtani a hagyományos 5-FU kezelésekhöz képest, szignifikáns túlélési előnyt biztosítva a betegeknek. Az oxaliplatin egyben magasabb válaszarányt és hosszabb progressziómentes túlélést tudott nyújtani. Egyes szerzők az oxaliplatin alkalmazását javasolták a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésének standardjaként (Goldberg, 2004, Comella, 2005).

A hagyományos, infúziós 5-FU kezelésekkal szemben a betegek életminősége és a kedvezőbb mellékhatások szempontjából előrelépést jelentettek a tablettá formájában szedhető kemoterápiás készítmények, így a capecitabine és a tegafur+uracil megjelenése. A capecitabine nemcsak monoterápiaként, hanem az infúziós 5-FU kiváltásával a kombinációs protokollok eseteiben is hatásos készítménynek bizonyult a klinikai vizsgálatok során.

Annak ellenére, hogy a raltitrexed a hatásosság és a biztonságosság szempontjából nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket, a készítmény hatékony alternatívának bizonyult az 5-fluorouracil intolerancia esetén.

A biológiai válaszmódosítók közül elsőként a tumorok érújráképződését gátló bevacizumab volt képes szignifikáns túlélési előnyt biztosítani a metasztatikus vastagbélrákos betegek kezelésében az irinotecan és 5-fluorouracil kombinációval szemben. Az oxaliplatin és 5-FU+LV kezelésekhöz képest is hatásosabbnak bizonyult a bevacizumab, mivel hosszabb betegségmentes időt lehetett elérni alkalmazásával.

A cetuximab hatásosságának megítélésekor még nem lehet nagyszámú multicentrikus, randomizált, klinikai vizsgálat evidenciáira támaszkodni. Az eddigi eredmények alapján azonban elmondható, hogy a K-ras vad genotípust hordozó betegek eseteiben kedvezőbb klinikai hatásosság igazolható az irinotecan és 5-fluorouracil kombinációs kezelésekkal szemben.

Mindezekre való tekintettel elmondható, hogy a klinikai vizsgálatokban kipróbált jelentős számú kezelési séma közül csak viszonylag kevés protokoll képes túlélési előnyt, vagy megnyújtott betegségmentes időt biztosítani. Jelenleg a biológiai válaszmódosítókkal (cetuximab és bevacizumab) kiegészített oxaliplatin és irinotecan tartalmú kezelések nyújtják a legnagyobb klinikai előnyt a betegek számára a túlélés, a betegségmentes idő és a válaszarány szempontjából. Kombinációs kiegészítésként az 5-fluorouracil és a leukovorin továbbra is a metasztatikus vastagbélrák kezelésének gerincét képezi, ugyanakkor a per os capecitabine jó alternatív megoldás lehet az infúziós 5-fluorouracil kiváltásában.

## **5. A DAGANATOS BETEGSÉGEK KEMOTERÁPIÁS KÖLTSÉGÉNEK ELEMZÉSE**

A rosszindulatú daganatos betegségek gyógyszeres kezelésében az elmúlt tíz év áttörést hozott, a korábban alkalmazott kemoterápiás protokollok mellett megjelentek azok a biotechnológiai készítmények, amelyek jelentősen képesek meghosszabbítani a betegek túlélési idejét. Az új lehetőségek alkalmazása ugyanakkor érzékelhetően megemelte a betegek ellátásának költségét. A szerző a kutatási munka első részében fel kívánja tárni a magyarországi terápiás szokások változása és a költségek emelkedése közötti kapcsolatot. Ebben a fejezetben áttekintésre kerülnek a daganatellenes kezeléseknek, és azon belül a vastagbélrák gyógyszeres terápiájának a költségei és a Magyarországon alkalmazott finanszírozási rendszer jellemzői.

### **5.1. A daganatos betegségek kemoterápiás költségelemzésének célja és módszere**

A szerző ebben a részben a vastagbélrák példáján keresztül a daganatos betegellátás területének két aktuális egészség-gazdaságtani kérdésére keresi a választ. Az első lépésben azt kívánja megvizsgálni, hogy az aktív fekvőbeteg-ellátás jelenlegi finanszírozása Magyarországon elegendő-e a felmerülő gyógyszerköltségek fedezésére. Ennek a fejezetnek a második részében azt kutatja a szerző, hogy hogyan alakult a kemoterápia gyógyszerköltsége az új, nagy hatékonyságú kezelések piacra kerülése óta. Az elemzésekhez az OEP és az IMS adatai kerülnek feldolgozásra, elsősorban azok, amelyek a gyógyszerfelhasználás mértékét mutatják be. A szerző ezeken túl vizsgálja a hazai aktív fekvőbeteg-ellátás társadalombiztosítási támogatásának rendszerét a felmerülő gyógyszerköltségek és a finanszírozási protokollok szempontjából.

### **5.2. Az elemzés igazolása-a daganatos betegségek társadalmi terhe**

A betegségek társadalmi terhének elemzése az egészség-gazdaságtan fontos gyakorlati területe. Ennek a módszernek az eredményei segítséget nyújtanak a betegség okozta egészségkárosodásból adódó életévvesztés és életminőség romlás mértékének

meghatározásában. A daganatos megbetegedések társadalmi jelentőségének megítélésakor a kórképek előfordulási gyakorisága egészségpolitikai szempontból legalább olyan jelentős, mint epidemiológiai szempontból. A megbetegedések miatt időlegesen vagy véglegesen munkaképtelenné válók komoly problémát jelentenek valamennyi nemzetgazdaság számára, ha önmagában az elveszített produktivitást tekintjük. Ezzel együtt jár azonban a kezelések költségének a kérdése is, amelyet az európai társadalombiztosítási és betegellátási hagyományok szolidaritáson alapuló ellátórendszer-modelljéből adódóan szintén ösztársadalmi ügy. Egy ország lakosságának tehát egyszerre jelent problémát az elhúzódó, költséges terápiák finanszírozása és a fiatal, munkaképes korosztályokat is érintő betegségből származó veszteség.

Az egyik leggyakrabban használt mérce a megbetegedések társadalmi jelentőségének megbecslésére a DALY (Disability Adjusted Life Years), amely a funkcióvesztéssel korrigált életévvesztést adja meg. A DALY a Világbank és a WHO által meghatározott integrált mérőszám, amelynek meghatározásakor a születéskor várható átlagos élettartamot csökkentik a betegség és egészségromlás miatt kialakult funkcióvesztéssel és megromlott képességekkel, valamint a korai halállal. Férfiak esetében 80, míg a nők esetében 82,5 éves kort veszik a számítások alapjául. Az egészségkárosodás mértékét hat alapfunkcióban bekövetkezett változással határozzák meg, majd ezt vonják le a várható maximális élettartamból. Az így kapott értéket a továbbiakban még az életkorral is súlyozzák, végeredményül pedig meghatározzák a vizsgált betegség ösztársadalmi terhet (World Bank, 2003). Egy DALY úgy értelmezendő, mint egy elveszített év az „egészséges” életből, amely így az adott betegségnek tulajdonítható teher együttes mutatója, kifejezve a tényleges egészségügyi státusz és az ideális helyzet közötti eltérés mértékét.

Világviszonylatban a daganatos betegségek magas előfordulási arányuk és kedvezőtlen halálozási mutatóik alapján a harmadik legjelentősebb társadalmi terhet okozó problémának számítanak: 2002-ben közel 10 millió DALY elvesztéséért voltak felelőssé tehetőek a daganatos megbetegedések a 25 tagú Európai Uniónak megfelelő területen. Észak-Amerikában és az Európai Unióban a mentális és cardiovascularis betegségek után a tumoros betegségek jelentették a harmadik legjelentősebb társadalmi terhet okozó egészségügyi problémát, míg Japánban, Ausztráliában és Új-Zélandon ugyanekkor a második helyet

foglalták el a mentális betegségeket követően az elvesztett DALY mértékét tekintve. (ld. 4. táblázat)

4. táblázat: Az egyes betegségcsoportok DALY-ban kifejezett társadalmi terhe

(Forrás: Jönsson, 2007)

	EU 25			Egyesült Államok és Kanada		
	Összes DALY	DALY/1000	%	Összes DALY	DALY/1000	%
Összes betegség	58 807 846	129,7	100	45 213 504	140,3	100
1. Mentális betegségek	14 857 720	32,8	25,3	13 484 719	41,8	29,8
2. Szív-érrendszeri betegségek	10 088 093	22,2	17,1	6 616 765	20,5	14,6
<b>3. Daganatok</b>	<b>9 839 035</b>	<b>21,7</b>	<b>16,7</b>	<b>5 658 112</b>	<b>17,6</b>	<b>12,5</b>
4. Sérülések	5 099 011	11,2	8,7	4 338 436	13,5	9,6
5. Légzőszervi megbetegedések	3 523 243	7,8	5,9	3 167 067	9,8	7
	Japán			Ausztrália és Új-Zéland		
	Összes DALY	DALY/1000	%	Összes DALY	DALY/1000	%
Összes betegség	13 296 210	104,3	100	2 605 580	111,4	100
1. Mentális betegségek	2 986 128	23,4	22,5	713 065	30,5	27,4
<b>2. Daganatok</b>	<b>2 361 394</b>	<b>18,5</b>	<b>17,8</b>	<b>373 114</b>	<b>16</b>	<b>14,3</b>
3. Szív-érrendszeri betegségek	2 155 604	16,9	16,2	333 573	14,3	12,8
4. Sérülések	1 341 082	10,5	10,1	254 168	10,9	9,8
5. Légzőszervi megbetegedések	750 146	5,9	5,6	296 378	12,7	11,4

(DALY/1000: 1000 lakosra vetített DALY-ban kifejezett veszteség; %: az egyes betegségcsoportok részesedése az összes megbetegedéshez képest)



A vizsgált egészségügyi probléma társadalmi terhének becslésére ugyancsak alkalmas a idő előtti halál következtében elvesztett évek (YLL-years of life lost) meghatározása. Az epidemiológia szempontból meghatározó jelentőségű mortalitással szemben a YLL értéke megadja az adott betegség miatt elveszített életévek nagyságát is. Ennek a mutatónak a meghatározásában minden egyes páciensnek a diagnózis felállítása és a bekövetkező halál között eltelt időszak hosszát vetik össze a beteg életkorára jellemző várható élettartammal. Az így kapott értékeket összesítve a teljes populáció életévvesztését lehet meghatározni a vizsgált daganattípus esetében. A betegségteher megállapításának további lehetőségét jelenti az átlagos, egy betegre jellemző elvesztett életévek nagysága (Average Years of Life Lost-AYLL). Ennek meghatározása a teljes YLL-nek és a bekövetkező halálesetek számának elosztásával történik. Ha az összes daganattípusra is meghatározzuk a YLL és a AYLL értékét, akkor így az egyes tumortípusok relatív betegségterhét kapjuk. Az epidemiológiai szempontból jelentősebb daganatos megbetegedések átlagos életévvesztése egy angol elemzés alapján 12,5 évnél adódik, ezen belül a vastagbélrák átlagosan 9,8 év elvesztését jelenti minden egyes beteg esetében, amely így a daganatos megbetegedések körében ez az összes elvesztett életév 14,5 %-át okozza (Burnett, 2005).

Általános megítélés szerint ugyanakkor az onkológiai ellátás aránytalanul drága, egy-egy beteg kezelése kiugróan nagy kiadásokkal jár. Ha azonban a daganatos megbetegedések teljes költségét összevetjük a megbetegedés társadalmi súlyával, akkor azt tapasztaljuk, hogy a ráfordítás mértéke elmarad a betegségteher nagyságától (Jönsson, 2007). A Karolinska intézet kutatásából kitűnik, hogy a teljes onkológiai ellátás a vizsgált országokban mintegy 5-6 %-kal részesedik a teljes egészségügyi ráfordításból (ld. 10. melléklet). Magyarországon ez az arány 5,0 %. Ha viszont a DALY-ban kifejezett társadalmi terhet vizsgáljuk, akkor a daganatos betegségek az összes egészségügyi probléma 16,7 %-át teszik ki az Európai Unióban. Ezeknek az adatoknak az ismeretében elmondható tehát, hogy az egészségügyi ellátórendszerek arányában alacsonyabb ráfordítást biztosítanak a daganatos megbetegedések kezelésére, mint az a társadalmi jelentőségéből következne.

Mindezek alapján a daganatos betegek kezelésének költségelemzése indokoltak tekinthető, különösen a nagy egészségnyereséget adó kezelések esetében. A szerző az alábbiakban a vastagbélrák példáján keresztül kívánja vizsgálni a hazai finanszírozás

sajátosságait, valamint a daganatos betegellátás gyógyszerköltségeinek és terápiás gyakorlatának a változását.

### **5.3. Az elemzés háttere-a daganatellenes kezelések finanszírozása Magyarországon**

A daganatos betegségek jellege és a tumorelles készítmények magas ára miatt a kezelésben használatos gyógyszerek általában kiemelt társadalombiztosítási támogatásban részesülnek. A betegek az Európai Unió országaiban, így Magyarországon is jellemzően nem, vagy a kezelés árához képest csekély mértékben fizetik ki a kezelés költségét. A daganatellenes gyógyszerek finanszírozása tehát a társadalombiztosító számára jelent kötelezettséget, így az egyre növekvő terápiás költségek miatt érthető, hogy egy-egy készítmény finanszírozásának megítélése hosszú döntés eredménye.

Hazánkban az aktív fekvőbeteg-ellátásban 17 éves múltal tekint vissza a homogén betegségcsoportok (HBCS) szerint történő teljesítményelvű finanszírozás. Az 1993-ban történt bevezetése óta számos technikai módosításon átesett rendszer egyik legfontosabb célja a kórházi költségek növekedésének megállítása, a költségrobbanás megakadályozása volt (Boncz, 2003).

A HBCS finanszírozási rendszer alapját a „homogén betegségcsoportok”, az azonos teljesítményértékű fekvőbeteg-ellátási esetek csoportjai jelentik. Ezeknek az egységeknek a közös jellemzője, hogy a beavatkozások orvosi szempontból és a költségek nagyságát tekintve is közel azonosak, azaz homogének. A szakmai homogenitás a HBCS esetében azt jelenti, hogy egy csoporton belül orvosi szempontból jól definiált, összetartozó esetek találhatóak. A csoportba sorolás szakmai protokollok rendszere szerint történik, amely során a beavatkozás jellemző paraméterei (pl. diagnózis, az ápolási idő, a műtétek jellege) alapján kerülnek kialakításra a homogén betegségcsoportok. A gazdasági, azaz a finanszírozást tükröző homogenitás is fontos alapelve a rendszernek. Ennek megfelelően az egyes HBCS osztályokhoz tartozó beavatkozásoknál a költség viszonylag kis szórással azonos. A HBCS elvű finanszírozási rendszer működésének fontos alapelve, hogy a megvalósult

tevékenységek költségét utólag, de előre meghatározott érték szerint biztosítja a társadalombiztosító a szolgáltatók részére (Kövi, 2004).

A HBCS protokollok ún. súlyszáma szintén meghatározásra kerül, amely a beavatkozások költségigényességét mutatja meg aszerint, hogy az adott betegségcsoportba tartozó beavatkozás elismert költségigénye hányszorosa az országos átlagot jelentő átlagos költségértéknek (Weltner, 2003). Az egyes HBCS-khez tartozó részletes leírásokat, kódolási és adminisztrációs szabályozásokat az Egészségügyi Minisztérium és az Országos Egészségbiztosítási Pénztár által közzétett HBCS Besorolási Kézikönyv tartalmazza (Bordás, 2000).

Jelenlegi formájában Magyarországon az aktív fekvőbeteg-ellátás finanszírozási rendszere magában foglalja a daganatos betegségek kemoterápiás kezelésének protokolljait. Az egységes finanszírozási rendszer kialakítása érdekében a korábban járóbeteg-gyógyszerellátásban szereplő készítményeket és a különkeretben szereplő kemoterápiás szereket tartalmazó protokollok 2005. december 1-től bekerültek a HBCS finanszírozás rendszerébe. A daganatellenes kezelésekre külön szabályozások érvényesek, amelyeket a „Nyilvántartott – és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott daganatellenes terápiák” Kézikönyve tartalmazza. A magyar HBCS rendszeren belül egyedülálló protokollrendszerrel van szó, amely a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium, az OEP, valamint a szakminisztérium által összeállított kezelések lehetőségeit tartalmazza, a részletes finanszírozási szabályozással együtt (Dózsa, 2007).

#### **5.4. A daganatellenes kezelések finanszírozásával kapcsolatos elemzés eredményei**

A szerző áttekintette a „Nyilvántartott – és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott daganatellenes terápiák” Kézikönyvét a kezelések finanszírozásának szempontjából. Az elemzés alapján megállapítható, hogy a kemoterápiás kezeléseket meghatározó HBCS rendszer, a hozzá tartozó protokollkönyvvel együtt megfelel a HBCS általános irányelveinek. A kemoterápiás protokollok finanszírozása 12 alcsoportra oszlik, annak megfelelően, hogy az egyes protokollok milyen elismert és elszámolható költséggel rendelkeznek (ld. 5. táblázat). Az egyes alcsoportokon belül mintegy 5-10 %-os szórással

azonos a protokollok teljes költsége. Ugyanakkor az A-L terjedő, betűkóddal jelölt egyes finanszírozási alcsoportok egymáshoz képest jelentős eltérést mutatnak: míg az A jelű csoporthoz tartozó sémák 0,44 súlyszámmal rendelkeznek, a legmagasabb, L csoport már 9,38 súlyszámmal számol. A homogén betegcsoportokhoz tartozó finanszírozási alapelv tehát érvényesül a kemoterápiás kezelések eseteiben is. A ráfordítás-igényességet kifejező súlyszámok alapján történik a finanszírozási összeg megállapítása, a súlyszám és a HBCS alappont értékének szorzata alapján. A magasabb súlyszámú és nagyobb ráfordítás-igényességű protokollok alkalmazásáért így több pénzt kap a beavatkozást elvégző szolgáltató. 2010. január 1-én az aktív fekvőbeteg-ellátás finanszírozásának alappont értéke 146 000 Ft volt.

5. táblázat: A kemoterápiás protokollok értéke a HBCS szerinti finanszírozásban

(Forrás: OEP, 2010)

Főcsoport nélküli homogén betegcsoportok	Súlyszám	Finanszírozási összeg (Ft)
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „A”	0,44098	64 383
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „B”	0,64122	93 618
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „C”	0,84607	123 526
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „D”	1,02815	150 110
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „E”	1,24999	182 499
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „F”	1,47434	215 254
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „G”	1,73400	253 164
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „H”	2,33048	340 250
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „I”	3,24192	473 320
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „J”	4,73632	691 503
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „K”	7,93029	1 157 822
Rosszindulatú daganat kemoterápiája „L”	9,38385	1 370 042

A 6. táblázat bemutatja azokat a kemoterápiás protokollokat, amelyek az 5. mellékletben feltüntetett hatóanyagokat tartalmazzák és az OEP a vastagbélrák kezelésére társadalombiztosítási támogatásban részesít a 2010. január 1-i szabályozásnak megfelelően. Ebben szerepel a protokolloknak a súlyszám alapján meghatározott, egy terápiás ciklusra számított finanszírozási összeg is.

6. táblázat: A metasztatikus vastagbélrák finanszírozott protokolljai

(Forrás: OEP, 2010)

Protokoll száma	Protokoll megnevezése	Súlyszám
7019	capecitabine	2,33005
7022	5-FU	0,44098
7023	5-FU + LV heti, nagy dózisú	0,64122
7044	5-FU + LV (Mayo)	0,84607
7045	5-FU + LV (De Gramont)	0,64122
7046	irinotecan + 5-FU+LV	1,47434
7047	irinotecan/A	2,33005
7049	raltitrexed/A	1,02815
7063	5-FU + LV	0,84607
7064	raltitrexed/B	1,24999
7268	bevacizumab + irinotecan +5-FU+LV	3,24192
7270	bevacizumab + 5-FU+LV	2,33005
7271	cetuximab+ irinotecan + 5-FU+LV telítő	4,73632
7272	cetuximab+irinotecan+5-FU+LV fenntartó	4,73632
7275	oxaliplatin + 5-FU+LV	1,02815
7449	cetuximab+irinotecan+5-FU+LV (2 hetes)	4,73632
7924	5-FU heti nagy dózisú	0,44098
7927	5-FU + LV heti, kisdózisú	0,64122

Valamennyi protokoll leírásában a daganatos elváltozás helyét a BNO (Betegségek Nemzetközi Osztályozása) szerint megadott kódok határozzák meg. Egy kemoterápiás

protokoll általában több lokalizációt is megenged, így a finanszírozás feltétele minden olyan esetben teljesül, amikor az elsődleges tumor helye szerepel a BNO kódok listáján. A jelenleg érvényben lévő szabályozás alapján a vastagbélrák diagnózissal a 7. táblázatban feltüntetett lokalizációk esetén lehet a kemoterápiás protokollokat alkalmazni.

7. táblázat: A vastagbélrák BNO meghatározása a finanszírozási protokollokban  
(Forrás: OEP, 2010)

BNO kód	Meghatározás
C1800	Vakbél (coecum) rosszindulatú daganata
C1810	Féregnyúlvány rosszindulatú daganata
C1820	Colon ascendens rosszindulatú daganata
C1830	Flexura hepatica rosszindulatú daganata
C1840	Colon transversum rosszindulatú daganata
C1850	Flexura lienalis rosszindulatú daganata
C1860	Colon descendens rosszindulatú daganata
C1870	Colon sigmoideum rosszindulatú daganata
C1880	A vastagbél átfedő elváltozása, rosszindulatú daganata
C1890	Vastagbél rosszindulatú daganata, külön meghatározás nélkül
C19H0	A sigmabél-végbél határ rosszindulatú daganata

A szerző a metasztatikus vastagbélrák kemoterápiás kezelését részletesen elemezte. Az elemzés során megállapította, hogy a protokollok kizárólag olyan hatóanyagokat tartalmaznak, amelyek törzskönyvezése a vastagbélrák kezelésére szól. Finanszírozási szempontból fontos kiemelni, hogy más terápiás területekhez hasonlóan a vastagbélrák eseteiben a HBCS protokollok a gyógyszerek költségein túl a fekvőbeteg-ellátás egyéb kiadásait is tartalmazzák. Ide sorolható a vérkészítmények ára, az egyéb, kiegészítő gyógyszeres kezelések költsége. A protokollokon belül a változó költségek jelentik jellemző módon a kemoterápiás kezelés során felmerülő, az adott beteghez tartozó költségeket, amelyek nagyságukban progresszív módon követik a beavatkozások jellegét. Ide tartoznak a

kemoterápiás gyógyszerek költségein túl a hospitalizáció kiadásai, illetve a kezelés időtartamából számított központi irányítás költségei is.

A szerző a vastagbélrák kemoterápiás protokolljainak esetében meghatározza az egy kezelési ciklusra jutó gyógyszerköltséget. A számításokat részletesen a 11. melléklet mutatja be. Az egy kezelési ciklus esetében felmerülő gyógyszerköltségeket szembeállítva a HBCS finanszírozás értékével a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: A kemoterápiás kezelések gyógyszerköltsége és finanszírozása

(Forrás: saját számítás)

Kemoterápiás protokoll	HBCS érték (Ft)	Gyógyszer- költség (Ft)	Különbség (Ft)
capecitabine	340 187	92 671	247 516
5-FU	64 383	658	63 725
5-FU+LV heti, nagy dózisú	93 618	20 786	72 832
5-FU+LV (Mayo)	123 526	6 269	117 257
5-FU+LV (De Gramont)	93 618	16 524	77 094
irinotecan+5-FU+LV	215 254	130 219	85 035
irinotecan/A	340 187	221 075	119 112
raltitrexed/A	150 110	87 404	62 706
5-FU + LV	123 526	8 499	115 027
raltitrexed/B	182 499	130 107	52 392
bevacizumab+irinotecan+5-FU+LV	473 320	429 602	43 718
bevacizumab+5-FU+LV	340 187	315 907	24 280
cetuximab+irinotecan+5-FU+LV telítő	691 503	723 537	-32 034
cetuximab+irinotecan+5-FU+LV fenntartó	691 503	586 617	104 886
oxaliplatin+5-FU+LV	150 110	187 852	-37 742
cetuximab+irinotecan+5-FU+LV (2 hetes)	691 503	586 617	104 886
5-FU heti nagy dózisú	64 383	1 316	63 067
5-FU+LV heti, kis dózisú	93 618	18 022	75 596

Az egyes kezelések leírása pontosan tartalmazza a gyógyszerek dózisát, a kezelési napok számát és az egyes kezelések között eltelt idő hosszát. Ugyancsak definiált a kemoterápiás kúrák teljes hossza. Fontos azonban megjegyezni, hogy a protokollok esetében az elismert költség nem azonos a tényleges költséggel. Ez abból adódik, hogy az OEP a kemoterápiás készítmények költségét nem a kórházi bekerülési áron, hanem annál alacsonyabb szinten határozta meg (Dózsa, 2007). Így a kemoterápiás kezelések finanszírozásában a gyógyszerköltségekre jutó rész minden esetben alacsonyabb, mint a ténylegesen felhasznált gyógyszerek mennyiségéből adódó kiadások nagysága.

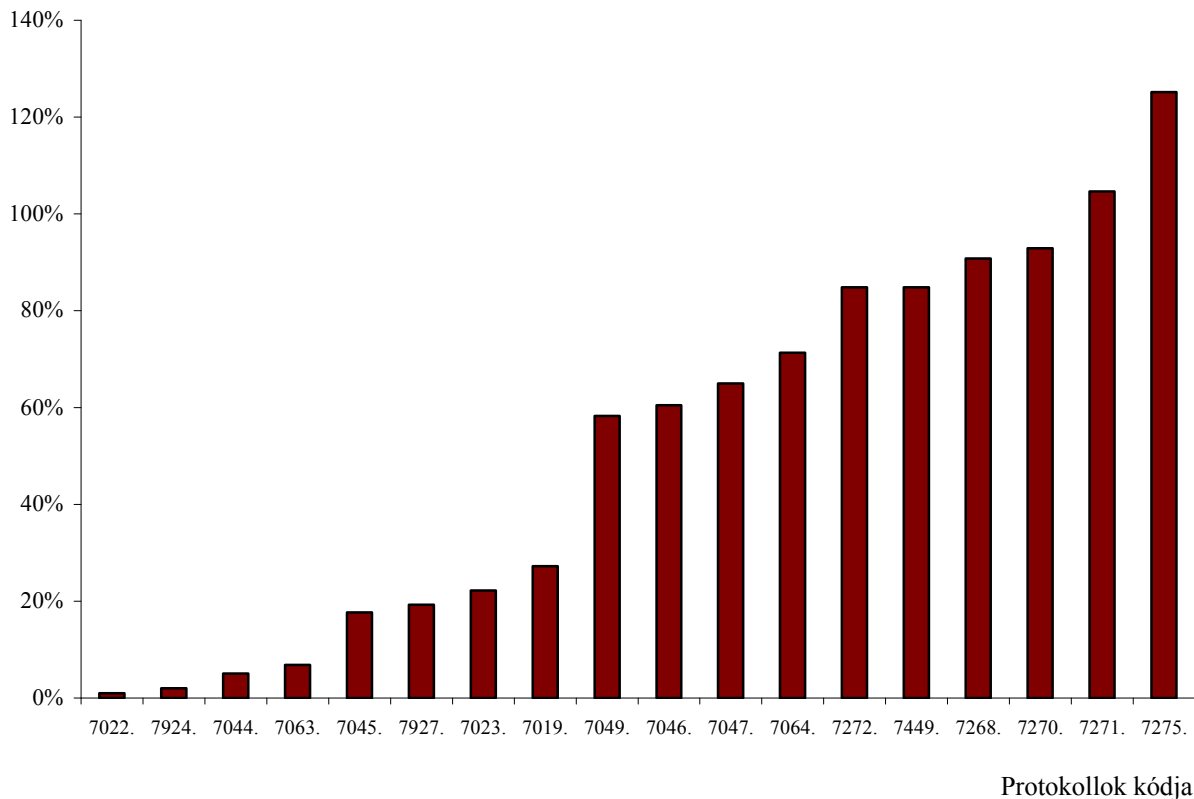
A számításokhoz a szerző az egyes hatóanyagok legalacsonyabb nagykereskedelmi árát használja, figyelembe véve a protokollok leírásában megadott dózisokat. Az elemzett protokollok esetében a készítmények mennyiségét  $1,75 \text{ m}^2$  testfelszínre, illetve  $70 \text{ kg}$  testtömegre határozza meg a szerző. A kezelések gyógyszerköltségét levonva a finanszírozás fedezetéül szolgáló HBCS protokollok értékéből a kapott eredmények alapján jelentős különbségek adódnak. A capecitabine esetében rendkívül magas annak az összegnek a nagysága, amely a készítmény alkalmazásának egyéb költségeinek fedezetéül szolgál, amely a gyógyszer per os adagolása miatt tűnik szokatlanul kiugrónak. Ugyanakkor az oxaliplatin+5-FU+LV és a cetuximab telítő dózisa esetében a finanszírozás nem fedezi még a gyógyszerköltséget sem, emiatt a kezelés alkalmazása a szolgáltató számára veszteséges.

A szerző az egyes protokollok között meglévő finanszírozási különbségek demonstrálása érdekében meghatározza a gyógyszerköltségek arányát a finanszírozás teljes összegéhez viszonyítva. A kemoterápiás sémák esetében a szerző a nagykereskedelmi árból megállapított tényleges gyógyszerköltségből indul ki, ezt veti össze a „Nyilvántartott – és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott daganatellenes terápiák” Kézikönyvében megadott súlyszámok szerinti finanszírozási összeggel.

A 8. ábrán bemutatott eredmények alapján megállapítható, hogy melyek azok a kemoterápiás protokollok, amelyek esetében a gyógyszerek költsége magas részarányt képvisel a teljes finanszírozási összegen belül.



### Gyógyszerköltség arány



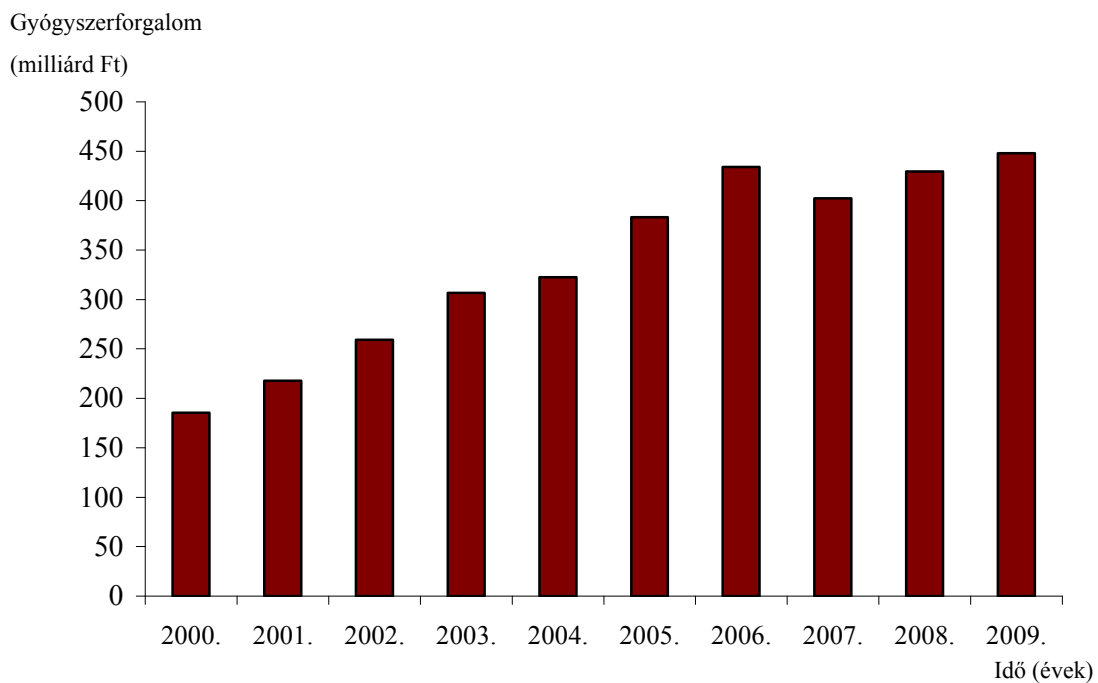
8. ábra: A gyógyszerek költségének aránya a daganatellenes protokollok finanszírozásában  
(Forrás: OEP, 2010)

Az eredményekből meg lehet ítélni, hogy a jelenleg érvényes finanszírozás mellett a vizsgált protokollok esetében jelentős különbség mutatkozik a gyógyszerköltségek részarányát tekintve. Elmondható, hogy a magasabb gyógyszerköltséggel rendelkező protokollok esetében alacsonyabb összeg áll rendelkezésre a kezelések egyéb költségeinek fedezetére. Ebből az következik, hogy a szolgáltató szemszögéből ezeket a protokollokat kevésbé éri meg alkalmazni, mivel a gyógyszerek költségén túl a fellépő egyéb, járulékos ellátási költségek összességében jelentős finanszírozási veszteséget okozhatnak.

## 5.5. A daganatellenes kezelések költségelemzésének eredménye

Az egészségügyben tapasztalható költségrobbanás a daganatos megbetegedésekre különösen érvényes, mivel ezen a területen jelentős innovációs fejlődés mellett folyamatosan emelkedő esetszámmal és növekvő ellátási igénnyel kell számolni. A szerző az alábbiakban vizsgálja a hazai gyógyszerforgalom alakulásán belül a daganatellenes szerek helyzetét, a daganatos betegségekben alkalmazott kemoterápiák gyógyszerköltségét, valamint a vastagbélrák példáján keresztül az innovatív készítmények térnyerését.

Az egészségügy költségrobbanásában szerepet játszó okok között nagy jelentősége van a gyógyszerkiadások emelkedésének. A 9. ábra bemutatja, hogy Magyarországon hogyan alakult az elmúlt tíz évben a patikai forgalomban alkalmazott gyógyszerek felhasználása. Jól látható, hogy a termelői ár alapján meghatározott forgalomban az utolsó három évben a növekedés üteme lassult, majd stagnált. Ennek okai között szerepel a hazai generikus program beindítása és a gyógyszerkassza szigorú kontrolljának erősödése.

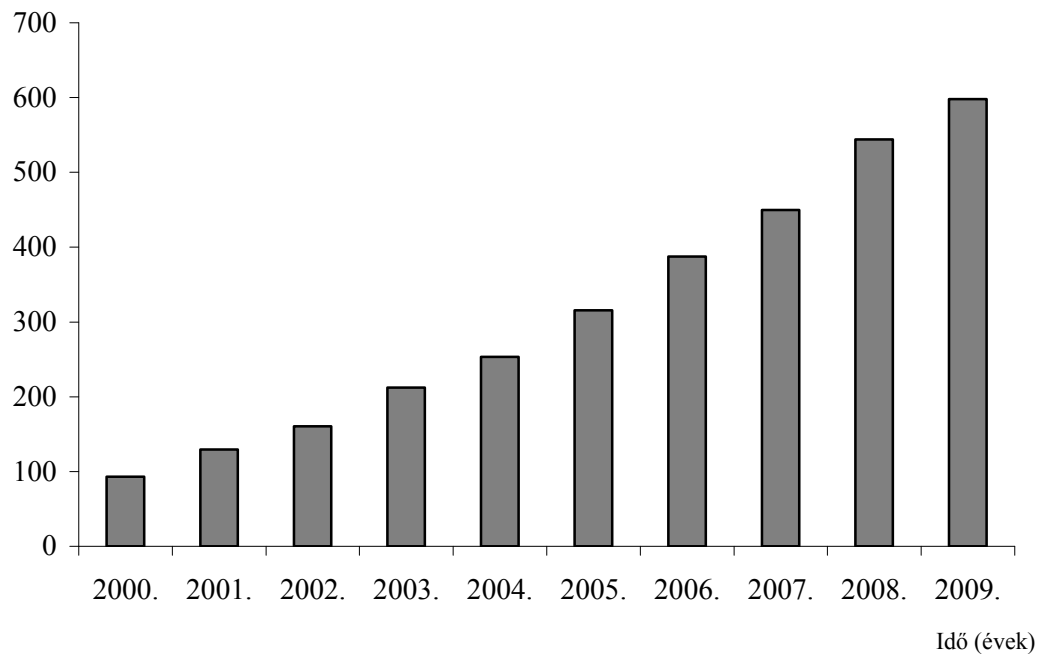


9. ábra: A patikai gyógyszerforgalom alakulása (Forrás: IMS, 2010)

A 10. ábra a daganatellenes készítmények teljes körét mutatja, nemcsak az L01 ATC csoportba tartozó citosztatikus és citotoxikus készítményeket, hanem az L02 ATC csoport endokrin (hormon) hatóanyagokat is.

A tumorelleses gyógyszerek felhasználásának tendenciája a teljes gyógyszerforgalmon bekövetkező stagnálással szemben töretlen növekedést mutat. Az IMS adataiból kitűnik, hogy az elmúlt tíz évben folyamatosan növekszik az onkológiai gyógyszerek költségeinek nagysága.

Gyógyszerforgalom  
(100 millió Ft)

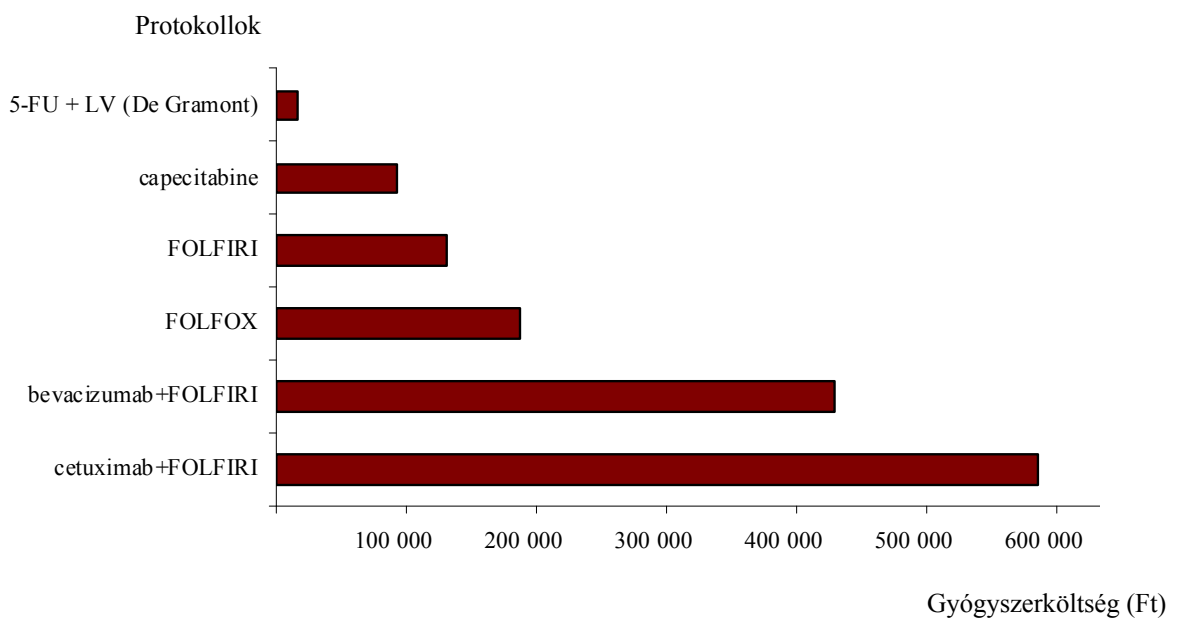


10. ábra: Az onkológiai készítmények forgalma (Forrás: IMS, 2010)

A szerző az onkológiai gyógyszereken belül megvizsgálja vastagbélrák kezelésében használatos új, innovatív kezelések költségét, összehasonlítva a korábban alkalmazott terápiás lehetőségekkel. A 11. ábra az egyes kemoterápiás protokollok egy ciklusának a gyógyszerköltségét mutatja be a hazai gyakorlat szerint. A kezelések költségének meghatározásakor a kemoterápiákat végző kórházak szempontjából releváns

nagykereskedelmi árát veszi alapul a szerző, az 5. mellékletben bemutatott kiszerelési egységek legalacsonyabb árából kiindulva.

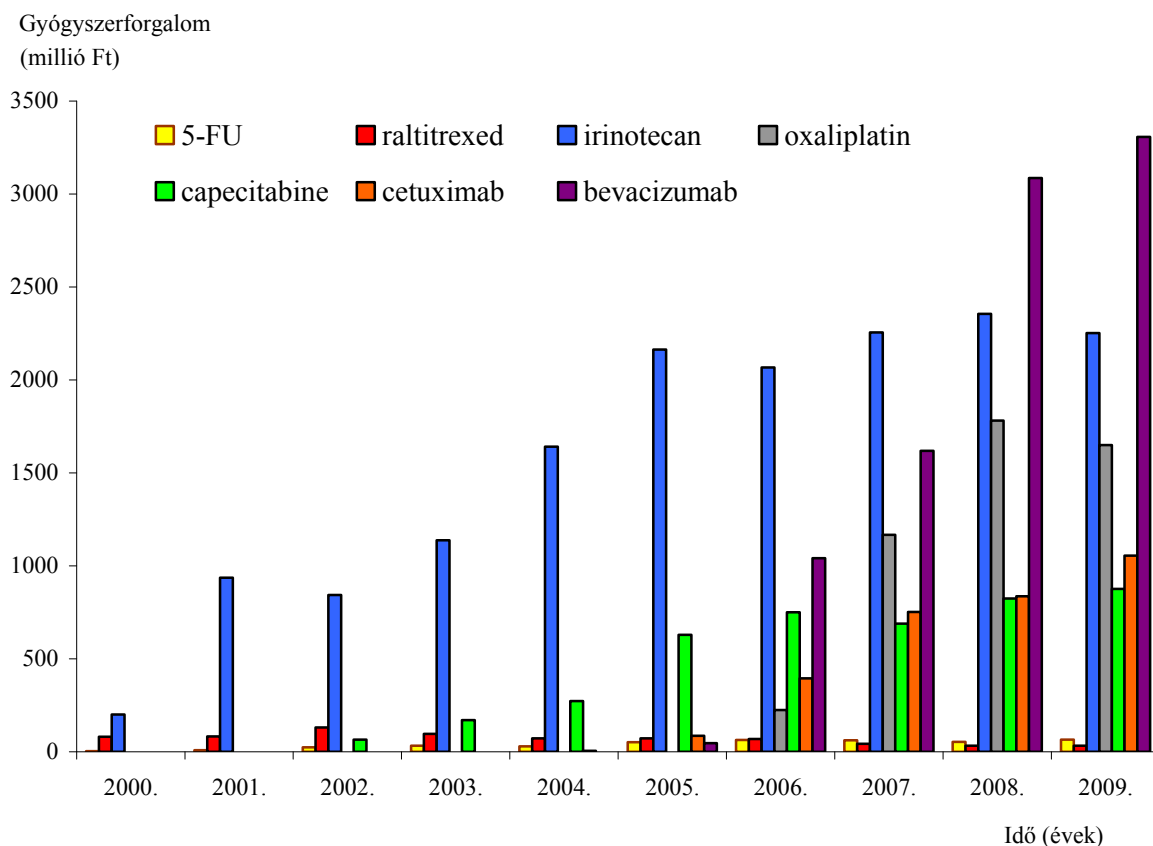
A 11. ábrán jól látható, hogy a biológiai válaszmódosítók (cetuximab, bevacizumab) jelentősen megemelik a kezelések költségét a vizsgált betegség esetében. Ez elsősorban azzal magyarázható, hogy az innovatív készítmények kifejlesztése és gyártása biotechnológiai háttérrel igényel, így az előállítási költségek jelentősen megemelkednek a hagyományos citosztatikus készítményekhez képest (Wiedemann, 2004).



11. ábra: A kemoterápiás protokollok gyógyszerköltségei (Nagykereskedelmi ár alapján) (Forrás: OEP, 2010)

A szerző a továbbiakban elemzi a vastagbélrák kezelésének hazai terápiás gyakorlatának változását. Az IMS adataiból nyomon követhető, hogy a 2000-2009 közötti időszakban évente mekkora felhasználás volt a vizsgált betegség kezelésében használatos hatóanyagok esetében. Ebben az időszakban jutott forgalombahozatali engedélyhez a capecitabine, az oxaliplatin, a bevacizumab és a cetuximab.

Az elemzésben szereplő készítményeket az 5. melléklet tartalmazza. Ezek azok, amelyeknek a terápiás alkalmazása hatányagokként összesítve kerül be a vizsgálatba.



12. ábra: A vastagbélrák kezelésében használt készítmények piaci forgalma Magyarországon, 2000-2009 között (Forrás: IMS, 2010)

A szerző a vastagbélrák kezelésében alkalmazott kezelések elemzésekor azt az eredményt kapta, hogy az utóbbi években emelkedett az innovatív és költségesebb terápiák aránya. Az IMS adataiból kitűnik, hogy a vastagbélrák kezelési gyakorlata jelentős átalakuláson ment át az elmúlt évtizedben. A korábban elterjedt 5-fluorouracil alapú terápiák helyett előbb az irinotecan és az oxaliplatin, majd később a biológiai terápiák vették át a szerepet. Magyarországon a bevacizumab és a cetuximab felhasználása 2005. óta folyamatosan nő, összességében pedig a 2000-től 2009-re a vastagbélrák kezelésének éves gyógyszerköltsége mintegy 30-szorosra nőtt (ld. 12. ábra).

## **5.6. Következtetések és javaslatok**

A kutatás eredményei alapján megállapítható, hogy a vastagbélrák kezelésében tapasztalt költségrobbanás egyik oka az új, innovatív készítmények megjelenése és piaci részesedésük folyamatos növekedése. A gyógyszerforgalmazási adatokból megállapítható, hogy évente növekszik a biológiai hatóanyagokkal, így a bevacizumabbal és a cetuximabbal kezelt betegek száma. A terápiás protokollok gyógyszerköltség-elemzése azt mutatja, hogy jelentős további gyógyszerköltség emelkedéssel járna a cetuximab és a bevacizumab széleskörű, kiterjedt alkalmazása. A hazai finanszírozási szabályozások ugyanakkor nem kedveznek a szolgáltató szempontjából a költséges biológiai terápiák használatának. A bevacizumab és a cetuximab esetében a HBCS finanszírozás arányában és abszolút értékében is kevesebb fedezet marad a terápiák járulékos költségeire a gyógyszerköltségen túl, mint a kizárólag csak kemoterápiás hatóanyagot tartalmazó protokolloknál. Ebből adódóan a szolgáltatót nyújtó onkológiai centrumok számára nem jelent előnyt a klinikai vizsgálatokban igazoltan hatásosabb bevacizumab és cetuximab kezelések elterjesztése. A finanszírozó oldaláról szükséges volna a kemoterápiás protokollok valós költségeit megvizsgáló elemzés elvégzésére, különösen azoknál a kezeléseknél, amelyeknél a finanszírozás alapját meghatározó HBCS pont értéke még a felmerülő gyógyszerköltségeket sem tudja fedezni.

## **5.7. A daganatos betegségek költségelemzésének összegzése**

A daganatos megbetegedések magas száma és a hatékony kezelések kiterjedt alkalmazásának társadalmi elvárása a finanszírozhatóság kérdésével kerül szembe, hiszen a világ egyetlen egészségügyi rendszere sem képes az onkológia teljes költségigényének a fedezésére. Magyarországon, az Európai Unió tagországaival hasonlóan éppen ezért pontos szabályozás rendelkezik a daganatellenes készítmények társadalombiztosításáról. A daganatos betegségek kemoterápiás kezelése rendkívül részletesen szabályozott leírásoknak megfelelően történik a közfinanszírozás rendszerén belül. Az eljárások klinikai szempontból pontosan definiált feltételek mellett kerülnek alkalmazásra, a szabályok kiterjednek a daganat lokalizációjára, a hatóanyagok adagolására és az ellátás egyéb feltételeire.

A vastagbélrák gyógyszeres terápiájában alkalmazott hazai kezelési sémák költségelemzésének eredménye alapján elmondható, hogy a finanszírozási protokollokon belül a gyógyszerek költségének aránya jelentős eltéréseket mutat. Egyes kezelések esetében a kemoterápiás készítmények csupán néhány százalékát teszik ki a költségek szempontjából a teljes protokollköltségnek, míg ugyanez az arány a biológiai válaszmódosító készítmények esetében elérheti a 80 %-ot is. Mivel a kezelések alkalmazásának egyéb költségeire ezekben az esetekben alacsonyabb ráfordítás áll csak rendelkezésre, a szolgáltatók számára kedvezőtlen finanszírozási feltételek mellett lehetséges a magas gyógyszerköltség részarányú protokollok használata. Megállapítható továbbá, hogy egyes protokollok esetében a finanszírozás nem elegendő még a gyógyszerköltségek fedezetére sem.

A szerző megvizsgálta az elmúlt tíz év alatt a daganatos kezelések gyógyszerköltségeinek alakulását. Az elemzésből megállapítható, hogy a rosszindulatú daganatos betegségek kezelésében az elmúlt évtizedben a terápiás hatás javulása magával hozta a költségek jelentős növekedését. A korábban alkalmazott, alapvetően kémiai hatóanyagok mellett feltűnt biotechnológiai molekulák a klinikai vizsgálatok eredményei alapján képesek meghosszabbítani a betegek túlélési idejét. Az onkológiai gyógyszeres kezelések költségrobbanásának okát elsősorban ezek, a klinikai gyakorlatban áttörő kezelési eredményeket biztosító innovatív terápiák jelentik. Magyarországon a vastagbélrák kezelésében alkalmazott gyógyszerek költsége az újonnan piacra lépő készítmények miatt jelentősen megemelkedett. Átalakult a kezelési gyakorlat, így az 5-FU után megjelenő új kemoterápiás hatóanyagok elterjedése többszörösére növelte a betegségben felhasznált gyógyszerek összköltségét. A hagyományos citotoxikus készítmények után színre lépő biológiai válaszmódosítók alkalmazása szintén jelentős mértékben járult hozzá a gyógyszerforgalom emelkedéséhez. A bevacizumab és a cetuximab áttörő kezelési eredményeket nyújtó készítményekként jelentek meg, ugyanakkor alkalmazásuk magas kezelési költséggel jár. Ezeknek a készítményeknek az elterjedtsége és ebből adódóan a piaci részesedése az elmúlt négy év során folyamatosan emelkedett, amely folyamat a vizsgált betegség kemoterápiás gyógyszerköltségeit tíz év alatt harmincszorosára emelte.

## 6. A VASTAGBÉLRÁK KEMOTERÁPIÁS KEZELÉSÉNEK FARMAKOÖKONÓMIAI ELEMZÉSE

A daganatos betegségek, és ezen belül a vastagbélrák kedvezőtlen hazai halálozási mutatói alapján indokolt a terápiás lehetőségek nyújtotta egészségnyereség széleskörű elemzése. A költségrobbanás jelentette gazdasági teher ugyanakkor kiemelten fontossá teszi a forrásallokáció vizsgálatát is. A szerző a vastagbélrák példáján keresztül válaszol az onkológiai terápiák költséghatékonyságával kapcsolatban aktuálisan felmerülő kérdésekre. A kutatás ezen részében a szerző bemutatja saját fejlesztésű modelljét, amelynek segítségével az egyes kezelések hatékonyságát és költségeit lehet meghatározni.

### 6.1. A kutatás indoklása

Magyarország esetében, a többi közép-kelet-európai ország gyakorlatához hasonlóan, az innovatív készítmények alkalmazásának alacsony szintje rendkívül rossz mortalitási adatokkal járt együtt. Különösen igaz ez a vastagbélrákos betegek esetében: a nagy klinikai hatásosságot mutató bevacizumab és cetuximab kezelések alacsony száma a régió egyik legrosszabb halálozási értékével jár együtt. Annak ellenére, hogy a betegség terápiájára fordított kiadások az elmúlt évtizedben jelentősen emelkedtek, a 100 000 lakosra vetített gyógyszerforgalmi adatok alapján Magyarországon kevés beteg számára elérhetőek az új, biológiai válaszmódosító készítmények (Jönsson, 2007).

2008-ban jelent meg Kanavos és munkatársainak kutatási eredménye, amely 21 országnak, köztük Magyarországnak a vastagbélrák ellátási gyakorlatát mutatja be. A LSE CRC Survey 2008. megállapításai szerint Magyarországon a betegség súlyához képest alacsony a társadalombiztosítási forrásokból származó költségráfordítás. A tanulmány szerint vastagbélrákos megbetegedésekre összesen 50,3 millió eurónak megfelelő összeget költöttek hazánkban. Ha az összeget elosztjuk az újonnan diagnosztizált betegek számával, illetve a vastagbélrák következtében elhunytak számával, akkor nemzetközi összehasonlításban alacsony értéket kapunk. Míg Franciaországban egy újonnan diagnosztizált betegre több mint 60, egy halálesetre számítva pedig közel 123 eurót fordítanak, addig hazánkban ez az érték mindössze 6,7, illetve 10,3 eurót jelent csupán (Kanavos, 2008).



A vastagbélrák kezelésének magyarországi költségeiről viszonylag kevés megbízható információ áll rendelkezésre. Az egyetlen átfogó összefoglalót az OEP munkatársai publikálták (Boncz, 2004). Ennek az elemzésnek a megállapításai szerint a vastag-, és végbélrák kezelésére fordított OEP költségek nagysága 2001-ben 10 milliárd forint körül volt. Ha ezt a költséget az addig eltelt időszak inflációjának megfelelően korigáljuk, akkor ez a költség 2008-as árakon körülbelül 14,4 milliárd forint lenne. A Kanavos és munkatársai által közölt adatok ezzel a kalkulált összeggel megegyező nagyságot mutatnak, így megállapítható, hogy a 2001. óta eltelt időszakban az inflációnak megfelelő mértékben emelkedett a betegség ellátási költsége.

Mindeddig viszont nem született Magyarországon olyan elemzés, amely a vastagbélrák kemoterápiás lehetőségeinek hatékonyságát állította volna szembe a megnövekedett költségekkel, így a kutatás eredménye alapvetően új információt ad ennek a területnek a megismeréséhez.

## **6.2. A farmakoökonómiai elemzés tartalma és módszere**

A farmakoökonómiai kutatás célja a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiás kezelési lehetőségeinek elemzése a hatékonyság és a gyógyszerköltségek szempontjából. A szerző célja egyrészt meghatározni azt a költségnövekedést, amely az innovatív kemoterápiás kezelési lehetőségek alkalmazásakor merülne fel, másrészt pedig felmérni, hogy a kezelésekkel mennyivel lehet meghosszabbítani a betegek életét. A primer kutatás azt az optimális állapotot elemzi, amelyben finanszírozási korlátok nélkül valamennyi beteg azt a kezelést kapná, amely klinikai állapotának a legjobban megfelelne.

A kutatási munka ezen fázisának másodlagos célja egy olyan modell alkotása, amely az egészségügy más területein, illetve egyéb terápiás lehetőségek eseteiben is használható. A kutatásban kialakított munkamódszer felhasználható azokban az esetekben, ahol a klinikai eredmények javítása lényegesen magasabb költséget igényel. Nagy jelentősége lehet a szerző által kifejlesztett módszernek az innovatív technológiák finanszírozhatóságának megítélésakor, különösen olyan esetekben, amelyek során nagy megnyerhető egészségnyereség társul a költségek emelkedésével.

A költségek elemzése a finanszírozó szempontjából történik. A kutatás alapvetően arra a kérdésre keresi a választ, hogy mekkora gyógyszerköltség-többletet igényelne annak a terápiás gyakorlatnak az alkalmazása, amely során a betegek a klinikai állapotuknak és prediktív státuszuknak legjobban megfelelő kezelést kapnák. A farmakoökonómiai elemzésben klinikai evidenciaként a megfelelő minőségű, randomizált vizsgálatok végpontjai kerülnek értékelésre. A kutatásban a kemoterápiás kezelések hatékonyságának modellezéséhez ezért a szakirodalomból ismert, randomizált, III. fázisú vizsgálatok eredményei szolgáltatnak információt. A primer kutatás eredményei az egészségügyi döntéshozók számára felhasználhatók a vizsgált terület finanszírozási kérdéseiben és a terápiás irányelvek fejlesztésében. A szerző által leírt módszer bemeneti paramétereinek változtatásával tetszőleges terápiás területen és beteganyagon elvégezhető hasonló egészség-gazdaságtani elemzés.

A farmakoökonómiai kutatás több egymást követő lépése összességében egy olyan modellt eredményez, amely segítségével a vizsgált terápiás terület optimális klinikai gyakorlatának egészségnyeresége és költségnövekménye állapítható meg. A disszertáció primer kutatásában megalkotott modell logikai felépítése az alábbiak szerint történt:

#### 1. A farmakoökonómiai módszer kiválasztása:

Első lépésként kiválasztásra került az a farmakoökonómiai módszer, amelynek a szempontrendszerével a klinikai vizsgálatok szisztematikus áttekintéséből származó információk összesítése és a költségek elemzése elvégezhető. A módszer kiválasztásakor fontos szempont volt, hogy a rendelkezésre álló evidenciákat egységes szempontrendszer szerint lehessen értékelni.

#### 2. A terápiás protokollok szűrése

Az elemzés további fázisaiba csak azok a kemoterápiás protokollok kerülnek be, amelyek Magyarországon érvényes forgalombahozatali engedéllyel rendelkező hatóanyagokat tartalmaznak a metasztatikus vastagbélrák kezelésére.

Az érvényben lévő finanszírozási szabályozás is elemzésre kerül. Ennek során arra a kérdésre keresi a választ a szerző, hogy a klinikai vizsgálatokból ismert kemoterápiás protokollok finanszírozottak-e Magyarországon.

Ezeknek a szempontoknak megfelelően a primer kutatás elsősorban azokkal a kemoterápiás kezelésekkel foglalkozik, amelyek a magyarországi klinikai gyakorlatban elérhetőek. A primer kutatás megállapításai ebből adódóan a hazai onkológiai ellátás gyakorlati kérdéseire adnak választ.

### 3. Az optimális terápiás algoritmus modellezése

Ebben a fázisban azt az optimális terápiás lehetőséget tanulmányozza a szerző, amely kizárólag a klinikai szempontok alapján épül fel, eltekintve a valóságban meglévő finanszírozási korlátoktól. A metasztatikus vastagbélrák kezelésében a megfelelő életminőséggel elért túlélési idő meghosszabbítását lehet az egészségnyereség maximalizálásaként tekinteni, mivel ebben a klinikai állapotban a teljes gyógyulás nem lehetséges. A szerző az optimális kezelés algoritmusát a klinikai vizsgálatok eredményei és a terápiás irányelvek alapján határozza meg, elsődleges szempontként tekintve a túlélési idő és a betegségmentes idő hosszára.

### 4. Az elemzés időtávjának meghatározása

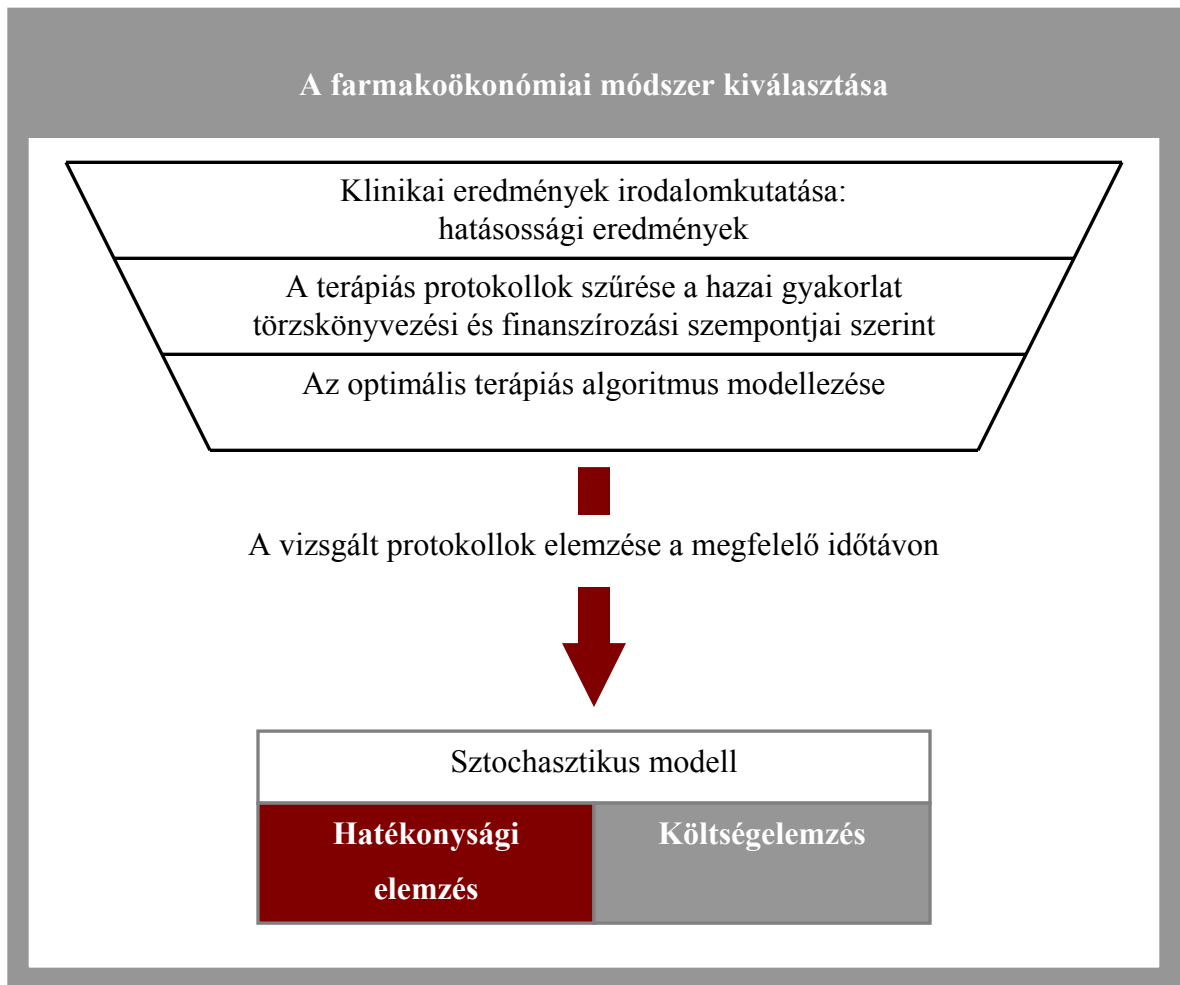
A vastagbélrák terápiájára vonatkozó evidenciákból meghatározható a kezelések időbeli lefolyása. Az egészség-gazdaságtani elemzés időtávjának meghatározásakor két fő szempont érvényesül: egyrészt a kezelési költségek kiszámításához az egyes protokollok hosszának a megállapítása, másrészt az éves költségek és klinikai előnyök összesítésének igénye.

### 5. A költségek és a hatékonyság modellezése

A randomizált klinikai vizsgálatok hatásossági eredményeiből kiindulva egy sztochasztikus modell segítségével meghatározásra kerül az összehasonlított protokollokkal elérhető klinikai előny, valamint a kezelések költsége. A hatékonyság szempontjából a szerző vizsgálja az

egyres protokollokkal elérhető túlélési idő, valamint a betegségmentes idő hosszát. A költségek elemzésekor a kezelési sémák várható átlagos gyógyszerköltségének meghatározására kerül sor.

A disszertáció farmakoökonómiai kutatásának vázlatát a 13. ábra mutatja be.



13. ábra: A farmakoökonómiai kutatásban alkalmazott módszer vázlata (Forrás: saját ábra)

### 6.2.1. A farmakoökonómiai módszer kiválasztása

A kutatási munka olyan egészség-gazdaságtani módszer alkalmazását teszi szükségessé, amelynek segítségével megállapítható a vizsgált betegség kezelésének költségigénye és terápiás nyeresége.

A kutatási munka első fázisában kiválasztásra kerül a megfelelő farmakoökonómiai módszer, amely alkalmas a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiás kezelésének hatékonyságának és költségének a vizsgálatára.

Az irodalom szisztematikus elemzése alapján megállapítható, hogy a vizsgált betegség terápiás lehetőségeinek direkt összehasonlítása nem lehetséges. Ennek oka az, hogy a randomizált, kontrollált, III. fázisú vizsgálatok betegszelekciós szempontjai jelentős eltérést mutatnak, ebből adódóan az egyes vizsgálatok klinikai feltételei különböztek egymástól. A kutatásban szereplő protokollok esetében így nem lehetséges egyszerűen a hatásossági eredményeket sorrendbe állítani és ez alapján megállapítani a kezelések hatásosságát. A kemoterápiás protokollok klinikai vizsgálataiban szereplő komparátorok különbözősége miatt a költségminimalizációs módszer elvetésre került, mivel nem lehetséges a kezelések hatásosságának direkt összevetése.

A betegség-költség vizsgálat módszere szintén elvetésre került, mivel definíció szerint a módszer nem foglalkozik a kezelések hatásosságával. A kutatás elsődleges céljaként viszont a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiás kezeléseinek hatásosságának elemzése szerepel, az önmagában történő költségelemzés nem teljesítené a kutatás célkitűzését.

Az irodalomkutatásban elemzett klinikai vizsgálatokkal kapcsolatban megállapítható továbbá, hogy nagy különbséget mutattak a komparátor protokollok is. Az 5-FU+LV kombinációk is jelentősen eltértek egymástól, így nem lehet megállapítani egy olyan közös referencia-kezelést, amelyhez képest általános megállapítások vonhatók le az egyes vizsgált protokollok hatásosságával kapcsolatban.

Közös volt ugyanakkor valamennyi vizsgálat esetében, hogy klinikai végpontként mindig szerepelt a teljes túlélés és a legtöbb esetben a progressziómentes túlélés eredménye. A primer kutatás céljának megfelelően a szakirodalom áttekintése után a további munkafolyamathoz ezért a költséghatékonysági analízis került kiválasztásra, amely során a klinikai vizsgálatoknak a teljes, és a progressziómentes túlélésre vonatkozó adatai kerültek felhasználásra. A módszer további előnye a kutatás szempontjából, hogy a költségek elemzésével költséghatékonysági arányszám határozható meg, továbbá vizsgálható a költségvetési hatás is.

### 6.2.2. A terápiás protokollok szűrése

Az irodalomkutatás során áttekintésre került valamennyi, az elmúlt tíz év során közölt randomizált, III. fázisú vizsgálat publikációja. Mivel a kutatás a finanszírozó szempontjából készült, az irodalomkutatás eredményei a releváns törzskönyvezési szabályozásnak megfelelően kerültek értékelésre. Ennek megfelelően azok a kezelési protokollok kerültek be a kutatás további munkafázisába, amelyek a forgalombahozatali engedély, a gyógyszerek törzskönyvezése és a finanszírozás szabályozása szerint a társadalombiztosítás részéről támogatott és alkalmazható kezeléseknek számítanak a vizsgált betegcsoportban.

A szerző összesítette a Magyarországon (2010. január 1-ig bezárólag) használt kezelések listáját. Az irodalomkutatásban eredetileg valamennyi, randomizált, III. fázisú vizsgálat eredménye szerepelt (ld. 7. melléklet). Mivel a fent meghatározott szempontok alapján a kutatás célja a magyarországi költséghatékonysági elemzés elvégzése a metasztatikus vastagbélrák kezelésében, ezért csak a Magyarországon releváns terápiás lehetőségek kerültek be a további elemzésbe.

A kutatás ezen fázisában a szerző áttekinti valamennyi készítmény forgalombahozatali engedélyét és alkalmazási előírátát. A kutatási munka során kizárásra kerülnek azok a kezelési protokollok, amelyek nem rendelkeznek érvényes forgalombahozatali engedéllyel a protokollban szereplő hatóanyagokra vonatkozóan. Mivel a tegafur+uracil hatóanyagot tartalmazó (UFT<sup>®</sup> kapszula) készítmény forgalombahozatali engedélyét visszavonták, így a további elemzésbe nem kerültek be az erre vonatkozó vizsgálati eredmények.

Az érvényes forgalombahozatali engedéllyel rendelkező készítmények eseteiben a terápiás javallat áttekintésére is sor került. Ennek alapján megállapítható, hogy valamennyi, a vizsgálatban a továbbiakban szereplő készítmény a metasztatikus (vagy előrehaladott) vastagbélrák első vonalbeli kezelésére javasolt a törzskönyvezés alapján. A költséghatékonysági elemzésbe így kizárólag érvényes forgalombahozatali engedéllyel és a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiájára törzskönyvezett készítményeket tartalmazó protokollok kerülnek be.

Mivel a kutatás elsődleges célja a metasztatikus vastagbélrák hazai terápiájának elemzése, elsősorban azoknak a protokolloknak kemoterápiás költségei kerülnek be a kutatásba, amelyek a finanszírozó szempontjából relevánsak a kezelések elvégzésekor. A primer kutatás ezen fázisában a szerző megvizsgálta, hogy a protokollok Magyarországon elérhetőek-e az érvényben lévő finanszírozási szabályok szerint. További szempontként az irodalomkutatásban szereplő protokollok esetében a gyógyszerek adagolási sémája is áttekintésre kerül a „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott - daganatellenes terápiák” Kézikönyve és a 9/1993. Kormányrendelet 2010. január 1-én érvényben lévő változata szerint. A 9. táblázat azokat a kezelési sémákat sorolja fel, amelyek a „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák” Kézikönyvében is megtalálhatók, továbbá szerepeltek randomizált, III. fázisú vizsgálatban. Ezek tehát azok a finanszírozott kemoterápiás sémák, amelyek Magyarországon érvényes forgalombahozatali engedéllyel rendelkező hatóanyagokat tartalmaznak, alkalmazásukat pedig klinikai vizsgálatok evidenciái támasztják alá.

9. táblázat: III. fázisú vizsgálatban szerepelt és Magyarországon finanszírozott protokollok (5-FU protokollok nélkül) (Forrás: OEP, 2010)

Finanszírozási kód	Protokoll	Dózis	Publikáció
7019	capecitabine	capecitabine: 2500 mg/m <sup>2</sup> naponta, 14 napig, 3 hetente	Hoff (2001), Twelves (2001)
7064	raltitrexed	raltitrexed: 3 mg/m <sup>2</sup> , 3 hetente	Maughan (2002), Ducreux (2006)
7046	irinotecan + 5-FU+LV	irinotecan: 180 mg/m <sup>2</sup> , LV: 200 mg/m <sup>2</sup> bólusban naponta 2 óra alatt, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> bólusban, utána 600 mg/m <sup>2</sup> folyamatos infúzióban 22 óra alatt; 2 hetente	Douillard (2000)
7275	oxaliplatin + 5-FU+LV	oxaliplatin: 85 mg/m <sup>2</sup> , LV: 200 mg/m <sup>2</sup> bólusban naponta 2 óra alatt, 5-FU 400 mg/m <sup>2</sup> bólusban, utána 600 mg/m <sup>2</sup> folyamatos infúzióban 22 óra alatt; 2 hetente	De Gramont (2000), Goldberg (2004)

Annak ellenére, hogy a kutatási munka elsősorban a kemoterápiák gyógyszeres költségeire összpontosít a költséghatékonysági elemzés során, a szerző fel kívánja hívni a figyelmet a „Nyilvántartott – és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott - daganatellenes terápiák” Kézikönyv és a randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatok protokolljai között mutatkozó különbségekre.

Szembetűnő, hogy az irinotecan, az oxaliplatin és a capecitabine kombinációs lehetőségei közül mindössze 1-1 oxaliplatin és irinotecan tartalmú, 5-fluorouracil alapú kombináció szerepel a daganatellenes kezelések „Kézikönyvében”. Az irinotecan monoterápiájával kapcsolatban viszont fontos felhívni a figyelmet, hogy ez a kezelési lehetőség az irinotecan törzskönyvezése alapján csak második vonalbeli kemoterápiás kezelésként alkalmazható.

A bevacizumab esetében megállapítható, hogy az irodalomkutatásban bemutatott, a klinikai vizsgálatokban szerepelt kombinációs protokollok közül egyik sem szerepel a



„Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák" Kézikönyvében. A 6. táblázatban szereplő 5-fluorouracil alapú bevacizumab protokollokat a „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák" Kézikönyve szerint finanszírozza jelenleg a társadalombiztosítás. A 7270 (bevacizumab+5-FU+LV) és a 7268 (bevacizumab+irinotecan+5-FU+LV) finanszírozási protokollokat viszont randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban nem tanulmányozták. A különbséget az 5-FU+LV dózisa adják: a magyar finanszírozási gyakorlatban a 2 hetes, De Gramont szerinti 5-FU+LV szerepel. A bevacizumab protokollok esetében tehát nincsenek összhangban a klinikai vizsgálatokban elemzett és a jelenlegi hazai finanszírozási gyakorlatban alkalmazható kezelési sémák.

A cetuximab esetében is megállapítható, hogy a jelenleg Magyarországon finanszírozott protokollok nem szerepeltek a klinikai vizsgálatokban. A „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák" Kézikönyvében megtalálható cetuximab+irinotecan+5-FU+LV kezelések telítő és fenntartó dózisa eltérnek a jelenleg ismert irodalmi közlésekből ismertektől. A különbséget a bevacizumabhoz hasonlóan, az 5-FU+LV adagolása jelenti.

Szerepelnek továbbá a „Nyilvántartott-és az E. Alapból a 959A-L HBCS-k szerint finanszírozott-daganatellenes terápiák" Kézikönyvében olyan protokollok, is, amelyeket nem vizsgáltak nagyszámú betegcsoporton. A raltitrexed esetében elmondható, hogy a 2 mg/m<sup>2</sup> dózist nem elemezték randomizált, III. fázisú vizsgálatban, ennek ellenére szerepel a finanszírozott protokollok listáján (7049). Hasonló a helyzet cetuximab esetében is: a 2 hetes adagolási protokoll lehetősége finanszírozott, annak ellenére, hogy erre vonatkozóan nem történt randomizált, fázis III. klinikai vizsgálat.

Összességében tehát megállapítható, hogy a lezárult klinikai vizsgálatokban szereplő kemoterápiák és a jelenleg Magyarországon alkalmazható és finanszírozásban részesülő protokollok között egyes hatóanyagok esetében eltérések mutatkoznak. Fontos megjegyezni, hogy a biológiai válaszmódosítók protokolljai közül jelenleg Magyarországon nincs olyan, amelyet randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatban nagy betegszámon elemeztek volna. A

különbséget az adja, hogy a finanszírozási protokollokban szereplő 5-FU+LV kombinációk eltérnek a vizsgálatban szerepelt sémáktól.

Mivel a Magyarországon alkalmazott finanszírozási protokollok és a klinikai vizsgálatokban szereplő adagolási sémák között eltérések mutatkoznak, a szerző az egészség-gazdaságtani kutatásban a kemoterápiás sémák gyógyszereinek költségét elemzi.

### 6.2.3. Az optimális terápia algoritmus modellezése

A kutatási munka ezen fázisának célja annak megállapítása, hogy a betegség ellátásában hogyan biztosítható a legnagyobb klinikai nyereség a megfelelő kemoterápiás protokollok kiválasztásával. A szerző az ismert evidenciák alapján azt az optimális terápia lehetőséget tanulmányozza, amely kizárólag a klinikai szempontokat veszi figyelembe, és eltekint a valóságban meglévő finanszírozási korlátoktól.

A randomizált, III. fázisú vizsgálatok eddigi eredményei alapján megállapítható, hogy a metasztatikus vastagbélrák kezelésében a biológiai válaszmódosítók, azaz a cetuximab és a bevacizumab voltak képesek túlélési előnyt adni a korábban standardnak számító kezelésekhez képest.

A biológiai válaszmódosítók randomizált, fázis III. vizsgálatainak eredményeit a 10. és a 11. táblázatok tartalmazzák.

10. táblázat: A bevacizumab túlélési előnyét igazoló vizsgálatok eredményei

(Forrás: a jelzett publikációk szerint)

Protokoll	PFS (hónap)	OS (hónap)	Publikáció
bevacizumab+oxaliplatin+5-FU+LV v. capetitabine	9,4	21,3	Saltz, 2008
oxaliplatin + 5-FU+LV vagy capetitabine	8,0	19,9	
bevacizumab + oxaliplatin + 5-FU+LV	n.a.	26,1	Hochster, 2008
oxaliplatin + 5-FU+LV	n.a.	19,2	
bevacizumab + oxaliplatin + 5-FU	n.a.	20,4	
oxaliplatin + 5-FU	n.a.	17,9	
bevacizumab + oxaliplatin + capetitabine	n.a.	24,6	
oxaliplatin + capetitabine	n.a.	17,2	
bevacizumab + irinotecan + 5-FU+LV	11,2	22,6*	Fuchs, 2007
irinotecan + 5-FU+LV	7,6	23,1	
bevacizumab + irinotecan + 5-FU+LV	8,3	19,2	
irinotecan + 5-FU+LV	5,9	17,6	
bevacizumab + irinotecan + 5-FU+LV	10,6	20,3	Hurwitz, 2004
irinotecan + 5-FU+LV	6,2	15,6	
bevacizumab + 5-FU+LV	8,8	18,3	Hurwitz, 2005
5-FU+LV	6,8	15,1	

(\* a vizsgálatban 22,6 hónap után még nem érték el a medián túlélési időt)

A cetuximab alkalmazásával kapcsolatban fontos szempont a K-ras gén genetikai vizsgálata. A jelenlegi ismereteink szerint a K-ras gén mutációja esetén az EGFR ellenes készítmények teljesen hatástalanok. A viszonylag alacsony betegszámú elemzések megállapítják, hogy a metasztatikus vastagbélrákos betegek 27-43 %-ában lehet direkt DNS-szekvencia analízissel kimutatni a K-ras mutációt. Az eredmények azt mutatják, hogy a metasztatikus vastagbélrákban szenvedő betegek mintegy 30-40 %-a mutat K-ras mutációt, és ezek a betegek nem reagálnak a cetuximab kezelésekre (Di Nicolantonio 2008). A jelenleg

publikált adatok alapján a K-ras gén mutációja önálló prediktív faktora az EGFR ellenes kezeléseknek. Bár alacsony esetszámon és főként többszörösen előkezelt metasztatikus vastagbélrákos betegeken történtek a vizsgálatok, a K-ras mutációt nem mutató, ún. vad típusú tumorok esetében a teljes túlélés szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a mutáns génnel rendelkező betegekhez képest (Lievre, 2006). A kutatások ugyanakkor rámutatnak arra, hogy megfelelően érzékeny genetikai módszerek szükségesek a K-ras gén mutációjának kimutatása érdekében (Di Fiore, 2007).

11. táblázat: A cetuximab túlélési előnyét igazoló vizsgálat eredményei  
(Forrás: Van Cutsem, 2009)

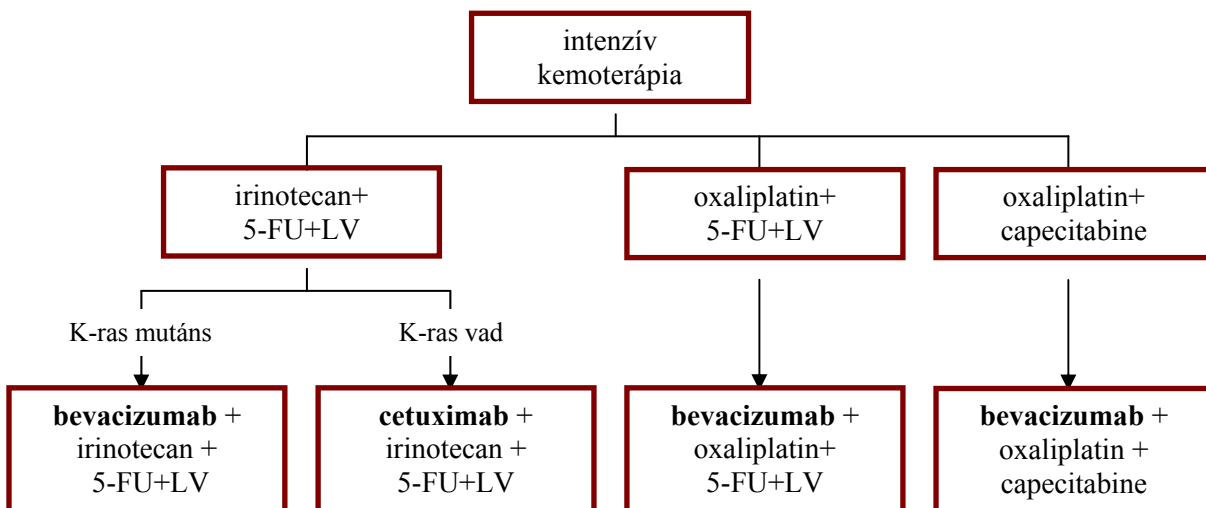
Protokoll	PFS (hónap)	OS (hónap)	Publikáció
cetuximab + irinotecan + 5-FU+LV	8,9	19,9	Van Cutsem, 2009
irinotecan + 5-FU+LV	8,0	18,6	
cetuximab + irinotecan + 5-FU+LV (K-ras vad)	9,9	24,9	
irinotecan + 5-FU+LV (K-ras vad típus)	8,7	21	

A klinikai vizsgálatok eredményei a nemzetközi terápiás ajánlásokban is visszatükröződnek. Ezek alapján elmondható, hogy az oxaliplatint és irinotecant tartalmazó kezelések jelentik a metasztatikus vastagbélrák kezelésének alapját, a biológiai válaszmódosító készítményeknek az alkalmazása viszont további klinikai előnyt jelent az ajánlások szerint.

A klinikai vizsgálatok eredményeit és a nemzetközi terápiás ajánlások szempontjait a biológiai válaszmódosítók alkalmazásával kapcsolatban az alábbiak szerint lehet összefoglalni (ld. 14. ábra):

- A biológiai válaszmódosítók alkalmazásának feltétele, hogy a betegeknek az általános állapota lehetővé tegye a kemoterápiás kezelést.

- Ha intenzív kemoterápiás kezelés lehetséges, a bevacizumab és a cetuximab alkalmazása klinikai előnyt jelent a túlélés szempontjából.
- Ha a bevacizumab kiegészítéssel történik az 5-FU+LV+irinotecan kezelés, hosszabb túlélés érhető el a klinikai vizsgálatok alapján.
- Ha a bevacizumab kiegészítéssel történik az oxaliplatin kezelés, hosszabb betegségmentes idő érhető el. Ezekben az esetekben vagy 5-FU+LV, vagy capecitabine hatóanyagokat is tartalmaznak a kezelések.
- Ha cetuximab kiegészítéssel folyik az irinotecan+5-FU+LV kezelés, hosszabb túlélés érhető el.
- K-ras vad genetikai esetekben még kedvezőbb eredmény figyelhető meg a cetuximab kezelésekkel, ezért az erre irányuló genetikai vizsgálatot el kell végezni a terápia megkezdése előtt.



14. ábra: A biológiai válaszmódosítók alkalmazásának sémája

(Forrás: saját ábra az irodalomkutatás alapján)

#### 6.2.4. Az elemzés időtávjának meghatározása

Az egészség-gazdaságtani kutatás idősíkjának kialakításakor az elsődleges szempont a finanszírozói perspektíva megjelenítése volt. Az éves költségvetési hatás és az éves egészségnyereség meghatározása érdekében a szerző 1 éves időtávot használ.

A metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiájának éves költsége a kezelési ciklusok árától és a kezelések ciklusszámtól függ. Klinikai szempontból az elsőként választott kemoterápiás kezeléseket az alkalmazási erőírásoknak megfelelően a progresszióig, azaz a betegség kiújulásáig lehet alkalmazni. Mivel jelenleg a metasztatikus vastagbélrák kezelésében a leghatékonyabb protokollok alkalmazásával sem érhető el 12 hónapos medián progresszióig eltelt idő, az elkezdett első vonalbeli kezelések hossza egy éven belül várhatóan befejeződik (ld. 10. és 11. táblázatok). Így a 12 hónapos kutatási időszak alkalmas az első vonalbeli kemoterápia idejének elemzésére.

2009-ben Magyarországon új kemoterápiás hatóanyagot tartalmazó protokoll nem került bevezetésre a vastagbélrák első vonalbeli kezelésében. Ebből következően a 2009. év során egyenletesnek feltételezhető a terápiák indításának időbeli eloszlása. Tekintettel a kezelések hosszára így elmondható, hogy az elemzésben szereplő betegek közül ugyanannyi kezdte a terápiáját az előző évben, mint amennyinek a kezelése átnyúlt a következő évre. Így a 2009. január 1. és 2010. január 1. közötti időszak alkalmas az éves költségvetési hatás meghatározására.

#### 6.2.5. A költségek és a hatékonyság modellezése

A kutatás fő célja a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kezelésében az innovatív, biológiai válaszmódosító gyógyszerek kiterjedt alkalmazásának költséghatékonysági elemzése. A kutatásnak ebben a fázisában sztochasztikus modell felhasználásával a szerző az elérhető egészségnyereségét, valamint az ezzel társuló kemoterápiás gyógyszerköltségek növekményét határozza meg (ld. 12. melléklet).

A kutatás a 2010. január 1-i állapotnak megfelelő aktuális finanszírozási helyzetet és a törzskönyvezési állapotot tartalmazza az egyes készítmények indikációs területére vonatkozóan.

A költségek, a hatékonyság és az egészségnyereség modellezésében a sztochasztikus modellben szereplő „betegek” kezelésének elemzése történik meg. Ebben az optimális kezelési rend szerint kialakított elméleti csoportban minden beteg a számára legnagyobb klinikai hatást biztosító kezelést kapja a szimuláció során. Az 1 éves időtávon alkalmazott kutatás módszertana és eredményei jól hasznosíthatók a vizsgált terápiás csoport éves költségvetési igényének meghatározásában.

### **6.3. A farmakoökonomiai elemzés ismertetése**

A szerző által kifejlesztett sztochasztikus modell segítségével a klinikai vizsgálatok eredményeinek felhasználásával kerül meghatározásra a vizsgált protokollok költsége és klinikai hatékonysága.

Az elemzés első részében a kemoterápiás kezeléseknél a finanszírozó szemszögéből felmerülő gyógyszerköltségeinek megállapításra kerül sor. A protokollok költségeinek meghatározásakor a modell a készítmények nagykereskedelmi árából indul ki, mivel a HBCS alapú finanszírozás esetén a nagykereskedelmi ár jobban reprezentálja a finanszírozó terhét. Az 5. mellékletben bemutatott táblázat szerint a legalacsonyabb áron, a kiszerezési egységeknek megfelelően kerülnek beszámításra az egyes hatóanyagok a protokollok átlagos gyógyszerköltségének megállapításakor.

A költségek számítását követően sor kerül a kemoterápiás kezeléseknél hatékonysági elemzésre, amely során a szerző a várható átlagos túlélési időt fejezi ki. A klinikai vizsgálatok eredményeiből a medián teljes túlélési idő adja a sztochasztikus modell bemeneti paraméterét. A szerző a legnagyobb hatású protokollok által megnyerhető átlagos túlélés hosszát határozza meg.

### 6.3.1. A modell matematikai alapja

A kezelések hosszát, a terápiák költségét egy sztochasztikus modell segítségével szimulálja a szerző, majd ezt a módszert alkalmazza a kezelések várható klinikai nyereségének meghatározásakor is.

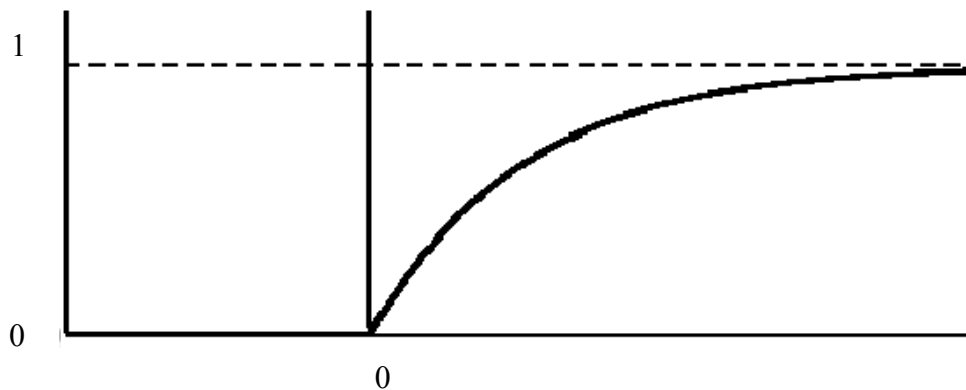
A modell alapját a kezelések időbeli történésének szimulációja adja. A legtöbb időtartamra vonatkozó változó leginkább egy exponenciális eloszlással jellemezhető (Fazekas, 2000).

Az exponenciális eloszlás tulajdonságai a következők:

- ha az  $X$  valószínűségi változó  $\lambda$  paraméterű eloszlást követ, akkor az eloszlásfüggvényt az alábbiak szerint írható le:

$$F(x) = \begin{cases} 1 - e^{-\lambda x}, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0. \end{cases}$$

Az eloszlásfüggvény grafikus ábrázolását a 15. ábra mutatja be.



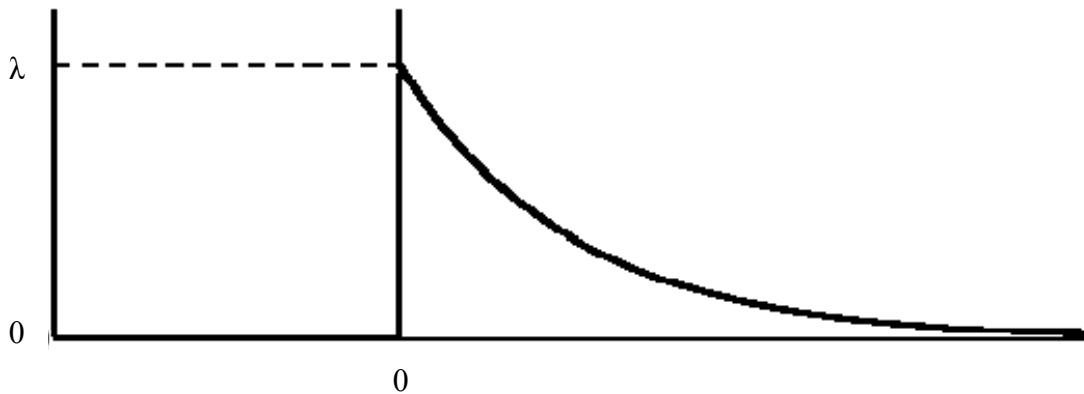
15. ábra: Az exponenciális eloszlás eloszlásfüggvénye (Forrás: Fazekas, 2000)



Az eloszlás függvény ismeretében az exponenciális eloszlás sűrűségfüggvénye az alábbiak szerint határozható meg:

$$f(x) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda x}, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0. \end{cases} \quad \text{ahol } \lambda > 0$$

A sűrűségfüggvény grafikusán ábrázolva a 16. ábrán látható alakot veszi fel.



16. ábra: Az exponenciális eloszlás sűrűségfüggvénye (Forrás: Fazekas, 2000)

Az exponenciális eloszlás néhány jellemző tulajdonsága:

- Az exponenciális eloszlás várható értéke:  $E(X) = 1 / \lambda$
- Az exponenciális eloszlás szórása:  $D(X) = 1 / \lambda$
- Az exponenciális eloszlás ferdesége:  $B_1(X) = 2$
- Az exponenciális lapultsága:  $B_2(X) = 6$

A modellezéshez Microsoft Excel<sup>®</sup> programot használ a szerző. A modell felhasználásával a szerző az egyes protokollok várható átlagos hosszát számítja ki. A klinikai vizsgálatokból ismert a kezelések medián hossza, ebből meghatározható az  $E(X)$ , és  $\lambda$  értéke is. A modell során a szerző felhasználja azt az állítást, amely szerint az exponenciális eloszlás esetén a ferdeség konstans. Ennek bizonyítását a momentumok módszerével végzi el a szerző:

- Az exponenciális függvény sűrűségfüggvénye:

$$f(x) = \lambda e^{-\lambda x}$$

- A feltételezés szerint, ha

$$\lambda = 1/\Theta$$

- akkor a momentumgeneráló függvény a számítások elvégzését követően:  $1/(1-\Theta s)$

Az eloszlás várható értékét  $M(X)$  a momentumgeneráló függvény első deriváltja a 0 helyen adja meg.

A deriválást követően  $X$ -helyére 0-át helyettesítve a várható érték  $\Theta$ . Ez az első momentum ( $\alpha_1$ ).

A második momentum ( $\alpha_2$ ; a momentum generáló függvény 2. deriváltja) a 0 helyen  $2 \Theta^2 = 2! \Theta^2$

A harmadik momentum ( $\alpha_3$ ; a momentum generáló függvény 3. deriváltja,) a 0 helyen  $6 \Theta^3 = 3! \Theta^3$

Az exponenciális eloszlás ferdeségét a momentumok felhasználásával a következő módon számolható ki, ahol az exponenciális eloszlás szórása:

$$D(X) = 1/\lambda = \Theta.$$

$$\Gamma = (\alpha_3 - 3 \alpha_1 \alpha_2 + (\alpha_1)^3) / D(X)^3$$

A kapott értékeket behelyettesítve az exponenciális eloszlás ferdesége 2, azaz konstans. A klinikai vizsgálatokból ismertek a medián kezelési és túlélési adatok (várható érték). Az exponenciális függvény eloszlás függvénye:

$$\text{ha } x > 0, \text{ akkor } F(X) = 1 - e^{-\lambda x}.$$

Így

$$y = 1 - e^{-\lambda x} \text{ ezt átrendezve:}$$

$$e^{-\lambda x} = 1 - y$$

Legyen  $z = 1 - y$ , ahol  $z$  egy egyenletes eloszlású valószínűségi változó ( $z \sim E[0;1]$ ). Erre a lépésre azért van szükség, mert a Microsoft Excel<sup>®</sup>-ben csak az egyenletes eloszlásfüggvény felhasználásával lehet exponenciális eloszlást generálni.

Ekkor:

$$e^{-\lambda x} = z$$

ennek a természetes alapú logaritmusát véve és a megfelelő átalakításokat elvégezve:

$$-\lambda x = \ln(z) \quad \text{azaz}$$

$$x = -\ln(z) / \lambda$$

Mivel az exponenciális eloszlás ferdesége konstans és az eloszlás függvény értéke a medián helyen 0,5, így a következő azonosságot írhatjuk fel:

$$F(\text{Me}) = 0,5$$

$$0,5 = 1 - e^{-\text{Me}\lambda} \quad \text{átrendezve és természetes alapú logaritmusát véve:}$$

$$-\ln(2) = -\text{Me} \lambda$$

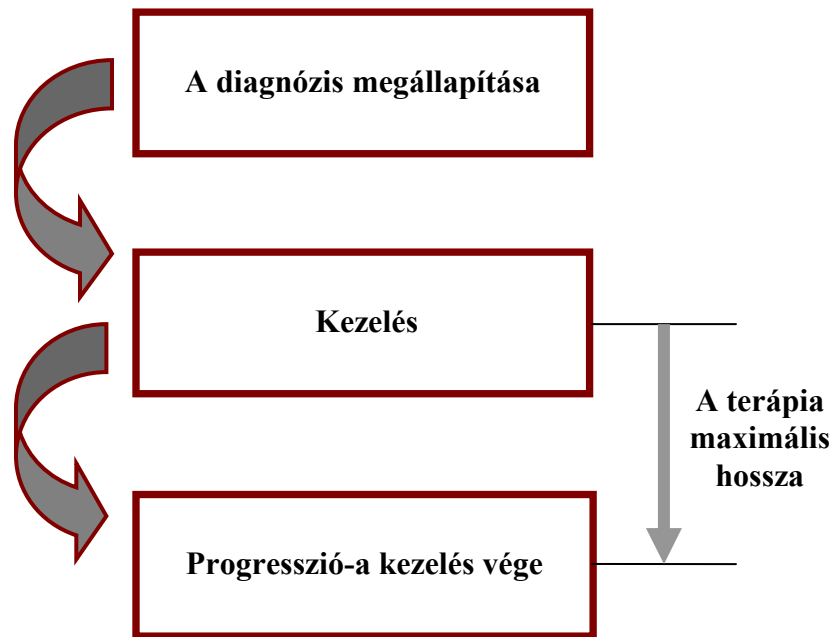
$$\lambda = \ln(2)/\text{Me}$$

Ez a képlet adja meg a modellben valamennyi vizsgált protokoll esetében a D12-es cellát, azaz a "Theta -várható értéket" (ld. 12. melléklet, csatolt CD).

A C24-es cellába valamennyi vizsgált protokoll esetében a modell egy egyenletes eloszlású valószínűségi változót, „z”-t generál. Ezt felhasználva az exponenciális eloszlás értéke  $x = -\ln(z) / \lambda$  képlettel adható meg. (ld. 12. melléklet, csatolt CD, *Bev+FOLFOX 4*, *FOLFOX 4*, *Bev+IFL*, *IFL*, *Cet+FOLFIRI*, *FOLFIRI* munkalapok, C24-es cella).

Annak érdekében, hogy a modell megfelelően reprezentálja a kezelések klinikai alkalmazását, az orvosi gyakorlatnak megfelelő módszertani korlátot kell felállítani a kezelés

hosszának maximalizálására. Minden protokoll esetében a klinikai vizsgálatokból ismert medián progresszióig eltelő idő adja a maximális ciklusszámot, kiindulva abból a szabályból, hogy a kezeléseket a betegség kiújulásakor be kell fejezni (ld. 17. ábra).



17. ábra: A betegség lefolyása és a terápia alakulása a modell szempontjából  
(Forrás: saját ábra)

A kezelések időbeli szimulációja szempontjából fontos meghatározni egy olyan időpontot, amelynél a progresszió legkésőbbi bekövetkezése valószínűsíthető. A modellben szereplő protokollok eseteiben egy évnek megfelelő időtávban határozza meg a szerző a terápia befejezése után a progressziómentes idő maximális hosszát. Ez a modellben a 2 hetes (14 napos) ún. *modell ciklust* alapul véve 26 ciklusként (52 hét) szerepel (ld. 12. melléklet, *Maximum progressziómentes idő a terápia befejezését követően, 1 6 cella, a költségmodellben*).

Mivel a kezelések várható időtartama egy éven belül alakul, a modellben így a gyógyszerköltségeket nem szükséges diszkontálni, mivel azok egy éven belül jelentkeznek.

Általános klinikai elv szerint a kemoterápia legfeljebb a progresszióig tart, a progressziómentes túlélés így meghatározza a kezelések maximális hosszát. Az alkalmazott kemoterápiák gyógyszerköltségeit a kezelés ciklusszáma és az egy terápiás ciklus gyógyszerköltségének szorzata adja meg. A modell az exponenciális eloszlás alapján képes a kezelések ciklusszámának meghatározására, így a gyógyszerköltségek vonatkozásban is exponenciális eloszlást feltételezhető, a klinikai vizsgálatok progressziómentes túlélésre vonatkozó értékeit felhasználva.

A modellben abból a feltételezésből indul ki a szerző, hogy a terápia hossza maximum a progresszióig eltelt idő lehet. Ennek a feltételnek a teljesülését egy minimum függvénnyel lehet biztosítani. Amennyiben az exponenciális eloszlás alapján a progresszióig eltelt időnél magasabb értéket eredményez, ott a maximális ciklusszámmal számol a modell (ld. 12. melléklet *Maximum progressziómentes idő a terápia befejezését követően, I 6 cella, a költség-modellben*).

A klinikai vizsgálatokból ismert túlélési adatokból kivonva a medián kezelési időt az eltolt medián értékét lehet meghatározni:

$$Me(\text{eltolt}) = Me(\text{túlélés}) - Me(\text{kezelési idő}),$$

azaz azt az értéket, amely megadja, hogy a kezelés befejezését követően várhatóan mennyit él még a beteg. Ebben az esetben is meghatározásra kerül a  $\lambda$  és  $\Theta$  értéke.

Az egyenletes eloszlásból történő transzformáció az előzőekben leírtaknak megfelelően történik.

Összességében elmondható, hogy a primer kutatásban alkalmazott sztochasztikus modell az időbeli történésének szimulációját adja meg a vizsgált kemoterápiás kezelések klinikai vizsgálatokból származó evidenciáinak felhasználásával. Az exponenciális eloszlás segítségével meghatározásra kerül a kezelések várható átlagos időtartama és az átlagos túlélési idő hossza, amelyek segítségével az egyes protokollok költséghatékonyságát számítja ki a szerző.

### 6.3.2. A költség-modell részletes ismertetése

A szerző a saját fejlesztésű sztochasztikus modelljének a segítségével tanulmányozza a kezelések költségének alakulását. Olyan elméleti betegcsoport szerepel ebben a modellben, amelyben a beteg a számára legnagyobb klinikai előnyt adó kezelést kapja. Az optimális kezelési elveknek megfelelően alkalmazott protokollok kezelési hosszát sztochasztikus modell segítségével határozza meg a szerző. Az alábbiakban a modell részeinek bemutatása következik, az excel modell megfelelő részeire történő hivatkozásokkal (ld. 12. melléklet, csatolt CD).

A klinikai vizsgálatokból származó hatásossági paraméterek a modell első munkalapján találhatóak (ld. *Hatásosság munkalap*). A modellben a vizsgált protokollok mindegyike külön szerepel. Bemeneti paraméterként a randomizált, klinikai vizsgálatok eredményeit használja a szerző, a szakirodalmi áttekintésből a bevacizumab és a cetuximab vizsgálatok adatai kerülnek felhasználásra. A hatásossági paraméterek megegyeznek a 10. és 11. táblázatban bemutatottakkal.

A bevacizumab+irinotecan protokollok közül a Hurwitz által 2004-ben publikált vizsgálatból indul ki a szerző. Ebben a vizsgálatban közölték ugyanis a túlélési időre vonatkozó lezárt eredményeket, illetve a Fuchs vizsgálat bevacizumab+irinotecan+5-FU karával szemben jobb eredmények születtek. A bevacizumab+oxaliplatin+5-FU+LV kombinációkat leíró klinikai vizsgálatokból a Saltz által 2008-ban közölt eredmények szerepelnek a modellben, a Hochster által vezetett vizsgálattal szemben. Ebben a vizsgálatban a jelenlegi magyar gyakorlatnak megfelelő FOLFOX 4 protokoll szerepel, így ennek a protokollnak a szimulációja pontosabb kalkulációt eredményez a FOLFOX 6 és a módosított, bólusban adott 5-FU kombinációhoz képest (Hochster, 2008).

A szerző meghatározza a bevacizumab+FOLFOX 4, a FOLFOX 4 és a XELOX protokollok egy ciklusra jutó költségét is. Mivel jelenleg azonban a XELOX protokoll Magyarországon nem használatos, a szerző a XELOX kezelés költségeit és a hatékonysági eredményeit nem tünteti fel a végleges eredmények között. A Saltz által publikált adatok a FOLFOX 4 és a XELOX protokollok hatásosságát összevontan értékelik. Ennek az oka az,

hogy egy korábbi vizsgálatban bebizonyították, hogy a XELOX hatása nem rosszabb a FOLFOX 4 hatásánál (Cassidy, 2008). A modellben ennek megfelelően ezeknek a sémáknak az összevont hatásossági eredményei szerepelnek a bevacizumab kombinációk esetében is. Fontos azonban megjegyezni, hogy Magyarországon a jelenlegi társadalombiztosítási támogatási rendszer szerint a bevacizumab és az oxaliplatin kombinációja nem alkalmazható. A cetuximab esetében a Van Cutsem által 2009-ben publikált adatokat használja a szerző.

#### 6.3.2.1. A kemoterápiás készítmények költsége

A modell második munkalapja tartalmazza a vizsgált kemoterápiás hatóanyagok nagykereskedelmi árát (ld. *Gyógyszer ktg., G oszlop*). A táblázat megadja az egyes készítmények hatóanyag egységre jutó árát is, a nagykereskedelmi ár és a kiszerelési egységek hatóanyagtartalmának hányadosaként (ld. *Gyógyszer ktg., I oszlop*).

Az OEP adatbázisából ismert nagykereskedelmi ár adja a számítások alapját, mivel ez tükrözi a finanszírozó szempontjából felmerülő költségeket a termelői árral szemben. Azokban az esetekben, ahol ugyanazt a hatóanyagot több gyártó különböző áron kínálja, a legolcsóbb készítménnyel számol a szerző.

A modell harmadik munkalapja a vizsgált kemoterápiás protokolloknak a gyógyszerköltségét adja meg. A kalkuláció alapját az egyes hatóanyagok adagolási sémájának megfelelően a felhasznált gyógyszer mennyiség adja. (ld. *Protokoll ktg.*). A kemoterápiás protokollok egy ciklusra jutó költségének meghatározása azonos módszerrel történik valamennyi séma esetében. A vizsgált kezelési sémákban szereplő hatóanyagok dózisa a referenciaként megadott klinikai vizsgálatoknak megfelelően szerepel a táblázatokban. A protokollokban a készítmények mennyiségét 1,75 m<sup>2</sup> testfelszínre, illetve 70 kg testtömegre határozza meg a szerző. A felhasználandó gyógyszer mennyiségeket végső soron a kiszerelési egységek egész számú többszöröse adják meg, amelyeknek a nagykereskedelmi ára jelenti az adott protokoll egy betegre jutó gyógyszerköltségét (ld. *Legolcsóbb doboz egységáron cellák*). Ennek eredményeképpen valamennyi protokoll egy kezelési ciklusára jutó gyógyszerköltségét a legalacsonyabb kiszerelési egységeknek a nagykereskedelmi ára adja, a megkívánt hatóanyag mennyiségének megfelelően. A szerző a

szimulációban a terápiás sémák különböző időbeli lefolyása miatt 2 hetes (14 napos) *modell ciklus* egységre vetíti a kúrák hosszát.

A továbbiakban a terápiás költségek megállapításához a szerző a kisserelési egységek szerint megadott medián gyógyszerköltségekkel számol (ld. *Protokoll kts. munkalap, medián összköltség kisserelési egységek szerint*). A farmakoökonómiai elemzés részeredményeként az egyes protokollok gyógyszerköltségének medián értékét a 12. táblázat tartalmazza.

## 12. táblázat: A protokollok medián összköltsége

(Forrás: saját számítás)

Kemoterápiás protokoll	2 hetes ciklus költsége (Ft)	Medián kezelési idő (hét)	Medián összköltség (Ft) (kisserelési egységek szerint)
IFL	117 980	27,6	1 628 120
bevacizumab + IFL	346 081	40,4	6 990 836
FOLFOX 4	98 898	12,57	1 243 284
bevacizumab + FOLFOX 4	441 050	13,57	5 985 673
FOLFIRI	106 555	25,7	1 719 632
cetuximab + FOLFIRI (telítő)	732 473	2	7 897 987
cetuximab + FOLFIRI (fenntartó)	575 993	24	

A modell negyedik munkalapja a sztochasztikus szimuláció bemeneti paramétereit összesíti (ld. *Modell imput*). Ennek megfelelően itt szerepel az egyes protokolloknak a 2 hetes modell ciklusra vonatkozó gyógyszerköltsége és a medián terápiás összköltség (ld. *I ciklus költsége* és *Terápia medián összköltsége* cellák). A kezelési időre vonatkoztatva a szerző megadja a klinikai vizsgálatból ismert medián kezelési idő értékeit, valamint a klinikai előnyt leíró progressziómentes túlélés idejét (PFS).

A modell a továbbiakban ezeknek a paramétereknek a felhasználásával határozza meg a vizsgált protokollok átlagos gyógyszerköltségét. A modell a kemoterápiás protokollok *medián összköltségét* 1 terápiás ciklus költsége és a klinikai vizsgálatokból ismert medián



kezelési idő szorzataként adja meg (ld. *Modell imput munkalap, D14, D28, D42 és H14, H28, H43 cellák*). A modell 5-10. munkalapja tartalmazza azokat a számításokat, amelyek az egyes protokollok átlagos kezelési idejét és átlagos gyógyszerköltségét határozzák meg (ld. *Bev+FOLFOX 4, FOLFOX 4, Bev+IFL, IFL, Cet+FOLFIRI, FOLFIRI*).

A sztochasztikus modell szempontjából a medián kezelési időnek meghatározó jelentősége van. A szerző által fejlesztett modell az egyes protokollok hosszának megállapításakor a klinikai vizsgálatokból ismert medián kezelési idő értékeiből indul ki, a kezelések maximumának meghatározásakor viszont a progresszióig eltelt időt használja. A 13. táblázat a medián PFS és a medián kezelési időket foglalja össze a klinikai vizsgálatok alapján.

13. táblázat: A medián PFS és kezelési idők a vizsgált protokolloknál

(Forrás: a táblázatban megadott hivatkozások szerint)

	Medián PFS (hónap)	Medián PFS (2 hetes ciklusban)	Medián kezelési idő (hét)	Medián kezelési idő (2 hetes ciklusban)	Forrás
bevacizumab + FOLFOX 4	9,4	20,42	27,14	13,57	Saltz, 2008
FOLFOX 4	8	17,38	25,14	12,57	
bevacizumab + IFL	10,6	23,03	40,4	20,2	Hurwitz, 2004
IFL	6,2	13,47	27,6	13,8	
cetuximab + FOLFIRI (K-ras vad)	9,9	21,51	26	13	Van Cutsem, 2009
FOLFIRI (K-ras vad)	8,7	18,90	25,7	12,85	

A klinikai vizsgálatokból ismert, hogy a kezeléseket nem feltétlenül adják a betegség kiújulásáig, hanem a progresszió előtt befejezik azokat (ld. *D10 cella*). A kemoterápiás kezelések alkalmazásának általános szabálya ugyanakkor az, hogy a kezeléseket maximum a

betegség kiújulásáig, azaz a progresszió bekövetkeztéig lehet alkalmazni. Ennek megfelelően a modell további bemeneti paraméterének a szerző a progressziómentes túlélés értékeit használja a maximális ciklusszám meghatározásához. A modell egységesen, minden protokoll esetében 2 hetes, ún. „modell ciklussal” számol (ld. *D6 cella*).

Mivel a medián érték közvetlenül nem alkalmazható sem a betegcsoportok várható kezelési idejének, sem pedig a költségek megállapításához, a szerző a modell segítségével az átlagos kezelési ciklusszámot határozza meg a korábban ismertetett matematikai módszer alapján. A módszer segítségével így minden protokoll esetében meghatározható a várható átlagos kezelési idő (ld. *F19 cella*). Ehhez a modell bemeneti paraméterként minden protokoll esetében a medián kezelési időre számított gyógyszerköltséget is megadja. Ennek meghatározása a korábban ismertetett matematikai módon, a kezelések medián hossza és az egy ciklus gyógyszerköltségének szorzatával történik. A modell végső eredményként ezekből határozza meg 10 000 eset szimulálásával a várható átlagos kezelési költséget (ld. *F20 cella: Átlag*).

A modell 11. munkalapja az eredményeket összesíti (ld. *Summa* munkalap). Ebben szerepel a vizsgált protokollokkal átlagosan megnyerhető betegségmentes idő (*C* oszlop), az átlagos terápiás költségeknek az egy évre vetített nagysága (*D* oszlop) és a betegenként számított, várható átlagos gyógyszerköltsége (*E* oszlop).

### 6.3.3. A hatékonyság-modell részletes ismertetése

Krónikus progresszív betegségek esetében, mint amilyen a vastagbélrák is, célszerű olyan végpontot választani a költséghatékonysági elemzések során, amely jellemzi a kórfolyamat előrehaladását és időbeli lefolyását. Ilyen lehet például a kezelés hossza, vagy a progressziómentes túlélés ideje. A betegség teljes időbeli lefolyását és a terápiás beavatkozások hatásosságát ugyanakkor a teljes túlélés reprezentálja, így ennek alkalmazása is megfelelő.

Az irodalomkutatásban áttekintésre került randomizált, III. fázisú vizsgálatok hatásossági paramétereit a biológiai válaszmódosítók esetében összesítve a 10. és 11. táblázat tartalmazza. Megállapítható, hogy valamennyi klinikai vizsgálatban a hatásosságot meghatározó

végpontként szerepel a válaszarány és a teljes túlélés, valamint a legtöbb esetben a progressziómentes túlélés.

A metasztatikus vastagbélrák kemoterápiáinak hatékonyságának meghatározása a költség-modell módosításával történik. Ebben az esetben a modell bemenő paramétereiként a randomizált, III. fázisú vizsgálatok medián teljes túlélésre vonatkozó eredményei szerepelnek. Ezeket a modell első munkalapján mutatja be a szerző (ld. 12. melléklet, Hatékonyság-modell, *Hatásosság* munkalap).

A szerző célja, hogy a sztochasztikus modell segítségével a biológiai válaszmódosítók randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálatainak teljes túlélésre vonatkozó adataiból meghatározza a várható átlagos túlélési idő nagyságát az elemzett protokollok esetében.

A hatékonyság-modell és a költség-modell matematikai alapjaiban és felépítésében teljes mértékben megegyezik. A különbséget az adja, hogy a hatékonyság-modell az egyes kemoterápiás protokollokkal elérhető átlagos túlélési időt határozza meg, megadva ezáltal a költséghatékonysági arányszám nevezőjét.

A hatékonyság-modell első munkalapja a klinikai vizsgálatok eredményeit foglalja össze, így tartalmazza a túlélési időre vonatkozó paramétereket is. A második munkalap az OEP adatbázison alapuló gyógyszerköltségeket mutatja be, ezekből a harmadik munkalapon számítja ki a szerző a modell segítségével az egyes protokollok gyógyszerköltségeit (*Gyógyszer ktg* és *Protokoll ktg* munkalapok). A negyedik munkalap felépítésében hasonló a költség-modellhez, de tartalmazza az egyes protokollok által a klinikai vizsgálatok során elért medián túlélési idő értékét (*Modell imput* munkalap, *D20, D34, D48 D62 D77, D91* cellák).

A vizsgált protokollokhoz tartozó, a klinikai vizsgálatokból származó túlélési adatokat a 14. táblázat összegzi. Az egységes kalkuláció érdekében a szerző a modell futtatásakor 2 hetes „modell ciklusok” szerint használja a klinikai vizsgálatokból származó túlélési időket.

14. táblázat: A medián teljes túlélés (OS) és kezelési idők a vizsgált protokolloknál

(Forrás: a táblázatban megadott hivatkozások szerint)

Protokoll	Medián OS (hónap)	Medián OS (2 hetes ciklusban)	Medián kezelési idő (hét)	Medián kezelési idő (2 hetes ciklusban)	Forrás
bevacizumab + FOLFOX 4	21,3	46,28	27,14	13,57	Saltz, 2008
FOLFOX 4	19,9	43,24	25,14	12,57	
bevacizumab + IFL	20,3	44,10	40,4	20,2	Hurwitz, 2004
IFL	15,6	33,89	27,6	13,8	
cetuximab + FOLFIRI (K-ras vad)	24,9	54,10	26	13	Van Cutsem, 2009
FOLFIRI (K-ras vad)	21	45,63	25,7	12,85	

A modell 5-10. munkalapja tartalmazza azokat a számításokat, amelyek az egyes protokollokkal elérhető átlagos túlélési időt határozzák meg (ld. *Bev+FOLFOX 4*, *FOLFOX 4*, *Bev+IFL*, *IFL*, *Cet+FOLFIRI*, *FOLFIRI*). A hatékonyság-modell ezeken a munkalapokon minden egyes vizsgált protokoll esetében bemenő paraméterként a klinikai vizsgálatokból ismert medián túlélési időt használja, 2 hetes modell-ciklusra számítva (ld. *L 10 cella*). A modell ezekből határozza meg 10 000 eset szimulálásával a várható átlagos túlélési időt 2 hetes modell ciklusokra vetítve (ld. *K20 cella: Átlagos túlélési idő*). Az *L 24 - L 10 023* cellákban a 10 000 szimulációnak megfelelő, hónapokban megadott túlélési időt számítja a modell, majd ez alapján határozza meg az átlagos túlélési idő hónapjait. Ez a *Summa* munkalap *C oszlopának* eredményei között kerül feltüntetésre. A vizsgált protokollok által betegenként elérhető átlagos túlélési idők a költséghatékonysági elemzés és a költséghatékonysági arányszám hatékonysági paramétereként szerepelnek a továbbiakban.

#### 6.4. A kutatás eredményeinek bemutatása

A szerző által fejlesztett modell segítségével a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiás kezelési sémájának egészségnyereségét és a gyógyszerköltségét lehet meghatározni.

Első lépésként a finanszírozó szempontjából felmerülő gyógyszerköltségek elemzése történt meg. A klinikai vizsgálatoknak a medián progressziómentes túlélésre vonatkozó eredményeiből kiindulva a modell segítségével meghatározásra került az egyes kezelésekkel elérhető átlagos betegségmentes idő (ld. 15. táblázat). A számítások gyakorlati jelentőségét az adja, hogy az alkalmazott terápiákat várhatóan legfeljebb az eredményül kapott időtartamig lehet alkalmazni. A betegségmentes idő ugyanis megadja a progresszió bekövetkezésének várható időpontját, amely után a megkezdett kezeléseket a szakmai szabályai szerint le kell állítani.

15. táblázat: A betegségmentes idő hossza a modell számításai szerint

(Forrás: saját számítás)

Protokoll	Átlagos betegségmentes idő (hónap)
bevacizumab+ IFL	8,78
IFL	4,40
bevacizumab+FOLFOX 4	8,85
FOLFOX 4	7,40
cetuximab + FOLFIRI (telítő)	9,35
cetuximab + FOLFIRI (fenntartó)	
FOLFIRI	8,05

A modell a klinikai vizsgálatok medián kezelési időre vonatkozó eredményeiből, mint bemenő paraméterekből protokollonként meghatározza a betegenként várható, átlagos kezelési időt. Ebből a továbbiakban kiszámíthatók a kemoterápiás protokollok gyógyszerköltségei. A 16. táblázat a készítmények nagykereskedelmi ára alapján számított gyógyszerköltségeket mutatja be, a sztochasztikus modell szerint meghatározott átlagos kezelési időknél megfelelően.

16. táblázat: Egy beteg kezelésének átlagos gyógyszerköltsége

(Forrás: saját számítás)

Protokoll	2 hetes ciklus költsége (Ft)	Teljes kezelési költség (Ft)
bevacizumab+ IFL	336 456	5 038 150
IFL	108 355	1 084 079
bevacizumab + FOLFOX 4	441 050	4 394 233
FOLFOX 4	98 898	918 561
cetuximab + FOLFIRI (telítő)	759 741	5 807 929
cetuximab + FOLFIRI (fenntartó)	603 262	
FOLFIRI	133 824	1 258 497

A biológiai válaszmódosítók, azaz a bevacizumab és a cetuximab költségei ezekben a protokollokban hozzáadódnak az IFL vagy FOLFIRI, illetve a FOLFOX kezelések költségeihez. Az így megállapítható gyógyszerköltség-növekmény megadja a bevacizumab és a cetuximab használatából adódó költségnövekmény várható átlagos nagyságát (ld. 17. táblázat).

17. táblázat: Egy betegre jutó gyógyszerköltség-növekmény a biológiai terápiák esetében  
(Forrás: saját számítás)

Protokoll	Gyógyszerköltség-növekmény (Ft)
bevacizumab+IFL vs. IFL	3 954 071
bevacizumab+FOLFOX 4 vs. FOLFOX 4	3 475 672
cetuximab+FOLFIRI vs. FOLFIRI	4 549 432

Az eredményekből megállapítható, hogy a bevacizumab és a cetuximab hozzáadása a FOLFIRI és a FOLFOX kemoterápiás kezelésekhez jelentősen megnöveli a költségeket. A számítások eredményei szerint így Magyarországon a biológiai válaszmódosító készítményeket tartalmazó terápiák alkalmazása betegenként átlagosan 3,48 millió forinttól 4,55 millió forintig terjedő gyógyszerköltség-többletet jelenthet.

Az eredmények értékelésénél azonban figyelembe kell venni azt a tényt, hogy jelenleg a bevacizumab+FOLFOX 4 terápia nem szerepel a finanszírozott protokollok listáján. Így ennek a kezelésnek a gyakorlati alkalmazhatóságát jelenleg elsősorban a finanszírozás szabályozása teszi lehetetlenné.

A vizsgált protokollok gyógyszerköltség elemzését követően a szerző meghatározta a kezelések klinikai hatékonyságát. A klinikai vizsgálatok medián túlélést leíró eredményeiből kiindulva 10 000 tagú kohort modellezésével a került kiszámításra a kezelések által elérhető átlagos túlélési idő.

Az eredményekből kitűnik, hogy a cetuximab és a bevacizumab alkalmazásakor a betegek várhatóan hosszabb ideig élnek a kezelések elindításának időpontjától számítva, mintha csupán IFL vagy FOLFIRI , illetve FOLFOX kezeléseket kapnának (ld. 18. táblázat).

18. táblázat: Egy beteg kezelésekor várható átlagos túlélési idő

(Forrás: saját számítás)

Protokoll	Várható átlagos túlélési idő (hónap)	Várható átlagos túlélési idő (év)
<b>bevacizumab+IFL</b>	19,26	<b>1,61</b>
IFL	15,32	1,28
<b>bevacizumab+FOLFOX 4</b>	19,22	<b>1,60</b>
FOLFOX 4	18,32	1,53
<b>cetuximab + FOLFIRI</b>	20,38	<b>1,70</b>
FOLFIRI	18,87	1,57

Az átlagos túlélési idő 1,60 és 1,70 év között várható betegenként a biológiai válaszmódosító hatóanyagok használatakor. Önmagában ez az eredmény is megmutatja a vastagbélrák kezelésében bekövetkezett fejlődést, hiszen három évtizeddel ezelőtt a betegség várható túlélési ideje nem érte el az egy évet (Scheithauer, 1993).

A továbbiakban a szerző a vizsgált protokollok költséghatékonyságát határozza meg. Ha a modell segítségével kiszámított gyógyszerköltség-növekményeket a klinikai hatékonysági eredmények egységére vetítjük, akkor az egyes protokollok növekményi költséghatékonysági arányát kapjuk meg.

A 19. táblázatban bemutatott eredmények szerint a bevacizumab+irinotecan kombináció kedvezőbb, mint a bevacizumab+oxaliplatin tartalmú kezelés, a cetuximab esetében pedig a genetikailag kiválogatott betegek esetében is kedvezőtlenebb a költséghatékonysági arány.



19. táblázat: Az egy betegre meghatározott költséghatékonysági arányszám

(Forrás: saját számítás)

Protokoll	Gyógyszerköltség-növekmény (Ft)	Túlélési előny (év)	Költséghatékonyság (Ft/életévnyereség)
bevacizumab+IFL vs. IFL	3 954 071	0,33	11 982 033
bevacizumab+FOLFOX 4 vs. FOLFOX 4	3 475 672	0,07	49 652 457
cetuximab+FOLFIRI vs. FOLFIRI	4 549 432	0,13	34 995 631

A bevacizumab+IFL kombináció esetében az önmagában adott IFL protokollhoz képest a túlélés egy évvel történő meghosszabbítása mintegy 12 millió forintba kerülne betegenként, míg ugyanez az érték a cetuximab használatkor 35 millió forintot jelentene. A bevacizumab+FOLOFOX kezelés esetében a túlélési idő egy évvel való meghosszabbítása azért tűnik rendkívül költségesnek, mivel ez a kombináció csak jelentéktelen klinikai előnnyel rendelkezik a FOLFOX kezeléshez képest. Mindezek alapján megállapítható, hogy a költséghatékonyság szempontjából a legkedvezőbb protokollnak a bevacizumab+irinotecan+5-FU+LV kezelés mutatkozik.

Ha a jelenlegi kezelési gyakorlatot akarjuk értékelni, akkor megállapítható, hogy Magyarországon nem állnak rendelkezésre azok az adatok, amelyek alapján a hatékonyság megállapítható lenne. Ebből adódóan nem határozható meg a kezelt betegek várható túlélési ideje a metasztatikus vastagbélrák esetében. A valós körülmények között így nem ismert az egyes készítmények és protokollok pontos hatékonysága a teljes túlélés tekintetében.

A bevacizumab és a cetuximab jelenleg Magyarországon finanszírozott protokolljai nem szerepeltek egyetlen klinikai vizsgálatban sem. A klinikai vizsgálatok eredményeiből csak következtethetünk a Magyarországon alkalmazott kezelések hatékonyságára, mivel eltérések vannak a protokollok dozírozásában. A finanszírozó számára így célszerű lenne az érintett kezelési sémák adagolási rendjét a klinikai vizsgálatokban szerepelt protokollokhoz igazítani. Mindezek ismeretében elmondható, hogy a klinikai vizsgálatokra épülő sztochasztikus modell eredményeiből következtetni lehet a jelenlegi kezelésekre hatékonyságára, de a pontos

értékeléshez szükség lenne a valós klinikai gyakorlat hatékonyságát bemutató adatokra. A modell eredményei önmagukban a várható átlagos túlélési idő nagyságára és a felmerülő gyógyszerköltségekre vonatkozóan szolgáltatnak információt a finanszírozással kapcsolatos döntésekhez.

## **6.5. A farmakoökonómiai elemzés következtetései és javaslatok**

A farmakoökonómiai kutatás eredménye azt mutatja, hogy a bevacizumab, illetve a cetuximab terápiás alkalmazása javíthatja a betegek életkilátásait, mivel ezeknek a készítményeknek a használata hosszabb túlélési időt eredményez, mint az önmagukban adott kemoterápiák.

A szerző által végzett kutatás alapján megállapítható, hogy a megfelelő betegregiszter hiányában azonban nem állnak rendelkezésre azok az adatok, amelyek a jelenlegi kezelési gyakorlatban használt kezelések hatékonyságát adnák meg. A klinikai vizsgálatokra épülő sztochasztikus modell eredményeit így nem lehet összehasonlítani a valós klinikai gyakorlatban használt kezelések hatékonyságával. A klinikai vizsgálatok eredményeiből sem levezethető teljes pontossággal a Magyarországon használt kezelések hatékonysága, mivel az 5-FU+LV adagolásában eltérés mutatkozik a kutatásokban szerepelt és a mindennapi betegellátásban alkalmazott protokollok között. Ebből következően a kutatásban alkalmazott sztochasztikus modellnek a hatékonyságra és a gyógyszerköltségekre vonatkozó eredményei a klinikai vizsgálatok evidenciáiból kiinduló és egy optimális kezelési gyakorlatra jellemző képet írnak le, amely egyes pontjaiban különbözik a valós gyakorlattól. A különbségek közül kiemelendő, hogy a bevacizumab és az oxaliplatin kombinációjának a finanszírozása nem megoldott és ebből adódóan nem elérhető jelenleg Magyarországon. Ugyanez igaz a capecitabine alkalmazására, amelynek segítségével kiváltható lenne a betegek számára megterhelő intravénás 5-FU kezelés. A költséghatékonysági eredményeket is figyelembe véve remélhetően ezek a kezelési lehetőségek is szerepelni fognak a vastagbélrák hazai finanszírozási és terápiás irányelveit összefoglaló új szabályozásban, amely az OEP és az Egészségügyi Minisztérium előkészítése alatt állt a disszertáció írásakor.

A disszertáció általános megállapításaként elmondható, hogy a daganatos megbetegedések esetében szükség lenne egy országos betegregiszter felállítására, amely követné az egyes beavatkozások hosszú távú hatását. A klinikai vizsgálatok eredményeit így össze lehetne vetni a valós gyakorlatban használt kezelések hatékonyságával és nyomon lehetne követni a terápiás költségek alakulását. A betegregiszter segítségével a terápiás idő hosszát, valamint hatékonysági paraméterként a túlélési idő hosszát lehetne elemezni, amely így felhasználható lenne a finanszírozási döntések megalapozásához.

## **6.6. A farmakoökonómiai elemzés összegrzése**

Ebben a fejezetben a szerző a vastagbélrák kezelésének farmakoökonómiai elemzésén keresztül mutatja be a daganatos megbetegedések finanszírozásával kapcsolatban megfogalmazódó aktuális kérdéseket. A kutatási munka ezen fázisának elsődleges célja annak bemutatása, hogy mekkora többletköltséget igényel a klinikai szempontból jelentős előnyt nyújtó innovatív kezelések alkalmazása. Mivel eddig nem született Magyarországon olyan átfogó elemzés, amely a vastagbélrák kezelésének hatásosságát állította volna szembe a megnövekedett költségekkel, így a disszertáció megállapításai alapvetően új információt adnak a daganatos betegségek egészség-gazdaságtani kérdéseinek a megismeréséhez.

A szerző saját fejlesztésű sztochasztikus modelljének segítségével határozza meg a vizsgált kezelési lehetőségek költséghatékonyságát. A finanszírozó szempontjából elkészített elemzés a terápiás lehetőségek várható költségét és hatékonyságát veti össze, kiindulva a klinikai vizsgálatok evidenciáiból. A sztochasztikus számítások alapját a kemoterápiás kezelések időbeli lefolyásának modellezése adja, amely minden kemoterápiás séma esetében 10 000 esetszám modellezésével történik. A vizsgált protokollok elemzésének eredménye azt mutatja, hogy a legnagyobb egészségnyereséget biztosító kezelések jelentős költségtöbblettel járnak, ugyanakkor nagy eltérések mutatkoznak a költséghatékonyság szempontjából. A biológiai válaszmódosítók hatékonyságát és gyógyszerköltségét összevetve a komparátor terápiákkal elmondható, hogy a bevacizumab esetében a túlélési idő egy évvel történő meghosszabbítása mintegy 12 millió forint többletköltséget jelentene betegenként, míg ugyanez az érték a cetuximab esetében több mint 35 millió forint lenne. A bevacizumab

hozzáadása a FOLFOX 4 kezeléshez jelentéktelen túlélési előnyt hozna a modell eredményei szerint, így a növekményi költséghatékonysági arányszám kedvezőtlenül alakul.

A modell eredményei alapján megállapítható a biológiai válaszmódosító kezelések közötti költséghatékonysági sorrend, amely meghatározó szempont lehet a finanszírozási döntések megalapozásában. A szerző által fejlesztett modell előnye továbbá, hogy a bemeneti paraméterek tetszőleges változtatásával egyéb terápiás lehetőségek elemzése is könnyen megvalósítható, a számítások pedig reprodukálhatók.

## 7. ÖSSZEFOGLALÁS

A rosszindulatú daganatos megbetegedések jelentős társadalmi problémát okoznak világszerte. Nemzetközi összehasonlítás szerint hazánkban rendkívül kedvezőtlenek a tumoros betegségek megbetegedési és halálozási mutatói, ezen belül sajnálatos módon a vastagbélrák esetében Magyarország rendelkezik jelenleg az egyik legmagasabb előfordulási gyakorisággal és halálozási aránnyal az Európai Unión belül.

A szerző az általános témafeldolgozáson túl a vastagbélrák példáján keresztül mutat be aktuális kérdéseket az egészség-gazdaságtan területéről. Az elmúlt évtized során a vastagbélrák kezelésében új, innovatív daganatellenes készítmények jelentek meg az onkológiai ellátásban. A klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy a korábbi kemoterápiákhoz képest nagyobb hatásosságot adó kezelések javítják a betegek életkilátásait: a várható túlélési idő jelentősen megnövekedett. Az új készítmények alkalmazása azonban hozzájárult az onkológiában tapasztalt költségrobbanáshoz.

Nemzetközi összehasonlításban daganatellenes kezelések magyarországi ráfordítása alacsonynak tűnik. Az egészségügyi kiadásokból az onkológia részesedése hazánkban megegyezik az Európai Unió gyakorlatával, jelentősen alacsonyabb ugyanakkor az egy főre jutó költségek értéke a vastagbélrák kezelésében újonnan alkalmazott biológiai válaszmodosítók esetében. A bevacizumab és a cetuximab felhasználása alacsony Magyarországon a nemzetközi összehasonlítások szerint. Sajnálatos módon hazánkban a vastagbélrák halálozási mutatói igen kedvezőtlenek, így az innovatív hatóanyagokkal kezelt betegek alacsony száma a kontinens egyik legmagasabb mortalitásával áll szemben.

### 7.1. A témafeldolgozás összesítése

A szerző a disszertációban elsősorban arra a kérdésre keresi a választ, hogy mekkora költséggel járna a nagy hatékonyságú daganatellenes készítmények kiterjedt alkalmazása a magyarországi betegek esetében. Az alkalmazott farmakoökonómiai elemzés egyben megállapítja a kezelésekkel megnyerhető egészségnyereség mértékét is. A szerző ezen kívül megvizsgálja a hazai kemoterápiás gyakorlatban bekövetkezett változásokat és a gyógyszerköltségek emelkedésének hátterét.

A szerző a dolgozat bevezető fejezetében az egészség-gazdaságtan és a farmakoökonómia szerepével foglalkozik. Az orvosi szakirodalom elemzésével feltárja a vizsgált megbetegedés epidemiológiai hátterét és a kezelésekkel kapcsolatban felmerülő költségek alakulását. A vastagbélrák kezeléseket finanszírozási gyakorlatának ismertetésével a szerző bemutatja a kemoterápiás protokollok alkalmazásának hazai feltételrendszerét is.

Külön fejezet foglalkozik a vastagbélrák kemoterápiájának irodalmi áttekintésével. A szerző bemutatja az elmúlt tíz év klinikai vizsgálatainak eredményeit és az érvényben lévő nemzetközi terápiás irányelveket. A publikációk részletes elemzése szolgáltatja azokat az információkat, amelyek segítségével azonosíthatók a leghosszabb túlélést biztosító kemoterápiás beavatkozások. A szerző megállapítja, hogy a jelenleg ismert evidenciák alapján a biológiai válaszmódosító monoklonális antitestek jelentik a leghatékonyabb kezelést. A klinikai vizsgálatok alapján a FOLFIRI és a FOLFOX kemoterápiás kombinációk kiegészítése bevacizumabbal a túlélés és a betegségmentes idő szignifikáns meghosszabbításával jár, csakúgy, mint a FOLFIRI kezelés cetuximabdal történő biztosítása. A cetuximab esetében a szerző külön foglalkozik a K-ras gén genetikai vizsgálatával, amelyek segítségével el lehet különíteni a cetuximab kezelésre alkalmas betegek csoportját.

A disszertáció kutatásának első részében a szerző megvizsgálja az OEP és az IMS adatainak feldolgozásával az elmúlt évtized gyógyszerforgalmának változásait és elemzi a vastagbélrák terápiájában bekövetkezett változásokat.

A farmakoökonómiai elemzés adja a disszertáció primer kutatásának második részét. Ebben a szerző bemutatja az a módszert, amely segítségével a vizsgált terápiás terület gyógyszerköltségei és az elérhető klinikai haszon meghatározható. A kutatás elsődleges célja megállapítani azt a gyógyszerköltség igényt, amely a vizsgált betegség leghosszabb túlélést eredményező kezelésekor merülne fel. A szerző ezért a rendelkezésre álló evidenciák alapján a legnagyobb klinikai hasznot adó kezelési sémák alkalmazását modellezi. A gyógyszerköltségek elemzése a finanszírozói szempontokat követi a kutatás során.

## 7.2. Eredmények

A szerző a vastagbélrák kemoterápiájának példáján keresztül mutatja be a hazai terápiás gyakorlatban bekövetkezett változásokat. Ennek az elemzésnek az eredménye alapján elmondható, hogy a biológiai válaszmódosító hatóanyagok közül megjelent a klinikai gyakorlatban a bevacizumab és a cetuximab, ráadásul évről-évre nagyobb felhasználás jellemző ezekre a készítményekre. A gyógyszerköltségek vizsgálata megmutatta, hogy az onkológiai készítmények forgalma a 2000. és 2009. évek között eltelt időszak alatt folyamatosan emelkedett, míg a teljes gyógyszerforgalom az utóbbi három év során stagnált. A vastagbélrák kemoterápiájának gyógyszerköltsége az irinotecan, az oxaliplatin és a biológiai válaszmódosító hatóanyagok térhódításával az elmúlt tíz év alatt mintegy harmincszorosára emelkedett. Mindezek alapján elmondható, hogy az onkológiai betegellátásban tapasztalható költségrobbanás egyik oka a költséges gyógyszerek felhasználásának növekedése, amelynek hátterében a terápiás gyakorlat megváltozása áll.

A farmakoökonómiai vizsgálat eredményei a metasztatikus vastagbélrák első vonalbeli kemoterápiás kezelésének gyógyszerköltségeit és a legnagyobb hatékonyságú kezelésekkel elérhető klinikai hasznot mutatják meg. Mivel eddig nem született Magyarországon olyan elemzés, amely a metasztatikus vastagbélrák kemoterápiás kezelésének költségeit állította volna szembe a hatékonysággal, így a disszertáció eredménye alapvetően új információt ad ennek a területnek a megismeréséhez.

A klinikai vizsgálatok evidenciái alapján felépített modell segítségével a szerző meghatározza a bevacizumab és a cetuximab tartalmú kezelések gyógyszerköltségét. Az eredmények szerint a bevacizumab és az IFL protokoll betegenként átlagosan 5,04 millió forint, a bevacizumab és a FOLFOX 4 protokoll kombinációja pedig betegenként átlagosan 4,39 millió forint gyógyszerköltséget jelentene. A genetikai vizsgálattal kiválasztott K-ras vad típusú betegek esetében a cetuximab és FOLFIRI kezelés gyógyszereinek költsége 5,81 millió forint lenne.

A vizsgált terápiás protokollok esetében a szerző meghatározza a kezelésekkel elérhető túlélési idő nagyságát is. Ha az arra alkalmas betegek megkapnák a bevacizumab kiegészítést az irinotecan vagy oxaliplatin tartalmú kemoterápiájukhoz, akkor a betegenként várható átlagos túlélési idő 1,61 illetve 1,60 év lenne. A genetikai vizsgálattal kiválasztott K-ras vad típusú betegek cetuximab és FOLFIRI kezelése 1,70 év várható átlagos túlélési időt jelentene. A vizsgált protokollok esetében elmondható, hogy a bevacizumab és a cetuximab alkalmazása meghosszabbítja a várható átlagos túlélési időt. A bevacizumab és a cetuximab hozzáadása az irinotecan tartalmú kezelésekhez 0,33, illetve 0,13 évvel jelenthet hosszabb túlélési időt betegenként, a bevacizumab hozzáadása az oxaliplatin kezeléshez ugyanakkor csupán 0,07 év túlélési előnyt jelenthet a farmakoökonómiai modell eredményei alapján.

A költséghatékonysági elemzés eredménye szerint a bevacizumab+IFL kombináció alkalmazásakor az önmagában adott IFL protokollhoz képest a túlélés egy évvel történő meghosszabbítása mintegy 12 millió forintba kerülne betegenként, míg ugyanez az érték a cetuximab használatkor 35 millió forintot jelentene. A bevacizumab+FOLFOX kezelés esetében ez az érték közel 50 millió forintot jelentene betegenként, ez a kombináció csak jelentéktelen klinikai előnnyel rendelkezik a FOLFOX kezeléshez képest. Mindezek alapján megállapítható, hogy a költséghatékonyság szempontjából a legkedvezőbb protokollnak a bevacizumab+irinotecan+5-FU+LV kezelés mutatkozik.

### **7.3. Következtetések**

A metasztatikus vastagbélrák kezelésének irodalmi elemzésével a szerző az elmúlt tíz év kutatási eredményeit tekinti át. Megállapítható, hogy a vizsgált protokollok előrelépést hoztak a betegség kezelésében, jelentősen meghosszabbítva a várható túlélési időt és a betegségmentes időszakok hosszát. Ez a fejlődés ugyanakkor a nagyszámú klinikai vizsgálat ellenére mindössze néhány hatóanyag alkalmazásának köszönhető, a kutatások többsége nem hozott szignifikáns javulást a betegek életkilátásainak javulásában.

A szerző a vizsgált betegcsoport esetében áttekinti a jelenleg Magyarországon alkalmazott kezelési gyakorlatot, és összeveti ezeket a klinikai vizsgálatokban szereplő protokollokkal. Az irodalomból ismert, hogy Magyarországon a bevacizumab és a cetuximab



kezelésekre alkalmas betegeknek csak kis hányada jut hozzá a kezeléshez. Ugyanakkor elmondható, hogy a jelenlegi gyakorlat szerint alkalmazott kezelések adagolási sémájukban némiképp eltérnek azoktól, amelyeket randomizált klinikai vizsgálatban próbáltak ki.

A költségek elemzése igazolta, hogy a metasztatikus vastagbélrák terápiájára fordított kiadások emelkedésének egyik oka az új, nagy hatékonyságú, ugyanakkor költséges terápiák megjelenése. A hazai gyógyszerforgalmi adatokból kitűnik, hogy az elmúlt tíz évben megjelent készítmények évről-évre növekvő ráfordítást igényelnek az Országos Egészségbiztosítási Pénztár költségvetéséből.

A szerző sztochasztikus modell segítségével meghatározza a leghosszabb túlélést eredményező kezelések kiterjedt alkalmazásának gyógyszerköltségét. Az elemzésből az derül ki, hogy a bevacizumab és a cetuximab széles körű felhasználása jelentős mértékben emelné a költségeket a vizsgált betegcsoportban.

A hatékonyság modellezése megerősítette a klinikai vizsgálatok eredményeit. Így elmondható, hogy abban az esetben, ha minden arra alkalmas beteg kezelése bevacizumab illetve cetuximab kiegészítéssel történne, javulnának a betegek életkilátásai. Az így biztosítható életévnyereség meghatározása azonban további kutatásokat igényel, mivel nem rendelkezünk olyan átfogó elemzésekkel, amelyekből a jelenlegi terápiás gyakorlat túlélési adatai ismertek lennének.

#### **7.4. Javaslatok**

A kutatás módszere és eredménye felhasználható a vastagbélrák terápiájának finanszírozási döntéseinek előkészítésében. A költség-modell eredményei alapján a finanszírozó szempontjából megállapítható, hogy a kezelésekkel megnyerhető életévnyereség arányban áll-e az igényelt ráfordítások nagyságával.

Az alkalmazott módszer ugyanakkor modellként szolgálhat más terápiás terület hasonló elemzéseire, amely esetekben átfogó vizsgálat szükséges a költségvetési hatás és a terápiás haszon megállapításához. Ennek megfelelően az Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet (ESKI) és az OEP megfelelő módosításokkal a modellt tetszőleges orvosi beavatkozás

elemzésére tudja hasznosítani. További daganatos megbetegedések kezelési eredményei és költségei ugyancsak feldolgozhatók a módszer segítségével, így az egyes tumortípusok összehasonlíthatóvá válnak az éves terápiás költség és a hatékonyság szempontjából.

Mivel a disszertáció a metasztatikus vastagbélrák kezelésének valamennyi kemoterápiás protokollját feldolgozta a hatásosság szempontjából, a Magyarországon még nem alkalmazott sémák bevezetésére is javaslatot tesz a szerző. A bevacizumab és az oxaliplatin hatóanyagok esetében számos vizsgálat igazolta a capecitabine hatóanyaggal való kombinációk hatásosságát. A szájon át szedhető capecitabine az intravénás 5-FU+LV kezelések kiváltását teszi lehetővé. A magasabb gyógyszerköltség miatt azonban szükség van azokra a költséghatékonysági vizsgálatokra, amelyek igazolják a kezelés finanszírozhatóságát.

A hatékonyság-modell segítségével ugyan a szerző elemzi az egyes protokolloknak tulajdonítható terápiás hatás mértékét, a valós klinikai gyakorlatra vonatkozó adatok hiányában ennek értékelése nem teljes. Az egészség-gazdaságtani döntések megalapozásához szükség lenne egy betegregiszter felállítására, amely követné az egyes beavatkozások hosszú távú hatását. A klinikai vizsgálatok eredményein túl így lehetőség adódna az egyes kemoterápiás kezeléseknél a túlélésre gyakorolt hatásának meghatározására.

Összességében tehát elmondható, hogy a nagy hatékonyságú kezelések hozzájárulhatnak a betegség túlélésének meghosszabbításához és a hazai halálozási arányok javításához, a biológiai válaszmódosító készítmények alkalmazása ugyanakkor további jelentős költségnövekedést okozna a vastagbélrák ellátásában.

## **8. SUMMARY**

Malignant tumors impose significant social problems worldwide. Morbidity and mortality indicators of tumor diseases in Hungary are exceptionally disadvantageous in international comparison. Unfortunately, in case of colon cancer, Hungarian disease incidence and mortality data are one of the highest among the countries of the European Union. The author focus mainly on the burden of colorectal cancer, as an example of actual topic of health economy.

In the past decade, novel innovative antitumor agents have been introduced in the oncology practice. Treatments with enhanced efficiency, in comparison to earlier forms of chemotherapy, improve life expectancy of patients, and the expectable survival has become significantly longer. On the other hand, application of the new preparations has contributed to a boom of expense detectable in the field of oncology. This expenditure, however, seems relatively small in international practice. The share of oncology in health expenses in Hungary is equal to that in the European Union. However, per-patient costs are significantly lower in the case of the new biological response modifiers used for the treatment of colon cancer. Application of bevacizumab and cetuximab is still rather limited in Hungary in international comparison. Unfortunately, colon cancer mortality in Hungary is very high, so the low number of patients treated with these novel innovative agents is opposed to one of the highest mortality figures in the continent.

### **8.1. Summary of the methodology**

The author attempts to quantify the expenses of an eventual, extensive application of high efficacy antitumor drugs in the Hungarian patient population. The health economical analysis also defines the extent of health benefit obtainable with these treatment forms. In addition, the author examines changes in the domestic chemotherapy practice and the background of the elevation of drug costs. In the introduction, the author provides a description of the role of health economy and pharmaco-economy.

In a literature analysis described in the introductory chapters of the dissertation, the author explores the epidemiological background of the disease and the possible expenses in relation with treatments. By describing the financing practice of the treatment of colon cancer, the author introduces the system of criteria of the application of chemotherapy protocols.

A separate chapter reviews the literature of chemotherapy in colon cancer. We are introduced to the results of the clinical studies of the past ten year and the effective international therapeutic guidelines. A detailed analysis of the publications provides data to identify chemotherapy protocols that provide the longest survival. Based on these evidences the author concludes that currently the biological response modifier monoclonal antibodies give the most effective treatment. Supplementation of FOLFIRI and FOLFOX chemotherapy combinations with bevacizumab results in significantly prolonged survival and disease free period. Supplementation of FOLFIRI with cetuximab provides similar results. Genetic examinations of K-ras gene for the determination of patients suitable for cetuximab treatment are also discussed.

In the first part of the research work, the author evaluates changes in drug sales and analyses alterations in the therapy of colon cancer, using data from NHF and IMS.

The primary research focus of the dissertation is a health economy analysis. Within this, the author describes a method for the determination of drug related costs in the examined therapeutic area and the expectable clinical benefit. The primary objective of the research is to define the amount of for drug related costs necessary for the therapy that ensures the longest survival in the disease in question. In other words, the author provides a model for the application of therapeutic protocols providing the greatest clinical benefit based on the available evidences. During the research, analysis of drug related expenses follows the points of view of the financier.

## 8.2. Results

With the example of the chemotherapy of colon cancer, changes in the domestic anti-cancer treatment practice are presented. As a result of the included analysis, it is determined that bevacizumab and cetuximab have been introduced as biological response modifiers, and the application of these substances increases every year. The analysis of drug costs shows that oncologic drug sales increased continuously between years 2000 and 2009, whereas total drug sales have stagnated in the past three years. The total drug cost of the chemotherapy of colon cancer has increased 30-fold in the past ten years, with the spreading of irinotecan, oxaliplatin and the biological response modifiers. Based on these calculations, one of the reasons of the explosion of costs detectable in oncology patient care is the expanding use of expensive drugs, and the background to this is changes in the therapeutic routine.

The results of the pharmacoeconomic analysis include an analysis of drug related expenses and expectable clinical benefits of first line chemotherapy treatment of metastatic colon cancer.

Since no such analysis comparing treatment costs of metastatic colon cancer and therapeutic efficacy has been available, results of the dissertation provide significant new information in this area.

Using a model built on evidences of clinical studies the author determines drug related costs of bevacizumab and cetuximab containing treatment combinations. The results show that the combination of bevacizumab and IFL protocol is HUF 5.04 million per patient on an average, and the combination of bevacizumab and FOLFOX 4 protocol would be HUF 4.39 million per patient. In case of K-ras wild type patients selected with genetic examination, the cost of cetuximab and FOLFIRI drug combination therapy would be HUF 5.81 million.

The author also determines the achievable increase in survival for the examined therapeutic protocols. Should suitable patients receive bevacizumab supplementation added to the chemotherapy containing irinotecan or oxaliplatin, the average expected survival would be 1.61 or 1.60 years, respectively. Cetuximab and FOLFIRI therapy of K-ras wild

type patients selected with genetic examination would mean 1.70 years of average expected survival.

For the examined protocols, it may be concluded that application of bevacizumab and cetuximab prolongs the expectable survival. Addition of bevacizumab and cetuximab to irinotecan-containing regimens provides a prolongation of survival by 0.33 and 0.13 years per patient, whereas addition of bevacizumab to oxaliplatin treatment provides only a 0.07-year survival advantage according to the results of the pharmaco-economic model.

By the application of the bevacizumab+IFL, prolongation of survival of a patient by one year would cost about HUF 12 million in comparison with IFL protocol, whereas the same prolongation by the addition of cetuximab would cost HUF 35 million. In case of bevacizumab+FOLFOX treatment the same value is about HUF 50 million per patient, while this combination only has negligible clinical advantages in comparison with FOLFOX therapy. Based on the results it is concluded that the combination of bevacizumab+irinotecan+5-FU+LV is the most beneficial protocol in terms of cost effectiveness.

### **8.3. Conclusions**

By conducting a literature analysis of the treatment of metastatic colon cancer, the author provides a review of the results of research of the past ten years. It is apparent that the examined protocols have brought enhancement in the treatment of the disease by significantly prolonging expectable survival and the length of disease free periods. This improvement is only attributable to the application of a small number of agents despite a high number of conducted clinical trials. Most of the trials have not provided significant improvement of the expectable life quality or survival of the patients.

The author provides a review of the current Hungarian therapeutic practice in the examined patient group and compares these to the protocols of the different clinical trials. The results of earlier literature show, that only a small portion of suitable patients has access to bevacizumab and cetuximab. Current practice differs in terms of dosage of protocols, those have been investigated in randomised clinical trials.

As demonstrated by the analysis of costs, one of the reasons of the increase in expenditures spent on the therapy of metastatic colon cancer is the emerging of these new, expensive high efficiency therapies. Domestic drug sales data show that expenses of the National Health Fund imposed by drugs, which have appeared during the past ten years, are larger every year.

With the help of a stochastic model, the author defines the drug related costs of extensive use of therapies providing the longest survival. This analysis shows that widespread use of bevacizumab and cetuximab would significantly increase expenses in the given patient groups.

Modeling efficiency has corroborated the results of the clinical trials. Generally, it can be stated that, if bevacizumab or cetuximab supplementation would be used in the treatment of all suitable patients, life expectancy of these patients would improve. Defining benefit in gained life years necessitates further research as currently no complex analysis including survival data of the current therapeutic practices is available.

#### **8.4. Recommendations**

The methodology and the results of the research may be applied during the process of decision making in the financial aspects of colon cancer management. Based on the results of the modeling of expenses, the financier may decide whether the benefit of years gained by the prolongation of survival is proportional to the magnitude of the required expenditures.

The proposed method may also serve as a model for similar analyses in other therapeutic areas where complex evaluation is necessary to define effects of expense planning and expectable therapeutic benefits. The Institute of Strategic Healthcare Research (Egészségügyi Stratégiai Kutatóintézet, ESKI) and the National Health Fund (OEP) may use this model for the analysis of an arbitrary medical intervention with the appropriate modifications. Treatment results and expenses of care of other tumor diseases may also be assessed with the help of this method, which makes different tumor types comparable in the aspects of annual costs of therapy and therapeutic efficacy.

As the dissertation provides efficacy analysis of all available chemotherapy protocols of the treatment of metastatic colon cancer, the author makes recommendations for the use of therapeutic schemes not yet implemented in Hungary. In case of the agents bevacizumab and oxaliplatin, a number of trials have demonstrated the efficacy of combinations with capecitabine. Oral capecitabine has the potential to replace intravenous 5-FU+LV therapy. Owing to the higher drug costs, however, it is necessary to perform cost effectiveness analysis to corroborate the financial viability of the treatment.

Although the author provides an analysis of the magnitude of therapeutic effect attributable to the different therapeutic protocols, this evaluation cannot become complete in lack of real clinical data. To support health economy decisions it would be necessary to set up a patient registry for the long term follow-up of each medical intervention. This would provide a tool to define the effect of chemotherapy treatments on patient survival, beyond the boundaries of clinical trials.

In summary, highly effective therapeutical compounds could improve clearly the overall survival and mortality rate. However, these novel, innovative treatments would increase further the cost of the care of metastatic colorectal cancer.



## 1. MELLÉKLET: IRODALOMJEGYZÉK

1. BJELAKOVIC B. et al. (2006): Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2): 281-291.
2. BOADWAY R.W, BRUCE N. (1984): Welfare economics. B. Blackwell, Oxford, (Oxfordshire), 1984.
3. BODOKY GY. (2002): Vastag és végbéldaganat. In: Eckhardt S (főszerk.): *Tabularum Onkologiae*. Melania Kiadó, Budapest, 2002; 91-95.
4. BODROGI J. et al. (2005): Az egészség-gazdaságtan gyakorlati alkalmazása I. rész. *Orvostovábbképző Szemle*, XII.évf. (12.) 13-18.
5. BONCZ I. et al. (2003) : 10 éves a HBCS! – A Homogén Betegségcsoportok (HBCS) rendszerének tapasztalatai finanszírozói oldalról, *Egészségügyi Menedzsment*, (3), 21-27.
6. BONCZ I. et al. (2004): A colorectalis szűrések egészség-gazdaságtani elemzése. *Magyar Onkológia*, 48 (2): 111-115.
7. BORDÁS I. (2000): Bevétel/közvetlen költség arány vizsgálata HBCS 4.2 adtok alapján; *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, (5). 512-517.
8. BRANDTMÜLLER Á. (2005): Markov-modellezés alkalmazása egészség-gazdaságtani elemzésekben. *Egészség gazdaságtan* (Szerk.: Gulácsi L.), Medicina, Budapest, 2005.
9. BURNETT N. G. et al. (2005) : Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden-and should be considered when allocating research fund. *British Journal of Cancer*, (2005), 92, 241-245.
10. CALLE E.E. et al.(2003): Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*, 2003;348 (17): 1625-1638.
11. CANCER CARE ONTARIO (CCO): The Role of Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Guideline Recommendations. A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC) Developed by the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group, Original Report Date: December 12, 2005, Current Report Date: May 28, 2008-online
12. CASADO E. (2008): UFT (tegafur–uracil) in rectal cancer. *Annals of Oncology* 19: 1371–1378

13. CASSIDY J et al. (2008): Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 20;26(12):2006-2012.
14. CARMICHAEL J. et al. (2002) : Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1;20(17):3617-27.
15. CHLEBOWSKY R.T. et al. (2004): Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 2004; 350 (10): 991-1004
16. CHUNG K. Y. (2005):Cetuximab Shows Activity in Colorectal Cancer Patients With Tumors That Do Not Express the Epidermal Growth Factor Receptor by Immunohistochemistry. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 23, (9).
17. COMELLA P et al. (2000): Biweekly irinotecan or raltitrexed plus 6S-leucovorin and bolus 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: A Southern Italy Cooperative Oncology Group phase II—III randomized trial, *Annals of Oncology* (11): 1323-1333.
18. COMELLA P et al. (2005): Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bólus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bólus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Annals of Oncology* Jun;16(6):878-86. Epub 2005 Apr 18.
19. CULYER A. J. (2005): Egészség-gazdaságtan, egészségügyi közgazdászok, és az egészségpolitikai döntéshozás politikája. *Egészség-gazdaságtan*, szerk.: Gulácsi L. Budapest, 2005
20. CUNNINGHAM D. et al. (2004): Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 351(4):337-45
21. De GRAMONT A. et al. (2000): Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 18, No (16) pp 2938-2947
22. DÉZSY J. (2006): Egészség-gazdaságtan-egy kisé másképpen. Az egészségügyi rendszer irracionálisai, tévedédei, illúziói. SpringMed 2006

23. DIAZ-RUBIO E. et al. (2007): Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *Journal of Clinical Oncology*; 25(27):4224-30.
24. DI FIORE F.(2007): Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. *British Journal of Cancer* 96, 1166 – 1169.
25. DI NICOLANTONIO F. et al (2008): Wild-Type BRAF Is Required for Response to Panitumumab or Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. Online közlés, www.jco.org November 10,
26. DÖBRÖSSY L. (2002) Cancer mortality in central-eastern Europe: facts behind the figures. *Lancet Oncology*; (3) 374-81.
27. DOUILLARD JY. et al. (2000): Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 25, 355(9209):1041-7.
28. DOUILLARD JY. et al (2002): Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 20(17):3605-16.
29. DÓZSA Cs. et al. (2007):A kemoterápiás kezelések új, költséghatékony ellátást támogató finanszírozási rendszerének kialakítása Magyarországon. *IME VI. Egészség-gazdaságtani Külömszám* , 25-31.
30. DRUMMOND M. et al. (2007): A daganatellenes kezelések költségeivel és költséghatékonysági elemzésével kapcsolatos európai perspektívák, *Journal of Clinical Oncology* ,25:191-195.
31. DUCREUX M. (2006): Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology*. 70(3):222-30. Epub 2006 Jun 30.
32. FALCONE A. et al. (2007): Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil,

- leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *Journal of Clinical Oncology* 25(13):1670-6.
33. FAZEKAS I. (Szerk.) (2000): Bevezetés a matematikai statisztikába. Kossuth Egyetemi Kiadó, Debrecen
  34. FERLAY J. et al.(2007): Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 18:581–592, 2007
  35. FRAZIER A.L. et al. (2000): Cost-effectiveness of screening for colorectal cancer in the general population. *JAMA* 2000;284(15):1954-61
  36. FUCHS C.S. (2007): Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bólus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *Journal of Clinical Oncology* ;25(30):4779-86.
  37. GIACCHETTI S. et al. (2000): Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 18 (1):136-47.
  38. GIACCHETTI S. et al. (2006): European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *Journal of Clinical Oncology*; 24(22):3562-9.
  39. GIDAI E. (1998): A piac szerepe az egészségügyben. *Egészségügy és piacgazdaság*. MTA Jövőkutatási Bizottság, Budapest.
  40. GIDAI E. (2007): Az egészségi állapot és a jövedelmi viszonyok kölcsönkapcsolata az EU országokban. *Magyar Tudomány*, 2007/9. 1145-1149.
  41. GOLD. M.R. et al. (1996): Cost effectiveness in health and medicine. *Oxford University Press*, Oxford.
  42. GOLDBERG R.M. et al (2004): A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, 22 . (1).
  43. GOLDBERG R. M. (2005): Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer *The Oncologist*, 10, (3) 40-48.

44. GOLDBERG R.M. et al. (2006): Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *Journal of Clinical Oncology*; 24(21):3347-53.
45. GOLFINOPOULOS V. et al (2007): Survival and disease-progression benefits with treatment regimens for advanced colorectal cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncology*; 8: 898–911.
46. GULÁCSI L. (Szerk.): Egészség gazdaságtan, Medicina, Budapest, 2005.
47. GULÁCSI L. (2008): Prioritásképzés és a finanszírozási küszöb alkalmazásának kérdései, Magyarország, 2008. *IME*, 2008. VII. évf. 8. sz
48. HEWITSON P. et al. (2007): Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cohrane Database Systematic Review*, 2007;(1): CD001216.
49. HOCHSTER H.S. et al. (2008): Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *Journal of Clinical Oncology*; 26(21):3523-9.
50. HOFF P.M. et al. (2001): Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study, *Journal of Clinical Oncology*, 19, (8) pp 2282-2292
51. HOLCZER M.(2007): A klinikai vizsgálatok és szabályozásuk-beavatkozással nem járó vizsgálatok. *Orvostovábbképző Szemle*, XIV. (1.)
52. HOSPERS G.A.P. et al. (2006): Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer, *Annals of Oncology* 17: 443–449
53. HURWITZ H. et al (2004): Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 350, No. 23.,
54. HURWITZ H. et al (2005): Bevacizumab in Combination With Fluorouracil and Leucovorin: An Active Regimen for First-Line Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 23 .(15)

55. JOHANNESSON M. (1996): The willingness to pay for health changes, the human-capital approach and the external costs. *Health Policy*, 36(3):231-244.1996.
56. JONKER D.J. et al. (2007): Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 357;(20) 2040.
57. JÖNSSON B. et al. (2007): A global comparison regarding patient access to cancer drugs, *Annals of Oncology* 18, (4).
58. JÖNSSON B. et al. (2008): Can we afford the value of innovation? *ISPOR Connections*, 14,(2), 13-14.
59. KABBINAVAR F. et al (2003): Phase II, Randomized Trial Comparing Bevacizumab Plus Fluorouracil (FU)/Leucovorin (LV) With FU/LV Alone in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2003 Jan 1;21(1):60-5
60. KALÓ Z. (2001): Bevezetés a farmakoökonómiába. Szerk.: Vincze J., Kaló Z., Bodrogi J. Medicina, 2001. Budapest
61. KALÓ Z. (2009) :Az egészség-gazdaságtani elemzések és az objektív támogatáspolitikai rendszer dilemmái Magyarországon. *Lege Artis Medicinae*;19(4–5):329–333.
62. KANAVOS P. et al. (2008): Colorectal Cancer in Europe and Australia: Challenges and opportunities for the future. LSE Health, London.
63. KARNER C. (2007): Gazdálkodás az egészségügyben–közgazdasági alapok. *Egészségügyi Gazdasági Szemle*, 2007/2.
64. KÁSLER M. (Szerk.): Az onkoterápia irányelvei, B+V, Budapest, 2001.
65. KÁSLER M. et al. (2008): Európai és hazai kihívások az onkológiában. *Magyar Onkológia* 52:21–33, 2008.
66. KELLOFF J (2005): New science-based endpoints to accelerate oncology drug development. *European Journal of Cancer*, 41 (491-501).
67. KLINE-LEIDY N. (2007): A Collaborative Approach to Patient Reported Outcome (PRO) Instrument Development: the EXACT-PRO Initiative, *ISPOR Connections*, Vol. 13, No 1, 8-9., 2007.
68. KNIPPEL B. (2008): Költségkontroll mechanizmusok az uniós gyógyszerellátásban. *IME VII.. (3.)* 5-10.
69. KOBELT G. (2002) Health economics: An Introduction to Economic evaluation. Office of Health economics, London

70. KOOPMAN M et al. (2007): Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial, *Lancet*, 370: 135–42
71. KOOPMANCHSAP M.A. et al. (1995): The friction cost method for measuring indirect cost of disease. *Journal of Health Economics*, (14): 171-189.
72. KOOPMANCHSAP M.A. et al. (1996): Indirect cost; The consequence of production loss or increased cost of production. *Medical care*, 34, (12): DS59-DS68.
73. KÖHNE C.H. (2005): Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *Journal of Clinical Oncology*. 23(22):4856-65..
74. KÖVI R. et al. (2004): Az ambuláns HBCS kialakításának lehetőségei, *Informatika és Menedzsment az Egészségügyben*, 2004/1. 5-9.
75. KRENYÁ CZ É. et al. (2008): Gyakoribb daganatos megbetegedések társadalmi betegségterhe Magyarországon. *IME*, VII: évf, 8. sz. 2008.
76. KÖZPONTI STATISZTIKAI HIVATAL (2008): Magyarország 2007, KSH, 2008.
77. KUMAR V. (Szerk.): A pathologia alapjai, Semmelweis, Budapest, 1994.
78. LANG D.L. (2003): Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 5: Modelling-beyond clinical trials, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 28. 433-439.
79. LÁNG I. (2004): A colorectális carcinoma biológiai terápia s lehetőségei; *Orvostovábbképző Szemle*, XI. (11).
80. LÁNG I et al. (2006): A colorectális carcinoma belgyógyászati-onkológiai kezelése. *Magyar Orvos* 2006/2, 25-34.
81. LEVIN B. et al. (2008): Screening and surveillance for early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology*, 2008;134(5):1570-1595.
82. LIEBERMAND.A.et al.(2001): One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. *New England Journal of Medicine* 2001;345 (8): 555-560.
83. LIEVRE A. (2006): KRAS Mutation Status Is Predictive of Response to Cetuximab Therapy in Colorectal Cancer. *Cancer Research*; 66: (8).

84. MARTINEZ M.E. et al. (1998): Calcium, vitamin D and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998;7(2): 163-168.
85. MACIOSEK M.V. et al. (2006): Colorectal cancer screening: health impacte and cost effectiveness. *American Journal of Preventive Medicine* 31 (1): 80-89
86. MAUGHAN T.S. (2002): Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*; 359(9317):1555-63.
87. MELTZER M. I. (2001): Introduction to health economics for physicians, *Lancet*, 358, (22)
88. MIHÁLYI P. (2003): Bevezetés az egészségügy közgazdaságtanába. Veszprémi Egyetemi Kiadó, Veszprém, 2003.
89. MIWA M. et al. (1998): Design of a novel fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *European Journal of Cancer*, 34:1274.81
90. OOSTERBRINK J.B. et al. (2002): Standardisation of cost. The Dutch Manual for Costing and Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*, 20, (7): 443-454. 2002
91. OTTÓ Sz. et al. (2005): A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. *Magyar Onkológia*, 99-107.
92. PAVLOVIC M. (2008): The EMEA Guideline on health related quality of life and its impact on drug development *ISPOR Connections*,14, (3)
93. PEARCE S. et al. (2001): More than just money” – widening the undersanding of cost involved in cancer care. *Journal of Advanced Nursing*, 33 (3), 371-379.
94. PORSCHEN R. et al (2007): Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *Journal of Clinical Oncology*; 25(27):4217-23.
95. SALTZ L.B. et al. (2000): Irinotecan plus fluorouracil and leukovorin for metastatic colorectal cancer, *New England Journal of Medicine*, 343 (13). 905-914
96. SALTZ L.B. et al. (2008): Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*;;26(12):2013-9.

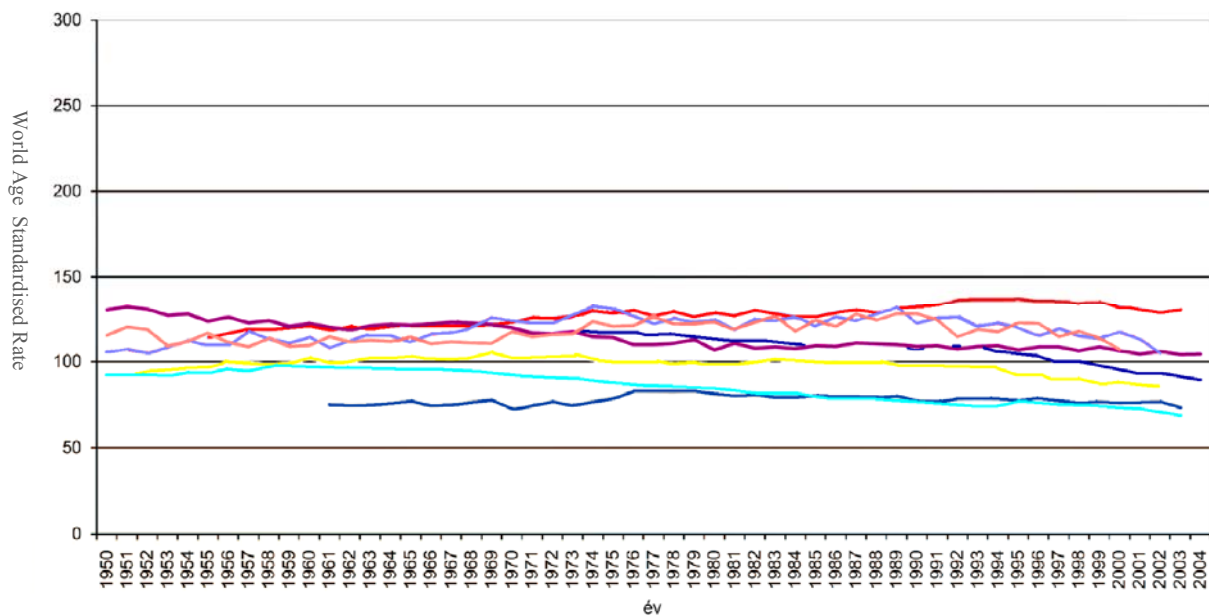


97. SCHEITHAUER W. et al. (1993): Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *British Journal of Medicine*; 306(6880):752-5.
98. SELBY J.V. et al. (1992): A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1992; 326 (10): 653-657.
99. SIMON T. (2007): Egészségérték-tudat és egészségérték-gazdálkodás. *Orvostovábbképző Szemle*, XIV. évf. 9. sz. 13-16.
100. SOBRERO A.F. et al. (2008): EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 26(14):2311-9.
101. SOUGLAKOS J. (2006): FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *British Journal of Cancer*; 94(6):798-805.
102. STEVENS M. C. G. (2005): Cure at what cost?, *European Journal of Cancer* 41, 2701-2703.
103. SZENDE Á. (2001): Az eljárások gazdasági értékelése. Bevezetés a farmakoökonómiába. Szerk.: Vincze J., Kaló Z., Bodrogi J. *Medicina*, 2001. Budapest
104. TOL J. et al. (2008): A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). An interim analysis of toxicity. *Annals of Oncology* 2008.(4):734-8.
105. TOURNIGAND C. et al. (2006): OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*, 24, (3)
106. TWELVES C. et al. (2001): Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared to 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III. trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma, *European Journal of Cancer*, (37) 2001, 597-604.

107. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE (2002): Screening for colorectal cancer: recommendation and rationale. *Annals of Internal Medicine*, 2002;137 (2):129-131.
108. VAN CUTSEM E. et al (2009).: Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 360;14.
109. VINCZE Z. (2001): Bevezetés a farmakoökonómiába. Szerk.: Vincze J., Kaló Z., Bodrogi J. *Medicina*, 2001. Budapest
110. WARE J. E.(1996): SF-36 Health Survey Update, *SPINE* vol 25, No 24, pp 3130-3139.
111. WEINSTEIN M. C. (2003): Principles of good practice for decision analytic modelling in health care evaluation: report of the ISPOR Task Force on good research practices: modeling studies. *Value in Health*, 2003. Vol. 6. No 1.:
112. WELTNER J. (2003): Egyes HBCS költségelemek kezelhetőségéről, különleges tekintettel a bérfejlesztésre; *Informatika és Menedzsment az Egészségügyben*, 2003/1. 20-24.
113. WHITLOCK E.P. et al. (2008): Screening for colorectal cancer: an updated systematic review. Evidence syntethis no 65. part 1. Rockville, Md.: Agency for Healthcare Research and Quality; October 2008.
114. WIEDEMANN W.J. et al. (2004): Oncological pharmacy: 10 steps forward. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 10 (2004),58-60.
115. WILKING N. et al. (2005): A pan European comparison regarding patient access to cancer. Karolinska Institute, Stockholm School of Economics, Stockholm, 2005.
116. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) IARC database
117. WORLD BANK (1993): World development report 1993. Investing in health. New York: *Oxford University Press*, 1993.
118. [http://www.acpgbi.org.uk/assets/documents/COLO\\_guides.pdf](http://www.acpgbi.org.uk/assets/documents/COLO_guides.pdf)
119. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=33931>  
(Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer,
120. <http://www.nccn.org/about/news/newsinfo.asp?NewsID=194>

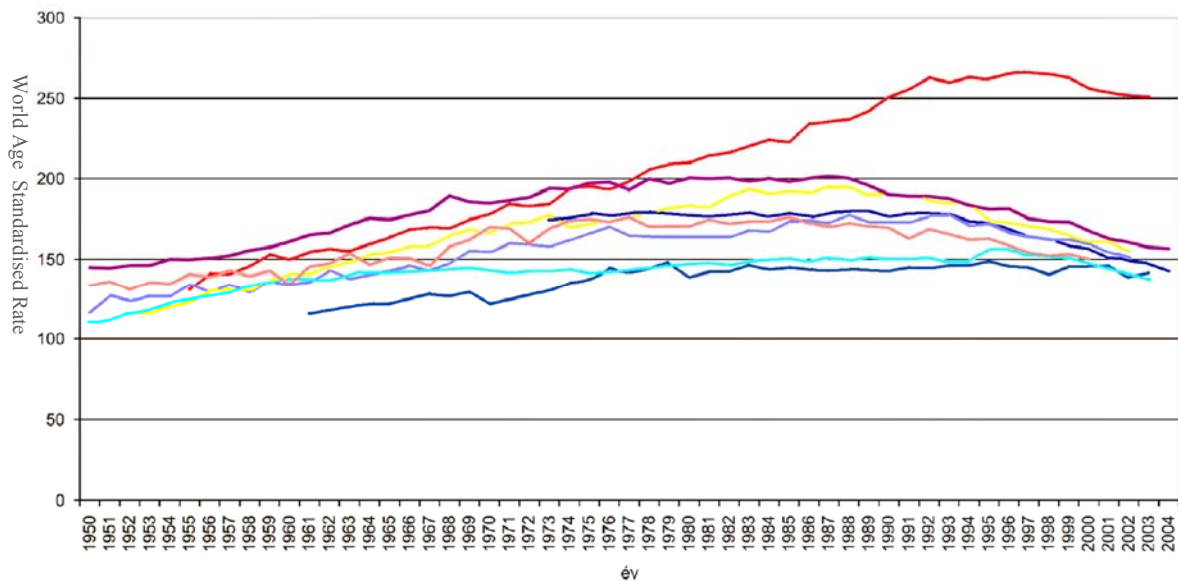
## 2. MELLÉKLET: DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MORTALITÁSA NŐK ESETÉBEN

(Forrás: Jönsson, 2007)



### 3. MELLÉKLET: DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEK MORTALITÁSA FÉRFIAK ESETÉBEN

(Forrás: Jönsson, 2007)



- Magyarország
- Németország
- Görögország
- Írország
- Olaszország
- Japán
- Hollandia
- Új-Zéland

#### 4. MELLÉKLET: A SZAKIRODALOM SZISZTEMATIKUS ÁTTEKINTÉSÉNEK KERESŐ KIFEJEZÉSEI

((colorectal OR colon OR "large bowel" OR rectal) AND (cancer OR tumor OR tumour OR carcinoma OR neoplasm)) AND (metastatic OR metastasis) AND ("first line" OR first-line OR untreated) AND (Capecitabine OR Irinotecan OR Oxaliplatin OR Bevacizumab OR Raltitrexed OR Uracil OR Tegafur OR Panitumumab OR Cetuximab)

A keresés szűkítése az alábbi kifejezések szerint történt:

- last 10 years, human, RCT, english

((colorectal[All Fields] OR ("colon"[MeSH Terms] OR "colon"[All Fields]) OR "large bowel"[All Fields] OR rectal[All Fields]) AND (("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]))) AND (("secondary"[Subheading] OR "secondary"[All Fields] OR "metastatic"[All Fields]) OR ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields])) AND ("first line"[All Fields] OR first-line[All Fields] OR untreated[All Fields]) AND (("capecitabine"[Substance Name] OR "capecitabine"[All Fields]) OR ("irinotecan"[Substance Name] OR "irinotecan"[All Fields]) OR ("oxaliplatin"[Substance Name] OR "oxaliplatin"[All Fields]) OR ("bevacizumab"[Substance Name] OR "bevacizumab"[All Fields]) OR ("raltitrexed"[Substance Name] OR "raltitrexed"[All Fields]) OR ("uracil"[MeSH Terms] OR "uracil"[All Fields]) OR ("tegafur"[MeSH Terms] OR "tegafur"[All Fields]) OR ("panitumumab"[Substance Name] OR "panitumumab"[All Fields]) OR ("cetuximab"[Substance Name] OR "cetuximab"[All Fields])) AND ("1999/01/03"[PDat] : "2008/12/30"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang] AND Randomized Controlled Trial[ptyp])

**5. MELLÉKLET: A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ KÉSZÍTMÉNYEK ÉS A NAGYKERESKEDELMI ÁR ALAPJÁN  
MEGHATÁROZOTT EGYSÉGÁR**

Készítmény neve	Kiszerezés	ATC kód	Hatóanyag	Hatóanyag mennyiség	Nagykerár (Ft)	Br. fogy. ár (Ft)	Egységár (Ft)
FLUOROURACIL-TEVA 250 MG/5 ML INJEKCIÓ	1x (üveg)	L01BC02	fluorouracil	250	268,4	355,0	<b>1,074</b>
FLUOROURACIL-TEVA 1000 MG/20 ML INJEKCIÓ	1x20 ml	L01BC02	fluorouracil	1 000	900,9	1 154,0	<b>0,901</b>
FLUOROURACIL-TEVA 500 MG/10 ML INJEKCIÓ	1x10 ml (üveg)	L01BC02	fluorouracil	500	439,3	581,0	<b>0,879</b>
FLUOROURACIL-TEVA 250 MG/5 ML INJEKCIÓ	5x (üveg)	L01BC02	fluorouracil	1 250	1 080,0	1 384,0	<b>0,864</b>
5-FLUOROURACIL "EBEWE" 50 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	1x20 ml injekciós üveg	L01BC02	fluorouracil	1 000	839,6	1 075,0	<b>0,840</b>
5-FLUOROURACIL "EBEWE" 50 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	5x5 ml ampulla	L01BC02	fluorouracil	1 250	993,3	1 273,0	<b>0,795</b>
5-FLUOROURACIL "EBEWE" 50 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	5x10 ml injekciós üveg	L01BC02	fluorouracil	2 500	1 975,6	2 469,0	<b>0,790</b>
FLUOROURACIL-TEVA 500 MG/10 ML INJEKCIÓ	5x10 ml (üveg)	L01BC02	fluorouracil	2 500	1 908,5	2 385,0	<b>0,763</b>
FLUOROURACIL-TEVA 250 MG/5 ML INJEKCIÓ	10x (üveg)	L01BC02	fluorouracil	2 500	1 908,5	2 385,0	<b>0,763</b>
5-FLUOROURACIL "EBEWE" 50 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	1x100 ml injekciós üveg	L01BC02	fluorouracil	5 000	3 759,0	4 645,0	<b>0,752</b>
ELOXATIN 5 MG/ML KONCENTRÁTUMHOZ VALÓ POR, OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	118 747,7	125 578,0	<b>2 374,953</b>
ELOXATIN 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x10 ml	L01XA03	oxaliplatin	50	60 512,6	64 431,0	<b>1 210,251</b>
ELOXATIN 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x20 ml	L01XA03	oxaliplatin	100	118 747,7	125 578,0	<b>1 187,477</b>

OXALIPLATIN HOSPIRA 5 MG/ML KONCENTRÁTUMHOZ VALÓ POR, OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	83 123,3	88 172,0	<b>831,233</b>
OXALIPLATIN HOSPIRA 5 MG/ML KONCENTRÁTUMHOZ VALÓ POR, OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	41 561,1	44 532,0	<b>831,222</b>
OXALIPLATIN-RATIOPHARM 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	74 725,4	79 354,0	<b>747,254</b>
OXALIPLATIN-RATIOPHARM 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	37 362,2	40 123,0	<b>747,243</b>
OXALIPLATIN MEDAC 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	33 600,0	36 173,0	<b>672,000</b>
OXALIPLATIN MEDAC 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	67 200,0	71 453,0	<b>672,000</b>
OXALIPLATIN MEDAC 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x150 mg/1500 mg	L01XA03	oxaliplatin	150	99 750,0	105 630,0	<b>665,000</b>
OXALIPLATIN PLIVA-LACHEMA 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x10 ml (50 mg/300 mg)	L01XA03	oxaliplatin	50	33 177,9	35 729,0	<b>663,558</b>
OXALIPLATIN HOSPIRA 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x10 ml	L01XA03	oxaliplatin	50	33 075,0	35 621,0	<b>661,500</b>
OXALIPLATIN HOSPIRA 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x20 ml	L01XA03	oxaliplatin	100	66 150,0	70 350,0	<b>661,500</b>
ELOXATIN 5 MG/ML KONCENTRÁTUMHOZ VALÓ POR, OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	60 512,6	64 431,0	<b>605,126</b>
OXALIPLATIN PLIVA-LACHEMA 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x20 ml (100 mg/600 mg)	L01XA03	oxaliplatin	100	60 477,9	64 394,0	<b>604,779</b>
OXALIPLATIN "EBEWE" 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	27 195,0	29 447,0	<b>543,900</b>

OXALIPLATIN-TEVA 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x10 ml	L01XA03	oxaliplatin	50	27 195,0	29 447,0	<b>543,900</b>
OXALIPLATINE MYLAN 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x50 mg/500 mg	L01XA03	oxaliplatin	50	27 195,0	29 447,0	<b>543,900</b>
OXALIPLATIN-TEVA 5 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x20 ml	L01XA03	oxaliplatin	100	54 390,0	58 002,0	<b>543,900</b>
OXALIPLATINE MYLAN 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	54 390,0	58 002,0	<b>543,900</b>
OXALIPLATIN "EBEWE" 5 MG/ML POR OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x100 mg/1000 mg	L01XA03	oxaliplatin	100	54 390,0	58 002,0	<b>543,900</b>
ERBITUX 5 MG/ML OLDATOS INFÚZIÓ	1x20 ml	L01XC06	cetuximab	100	52 159,8	55 661,0	<b>521,598</b>
ERBITUX 5 MG/ML OLDATOS INFÚZIÓ	1x100 ml	L01XC06	cetuximab	500	260 799,0	274 731,0	<b>521,598</b>
AVASTIN 25 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x4 ml-es injekciós üveg	L01XC07	bevacizumab	100	91 350,0	96 810,0	<b>913,500</b>
AVASTIN 25 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x16 ml-es injekciós üveg	L01XC07	bevacizumab	400	342 152,0	360 152,0	<b>855,380</b>
CAMPTO 40 MG/2 ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	1x2 ml	L01XX19	irinotecan	40	28 647,2	30 972,0	<b>716,179</b>
CAMPTO 100 MG/5 ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ	1x5 ml	L01XX19	irinotecan	100	66 843,0	71 078,0	<b>668,430</b>
IRINOTECAN HOSPIRA 20 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ 2 ML	1x2 ml	L01XX19	irinotecan	40	20 052,9	21 948,0	<b>501,323</b>
IRINOTECAN HOSPIRA 20 MG/ML KONCENTRÁTUM INFÚZIÓHOZ 5 ML	1x5 ml	L01XX19	irinotecan	100	46 790,1	50 022,0	<b>467,901</b>
IRINOTECAN HOSPIRA 20 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ 25 ML	1x25 ml	L01XX19	irinotecan	500	233 950,5	246 541,0	<b>467,901</b>
IRINOTECAN ACTAVIS 20 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x5 ml	L01XX19	irinotecan	100	40 105,8	43 004,0	<b>401,058</b>
IRINOTECAN ACTAVIS 20 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x2 ml	L01XX19	irinotecan	40	16 041,9	17 737,0	<b>401,048</b>



IRINOTECAN DABUR 20 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x2 ml	L01XX19	irinotecan	40	14 437,5	16 052,0	<b>360,938</b>
IRINOTECAN DABUR 20 MG/ML KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ	1x5 ml	L01XX19	irinotecan	100	36 093,8	38 791,0	<b>360,938</b>
XELODA 150 MG FILMTABLETTA	60x	L01BC06	capecitabin	9 000	13 986,0	15 578,0	<b>1,554</b>
XELODA 500 MG FILMTABLETTA	120x	L01BC06	capecitabin	60 000	90 772,5	96 204,0	<b>1,513</b>
CALCIUMFOLINAT-EBEWE 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	5x3 ml	V03AF03	kalcium-folinát	150	5 706,8	6 885,0	<b>38,045</b>
CALCIUMFOLINAT-EBEWE 15 MG KAPSZULA	20x	V03AF03	kalcium-folinát	300	9 908,9	11 297,0	<b>33,030</b>
CALCIUMFOLINAT-EBEWE 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	5x10 ml	V03AF03	kalcium-folinát	500	13 335,0	14 894,0	<b>26,670</b>
CALCIUMFOLINAT-EBEWE 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x30 ml	V03AF03	kalcium-folinát	300	7 659,8	8 936,0	<b>25,533</b>
LEUCOVORIN-TEVA 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x10 ml	V03AF03	kalcium-folinát	100	2 384,0	2 979,0	<b>23,840</b>
LEUCOVORIN-TEVA 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x20 ml	V03AF03	kalcium-folinát	200	4 642,1	5 703,0	<b>23,210</b>
LEUCOVORIN-TEVA 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x30 ml	V03AF03	kalcium-folinát	300	6 774,6	8 006,0	<b>22,582</b>
LEUCOVORIN-TEVA 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x50 ml	V03AF03	kalcium-folinát	500	10 389,8	11 802,0	<b>20,780</b>
LEUCOVORIN-TEVA 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x5 ml	V03AF03	kalcium-folinát	50	1 020,2	1 307,0	<b>20,404</b>
CALCIUMFOLINAT-EBEWE 10 MG/ML OLDATOS INJEKCIÓ	1x50 ml	V03AF03	kalcium-folinát	500	9 922,5	11 312,0	<b>19,845</b>

## 6. MELLÉKLET: AZ IRODALOMKUTATÁS SORÁN AZONOSÍTOTT PUBLIKÁCIÓK

1. Ahn JH, Kim TW, Lee JH, Min YJ, Kim JG, Kim JC, Yu CS, Kim WK, Kang YK, Lee JS. Oral doxifluridine plus leucovorin in metastatic colorectal cancer: randomized phase II trial with intravenous 5-fluorouracil plus leucovorin. *Am J Clin Oncol*. 2003 Feb;26(1):98-102.
2. Ashley AC, Sargent DJ, Alberts SR, Grothey A, Campbell ME, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Goldberg RM. Updated efficacy and toxicity analysis of irinotecan and oxaliplatin (IROX) : intergroup trial N9741 in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 2007 Aug 1;110(3):670-7.
3. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, Mariani L, Zilembo N, Ferrario E, Lo Vullo S, Aitini E, Isa L, Barone C, Jacobelli S, Recaldin E, Pinotti G, Iop A. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):439-44. Epub 2007 Jan 23.
4. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L, Cassata A, Artale S, Frustaci S, Pinotti G, Bonetti A, Carreca I, Biasco G, Bonaglia L, Marini G, Iannelli A, Cortinovis D, Ferrario E, Beretta E, Lambiase A, Buzzoni R; Italian Trials in Medical Oncology (I.T.M.O.) Group. Randomized multicenter Phase II trial of two different schedules of irinotecan combined with capecitabine as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004 Jan 15;100(2):279-87.
5. Bécouarn Y, Senesse P, Thézenas S, Boucher E, Adenis A, Cany L, Jacob JH, Cvitkovic F, Montoto-Grillot C, Ychou M; Digestive Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. A randomized phase II trial evaluating safety and efficacy of an experimental chemotherapy regimen (irinotecan + oxaliplatin, IRINOX) and two standard arms (LV5 FU2 + irinotecan or LV5 FU2 + oxaliplatin) in first-line metastatic colorectal cancer: study of the Digestive Group of the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *Ann Oncol*. 2007 Dec;18(12):2000-5. Epub 2007 Sep 4.

6. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G, Novotny W, Snyder S, Dewhirst M, Greenberg C. Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer*. 2004 Jul 1;101(1):77-82.
7. Borget I, Aupérin A, Pignon JP, Abbas M, Bouché O, Mousseau M, Raoul JL, Bedenne L, Cassan P, Clavero-Fabri MC, Stremstoerfer N, Nasca S, Queuniet AM, Ducreux M; Fédération Francophone de Cancérologie Digestive. Cost-effectiveness analysis of first-line chemotherapies in metastatic colorectal cancer. Results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 randomized trial. *Oncology*. 2006;71(1-2):40-8. Epub 2007 Mar 5.
8. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, Trojan A, Helbling D, Pestalozzi B, Caspar C, Ruhstaller T, Roth A, Kappeler A, Dietrich D, Lanz D, Mingrone W; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Bern, Switzerland. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol*. 2008 Jul;19(7):1288-92. Epub 2008 Mar 17.
9. Borner MM, Bernhard J, Dietrich D, Popescu R, Wernli M, Saletti P, Rauch D, Herrmann R, Koeberle D, Honegger H, Brauchli P, Lanz D, Roth AD; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), Berne, Switzerland. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol*. 2005 Feb;16(2):282-8.
10. Borner MM, Schoffski P, de Wit R, Caponigro F, Comella G, Sulkes A, Greim G, Peters GJ, van der Born K, Wanders J, de Boer RF, Martin C, Fumoleau P. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002 Feb;38(3):349-58.
11. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, Falk S, Borner M, Oza A, Skovsgaard T, Munier S, Martin C. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3617-27.
12. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Saltz L. Randomized phase III

- study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
13. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Burger U, Garin A, Graeven U, McKendric J, Maroun J, Marshall J, Osterwalder B, Pérez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schilsky RL; Capecitabine Colorectal Cancer Study Group. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol.* 2002 Apr;13(4):566-75.
  14. Chong G, Bhatnagar A, Cunningham D, Cosgriff TM, Harper PG, Steward W, Bridgewater J, Moore M, Cassidy J, Coleman R, Coxon F, Redfern CH, Jones JJ, Hawkins R, Northfelt D, Sreedharan S, Valone F, Carmichael J. Phase III trial of 5-fluorouracil and leucovorin plus either 3H1 anti-idiotypic monoclonal antibody or placebo in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2006 Mar;17(3):437-42. Epub 2005 Nov 25.
  15. Colucci G, Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Serravezza G, Lelli G, Leo S, Filippelli G, Nicoletta G, Brandi M. 5-fluorouracil and levofolinic acid with or without recombinant interferon-2b in patients with advanced colorectal carcinoma: a randomized multicenter study with stratification for tumor burden and liver involvement by the Southern Italy Oncology Group. *Cancer.* 1999 Feb 1;85(3):535-45.
  16. Comella P, De Vita F, Mancarella S, De Lucia L, Biglietto M, Casaretti R, Farris A, Ianniello GP, Lorusso V, Avallone A, Carteni G, Leo SS, Catalano G, De Lena M, Comella G. Biweekly irinotecan or raltitrexed plus 6S-leucovorin and bolus 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase II-III randomized trial. *Ann Oncol.* 2000 Oct;11(10):1323-33.
  17. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, De Vita F, Buzzi F, Tafuto S, Maiorino L, Mancarella S, Leo S, Lorusso V, De Lucia L, Roselli M. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol.* 2005 Jun;16(6):878-86. Epub 2005 Apr 18.
  18. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, Bets D, Mueser M, Harstrick A, Verslype C, Chau I, Van Cutsem E. Cetuximab monotherapy and

- cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):337-45.
19. Damle B, Ravandi F, Kaul S, Sonnichsen D, Ferreira I, Brooks D, Stewart D, Alberts D, Pazdur R. Effect of food on the oral bioavailability of UFT and leucovorin in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2001 Mar;7(3):517-23.
  20. de Gramont A, Buyse M, Abrahantes JC, Burzykowski T, Quinaux E, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, Tournigand C. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3224-9.
  21. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homérin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):2938-47.
  22. Delaunoy T, Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Findlay BP, Thomas SP, Salim M, Schaefer PL, Stella PJ, Green E, Mailliard JA. Mortality associated with daily bolus 5-fluorouracil/leucovorin administered in combination with either irinotecan or oxaliplatin: results from Intergroup Trial N9741. *Cancer*. 2004 Nov 15;101(10):2170-6.
  23. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M, Abad A, Carrato A, Queralt B, Reina JJ, Maurel J, González-Flores E, Aparicio J, Rivera F, Losa F, Aranda E; Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4224-30. Epub 2007 Jun 4.
  24. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, Jandik P, Iveson T, Carmichael J, Alakl M, Gruia G, Awad L, Rougier P. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.

25. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, Vincent MD, Lembersky BC, Thompson S, Maniero A, Benner SE. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3605-16.
26. Ducreux M, Bouche O, Pignon JP, Mousseau M, Raoul JL, Cassan P, Leduc B, Berger C, Dunant A, Fournet J, Bedenne L; FFCD 9601 Collaborative Group. Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology*. 2006;70(3):222-30. Epub 2006 Jun 30.
27. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G; Gruppo Oncologico Nord Ovest. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670-6.
28. Feliu J, Castañón C, Salud A, Mel JR, Escudero P, Pelegrín A, López-Gómez L, Ruiz M, González E, Juárez F, Lizón J, Castro J, González-Barón M; Oncopaz Cooperative Group, Spain. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2005 Nov 28;93(11):1230-5.
29. Figer A, Perez-Staub N, Carola E, Tournigand C, Lledo G, Flesch M, Barcelo R, Cervantes A, André T, Colin P, Louvet C, de Gramont A. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2666-71.
30. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4779-86.

31. Giacchetti S, Bjarnason G, Garufi C, Genet D, Iacobelli S, Tampellini M, Smaaland R, Focan C, Coudert B, Humblet Y, Canon JL, Adenis A, Lo Re G, Carvalho C, Schueller J, Anciaux N, Lentz MA, Baron B, Gorlia T, Lévi F; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 1;24(22):3562-9.
32. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):136-47.
33. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, Schwartz MA, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007 Apr 20;25(12):1539-44.
34. Gibson TB, Ranganathan A, Grothey A. Randomized phase III trial results of panitumumab, a fully human anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, in metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 May;6(1):29-31.
35. Giusti RM, Shastri KA, Cohen MH, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: panitumumab (Vectibix). *Oncologist*. 2007 May;12(5):577-83.
36. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts S. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
37. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23-30. Epub 2003 Dec 9.

38. Graeven U, Arnold D, Reinacher-Schick A, Heuer T, Nusch A, Porschen R, Schmiegel W. A randomised phase II study of irinotecan in combination with 5-FU/FA compared with irinotecan alone as second-line treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Onkologie*. 2007 Apr;30(4):169-74. Epub 2007 Mar 23.
39. Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, Habboubi N, Garay C, Olivatto LO. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4544-50.
40. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, Wong L, Fehrenbacher L, Abubakr Y, Saif MW, Schwartzberg L, Hedrick E. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3523-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28): 4697.
41. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, Maroun J, Walde D, Weaver C, Harrison E, Burger HU, Osterwalder B, Wong AO, Wong R. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Apr 15;19(8):2282-92.
42. Hospers GA, Schaapveld M, Nortier JW, Wils J, van Bochove A, de Jong RS, Creemers GJ, Erjavec Z, de Gooyer DJ, Slee PH, Gerrits CJ, Smit JM, Mulder NH. Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Mar;17(3):443-9.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
44. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinavar F. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005 May 20;23(15):3502-8.



45. Ibrahim A, Hirschfeld S, Cohen MH, Griebel DJ, Williams GA, Pazdur R. FDA drug approval summaries: oxaliplatin. *Oncologist*. 2004;9(1):8-12.
46. Jubb AM, Hurwitz HI, Bai W, Holmgren EB, Tobin P, Guerrero AS, Kabbinavar F, Holden SN, Novotny WF, Frantz GD, Hillan KJ, Koeppen H. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression, and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 10;24(2):217-27. Epub 2005 Dec 19.
47. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, Griffing S, Bergsland E. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 1;21(1):60-5.
48. Kabbinavar FF, Ellis LM. Can inhibition of angiogenic pathways increase the efficacy of intravenous 5-fluorouracil-based regimens? *Clin Colorectal Cancer*. 2004 Oct;4 Suppl 2:S69-73. Review.
49. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, Mass R, Perrou B, Nelson B, Novotny WF. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 1;23(16):3697-705. Epub 2005 Feb 28.
50. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, de Jong RS, Rodenburg CJ, Vreugdenhil G, Loosveld OJ, van BA, Sinnige HA, Creemers GJ, Tesselaar ME, Slee PH, Werter MJ, Mol L, Dalesio O, Punt CJ (2007) Sequential vs combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 370: 135–142
51. Köhne CH, De Greve J, Hartmann JT, Lang I, Vergauwe P, Becker K, Braumann D, Joosens E, Müller L, Janssens J, Bokemeyer C, Reimer P, Link H, Späth-Schwalbe E, Wilke HJ, Bleiberg H, Van Den Brande J, Debois M, Bethé U, Van Cutsem E. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015. *Ann Oncol*. 2008 May;19(5):920-6. Epub 2007 Dec 6.
52. Köhne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, Lorenz M, Reichardt P, Rückle-Lanz H, Frickhofen N, Fuchs R, Mergenthaler HG, Langenbuch T, Vanhoefer U, Rougier P, Voigtmann R, Müller L, Genicot B, Anak O, Nordlinger B;

- European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4856-65. Epub 2005 Jun 6.
53. Köhne CH, Wils J, Lorenz M, Schöffski P, Voigtmann R, Bokemeyer C, Lutz M, Kleeberg C, Ridwelski K, Souchon R, El-Serafi M, Weiss U, Burkhard O, Rückle H, Lichnitscher M, Langenbuch T, Scheithauer W, Baron B, Couvreur ML, Schmoll HJ; European Organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. Randomized phase III study of high-dose fluorouracil given as a weekly 24-hour infusion with or without leucovorin versus bolus fluorouracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: European organization of Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40952. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 15;21(20):3721-8. Epub 2003 Sep 8.
54. Kweekel DM, Koopman M, Antonini NF, Van der Straaten T, Nortier JW, Gelderblom H, Punt CJ, Guchelaar HJ. GSTP1 Ile105Val polymorphism correlates with progression-free survival in MCRC patients treated with or without irinotecan: a study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Br J Cancer*. 2008 Oct 21;99(8):1316-21. Epub 2008 Sep 16.
55. Maiello E, Gebbia V, Giuliani F, Paoletti G, Gebbia N, Borsellino N, Carteni G, Pezzella G, Manzione L, Romito S, Lopez M, Colucci G; Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol*. 2005 May;16 Suppl 4:iv56-60.
56. Martinez-Balibrea E, Abad A, Aranda E, Sastre J, Manzano JL, Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Aparicio J, García T, Maestu I, Martínez-Cardús A, Ginés A, Guino E; Spanish Group for the Treatment of Digestive Tumours. Pharmacogenetic approach for capecitabine or 5-fluorouracil selection to be combined with oxaliplatin as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Jun;44(9):1229-37. Epub 2008 Apr 28.
57. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, Cohen D, Hopwood P, Johnston C, Stephens RJ; British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens

- in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1555-63.
58. Müller CI, Schulmann K, Reinacher-Schick A, Andre N, Arnold D, Tannapfel A, H, Hahn SA, Schmoll SH, Porschen R, Schmiegel W, Graeven U; AIO Colorectal Study Group. Predictive and prognostic value of microsatellite instability in patients with advanced colorectal cancer treated with a fluoropyrimidine and oxaliplatin containing first-line chemotherapy. A report of the AIO Colorectal Study Group. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Nov;23(11):1033-9. Epub 2008 Jul 2.
59. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W, Kretzschmar A, Graeven U, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ; AIO Colorectal Study Group. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4217-23. Epub 2007 Jun 4.
60. Ramanathan RK, Bjarnason GA, Bernard SA, Desimone P, Braich T, Evars JP, Hrushesky WJ, Jolivet J. A four-arm, randomized, multicenter phase II trial of oxaliplatin combined with varying schedules of 5-fluorouracil as first-line therapy in previously untreated advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2008 Mar;7(2):134-9.
61. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Cetuximab: in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Drugs*. 2004;64(1):109-18; discussion 119-121. Review.
62. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Jun;26(18):3110.
63. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, Maroun JA, Ackland SP, Locker PK, Pirotta N, Elfring GL, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*. 2000 Sep
64. Saltz LB, Douillard JY, Pirotta N, Alakl M, Gruia G, Awad L, Elfring GL, Locker PK, Miller LL. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a new survival standard. *Oncologist*. 2001;6(1):81-91.

65. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, Kemeny NE, Hollywood EM, Gonen M, Quinones M, Morse M, Chen HX. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4557-61. Epub 2007 Sep 17.
66. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, Fields AL, Mayer RJ. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3456-61.
67. Saltz LB. Can the addition of cetuximab to irinotecan improve outcome in colorectal cancer? *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Jan;2(1):20-1.
68. Santini D, Massacesi C, D'Angelillo RM, Marcucci F, Campisi C, Vincenzi B, Pilone A, Bianco V, Bonsignori M, Tonini G. Raltitrexed plus weekly oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a multicenter non-randomized phase ii study. *Med Oncol*. 2004;21(1):59-66.
69. Sartore-Bianchi A, Moroni M, Veronese S, Carnaghi C, Bajetta E, Luppi G, Sobrero A, Barone C, Cascinu S, Colucci G, Cortesi E, Nichelatti M, Gambacorta M, Siena S. Epidermal growth factor receptor gene copy number and clinical outcome of metastatic colorectal cancer treated with panitumumab. *J Clin Oncol*. 2007 Aug 1;25(22):3238-45.
70. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Kovats E, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1307-12.
71. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Ulrich-Pur H, Fiebigler W, Gedlicka C, Schüll B, Brugger S, Schneeweiss B, Lang F, Lenauer A, Depisch D. Randomized multicenter phase II trial of oxaliplatin plus irinotecan versus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 1;20(1):165-72.
72. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, Cassidy J, Jodrell D, Koralewski P, Levine EL, Marschner N, Maroun J, Garcia-Alfonso P, Tujakowski J, Van Hazel G, Wong A, Zaluski J, Twelves C; X-ACT Study Group. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon

- cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2003 Dec;14(12):1735-43.
73. Schilsky RL, Levin J, West WH, Wong A, Colwell B, Thirlwell MP, Ansari RH, Bell WN, White RL, Yates BB, McGuirt PV, Pazdur R. Randomized, open-label, phase III study of a 28-day oral regimen of eniluracil plus fluorouracil versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line therapy in patients with metastatic/advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Mar 15;20(6):1519-26.
74. Schmid KE, Kornek GV, Schüll B, Raderer M, Lenauer A, Depisch D, Lang F, Scheithauer W. Second-line treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus raltitrexed. *Onkologie.* 2003 Jun;26(3):255-8.
75. Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, Topham C, James R, Gwyther SJ, Smith DB, Shepherd S, Maraveyas A, Ferry DR, Meade AM, Thompson L, Griffiths GO, Parmar MK, Stephens RJ; FOCUS Trial Investigators; National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Studies Group. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Jul 14;370(9582):143-52. Erratum in: *Lancet.* 2007 Aug 18;370(9587):566.
76. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, Vega-Villegas ME, Eng C, Steinhauer EU, Prausova J, Lenz HJ, Borg C, Middleton G, Kröning H, Luppi G, Kisker O, Zube A, Langer C, Kopit J, Burris HA 3rd. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2311-9. Epub 2008 Apr 7.
77. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006 Mar 27;94(6):798-805.
78. Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, Cats A, Creemers GJ, Schrama JG, Erdkamp FL, Vos AH, Mol L, Antonini NF, Punt CJ. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal

- cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). A interim analysis of toxicity. *Ann Oncol*. 2008 Apr;19(4):734-8. Epub 2008 Feb 13.
79. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, Quinaux E, Couteau C, Buyse M, Ganem G, Landi B, Colin P, Louvet C, de Gramont A FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229-37. Epub 2003 Dec 2.
80. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, Mineur L, Carola E, Etienne PL, Rivera F, Chirivella I, Perez-Staub N, Louvet C, André T, Tabah-Fisch I, de Gramont A. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):394-400.
81. Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Weitzel C, Barker C, Osterwalder B, Jamieson C, Hieke K; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer*. 2001 Mar;37(5):597-604.
82. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006 Feb;17(2):239-45. Epub 2005 Dec 12.
83. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, Cassidy J, Cervantes A, Fagerberg J, Georgoulas V, Hussein F, Jodrell D, Koralewski P, Kröning H, Maroun J, Marschner N, McKendrick J, Pawlicki M, Rosso R, Schüller J, Seitz JF, Stabuc B, Tujakowski J, Van Hazel G, Zaluski J, Scheithauer W. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jun 30;352(26):2696-704.
84. Underhill C, Goldstein D, Gorbounova VA, Biakhov MY, Bazin IS, Granov DA, Hossain AM, Blatter J, Kaiser C, Ma D. A randomized phase II trial of pemetrexed plus irinotecan (ALIRI) versus leucovorin-modulated 5-FU plus irinotecan (FOLFIRI) in first-line treatment of locally advanced or metastatic colorectal cancer. *Oncology*. 2007;73(1-2):9-20. Epub 2008 Mar 11.

85. Van Cutsem E, Blijham GH. Irinotecan versus infusional 5-fluorouracil: a phase III study in metastatic colorectal cancer following failure on first-line 5-fluorouracil. V302 Study Group. *Semin Oncol*. 1999 Feb;26(1 Suppl 5):13-20.
86. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, Graeven U, Lokich J, Madajewicz S, Maroun JA, Marshall JL, Mitchell EP, Perez-Manga G, Rougier P, Schmiegel W, Schoelmerich J, Sobrero A, Schilsky RL. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer*. 2004 Mar 22;90(6):1190-7
87. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, Canon JL, Maurel J, Bajetta E, Neyns B, Kotasek D, Santoro A, Scheithauer W, Spadafora S, Amado RG, Hogan N, Peeters M. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008 Jan;19(1):92-8. Epub 2007 Sep 4.
88. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, Bugat R, Findlay M, Frings S, Jahn M, McKendrick J, Osterwalder B, Perez-Manga G, Rosso R, Rougier P, Schmiegel WH, Seitz JF, Thompson P, Vieitez JM, Weitzel C, Harper P; Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol*. 2001 Nov 1;19(21):4097-106.
89. Van Cutsem E et al.: Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 360;14, 2009.
90. Van Hazel G, Blackwell A, Anderson J, Price D, Moroz P, Bower G, Cardaci G, Gray B. Randomised phase 2 trial of SIR-Spheres plus fluorouracil/leucovorin chemotherapy versus fluorouracil/leucovorin chemotherapy alone in advanced colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2004 Nov 1;88(2):78-85.
91. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, Lin TC, Jiang JK, Yang SH, Chen PM. Randomized trial comparing weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin versus monthly 5-day 5-fluorouracil plus leucovorin in metastatic colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000 Nov-Dec;47(36):1599-603.
92. Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist*. 2007 Mar;12(3):312-9.

93. Zori Comba A, Blajman C, Richardet E, Bella S, Vilanova M, C oppola F, Van Kooten M, Rodger J, Giglio R, Balbiani L, Perazzo F, Montiel M, Chac n M, Pujol F, Mickiewicz E, Cazap E, Recondo G, Lastiri F, Simon J, Wasserman E, Schmilovich A. A randomised phase II study of oxaliplatin alone versus oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid (Mayo Clinic regimen) in previously untreated metastatic colorectal cancer patients. *Eur J Cancer*. 2001 May;37(8):1006-13.



**7. MELLÉKLET: A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ MULTICENTRIKUS,  
RANDOMIZÁLT, KONTROLLÁLT, FÁZIS III. KLINIKAI VIZSGÁLATOK  
ANGOL NYELVŰ PUBLIKÁCIÓINAK LISTÁJA**

**Bevacizumab**

1. Hurwitz H. et al: Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 350, No. 23., 2004. június 3.
2. Hurwitz H.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
3. Fuchs CS.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 20;25(30):4779-86.
4. Saltz LB.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008 Apr 20;26(12):2013-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Jun;26 18 :3110.
5. Hochster HS.: Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008 Jul 20;26(21):3523-9. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28): 4697.

**Cetuximab**

6. Van Cutsem E.: Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 360;14, 2009.

**Irinotecan**

7. Douillard JY.: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000 Mar 25;355(9209):1041-7. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.

8. Saltz L.B.: Irinotecan plus fluorouracil and leukovorin for metastatic colorectal cancer, *The New England Journal of Medicine*, Volume 343 Number 13, September 28, 2000. 905-914.
9. Köhne CH.: Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4856-65. Epub 2005 Jun 6.
10. Goldberg RM.: Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 20;24(21):3347-53.
11. Koopman M: Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial, *Lancet* 2007; 370: 135–42

### **Oxaliplatin**

12. Giacchetti S.: Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):136-47.
13. de Gramont A.: Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 16 (August), 2000: pp 2938-2947
14. Comella P.: Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol*. 2005 Jun;16(6):878-86. Epub 2005 Apr 18.
15. Tournigand C.: OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 24, No 3, January 20 2006.

16. Hospers G. A. P.: Randomised Phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer, *Annals of Oncology* 17: 443–449, 2006
17. Giacchetti S.: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. Phase III trial comparing 4-day chronomodulated therapy versus 2-day conventional delivery of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin as first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Chronotherapy Group. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3562-9.
18. Díaz-Rubio E.: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4224-30. Epub 2007 Jun 4.
19. Porschen R.: Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 20;25(27):4217-23. Epub 2007 Jun 4.
20. Cassidy J.: Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20;26(12):2006-12.
21. Goldberg R.M.: A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer, *Journal of Clinical Oncology*, Vol. 22 . No1. January 1 2004.
22. Souglakos J.: FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006 Mar 27;94(6):798-805.
23. Falcone A.: Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1670-6.

## **Raltitrexed**

24. Comella P.: Biweekly irinotecan or raltitrexed plus 6S-leucovorin and bolus 5-fluorouracil in advanced colorectal carcinoma: A Southern Italy Cooperative Oncology Group phase II—III randomized trial, *Annals of Oncology* 11: 1323-1333, 2000.
25. Maughan TS.: Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4;359(9317):1555-63.
26. Ducreux M.: Randomised trial comparing three different schedules of infusional 5FU and raltitrexed alone as first-line therapy in metastatic colorectal cancer. Final results of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD) 9601 trial. *Oncology*. 2006;70(3):222-30. Epub 2006 Jun 30.

## **Capecitabine**

27. Hoff P.M.: Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 19, No 8 (April 15), 2001: pp 2282-2292
28. Twelves C.: Capecitabine (Xeloda) improves medical resource use compared to 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III. trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma, *European Journal of Cancer*, 37 (2001), 597-604.

## **Uracil+tegafur (UFT)**

29. Carmichael J.: Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3617-27.
30. Douillard JY.: Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3605-16.

## 8. MELLÉKLET: A VIZSGÁLATOKBAN SZEREPLŐ BETEGEK SZÁMA

Protokoll	Szerző	Publikáció éve	Betegek száma
<b>Bevacizumab (5)</b>			
Bevacizumab + IFL	Hurwitz	2004.	813
Bevacizumab + 5-FU/LV	Hurwitz	2004.	210
Bevacizumab + FOLFIRI	Fuchs	2007.	547
Bevacizumab + FOLFOX	Saltz	2008.	1400
Bevacizumab + FOLFOX	Hochster	2008.	373
<b>Cetuximab (1)</b>			
Cetuximab + FOLFIRI	Van Cutsem	2009	1198
<b>Irinotecan (5)</b>			
Irinotecan + 5-FU/LV	Douillard	2000.	385
Irinotecan + 5-FU/LV	Saltz	2000.	683
Irinotecan + AIO protokoll	Köhne	2005.	426
Redukált irinotecan + 5-FU/LV	Goldberg	2006.	244
Irinotecan + capecitabine	Koopman	2007.	820
<b>Oxaliplatin (9)</b>			
Kronomodulált oxaliplatin + 5-FU/LV	Giacchetti	2000.	197
Oxaliplatin + 5-FU/LV	De Gramont	2000.	420
OXAFAFU	Comella	2005.	276
FOLFOX 7	Tournigand	2006.	620
Oxaliplatin+ 5-FU/LV	Hospers	2006.	302
Kronomodulált oxaliplatin + 5- FU/LV	Giacchetti	2006.	364
Oxaliplatin + capecitabine	Diaz Rubio	2007.	374
Oxaliplatin + capecitabine	Porschen	2007.	470
Oxaliplatin + capecitabine	Cassidy	2008.	634
<b>irinotecan+oxaliplatin (3)</b>			
Oxaliplatin + irinotecan + 5-FU/LV	Goldberg	2004.	795
FOLFOXIRI	Souglakos	2006.	283
FOLFOXIRI	Falcone	2007.	244
<b>Raltitrexed (3)</b>			
Raltitrexed + 5-FU/LV	Comella	2000.	159
Raltitrexed monoterápia	Maughan	2002.	905
Raltitrexed monoterápia	Ducreux	2006.	294
<b>Capecitabine (2)</b>			
Capecitabine monoterápia	Hoff	2001.	604
Capecitabine monoterápia	Twelves	2001.	602
<b>Tegafur+uracil (2)</b>			
Tegafur+uracil	Carmichael	2002.	380
Tegafur+uracil	Douillard	2002.	816

## 9. MELLÉKLET: AZ IRODALOMKUTATÁSBAN VIZSGÁLT PROTOKOLLOK HATÁSOSÁGI EREDMÉNYEI

### 1. Bevacizumab + IFL (Hurwitz, 2004).

vizsgálati centrumok száma	164	
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), válaszarány (RR), válasz hossza (DR)	
kezelés	bevacizumab+IFL	IFL
beválogatott betegek száma	402	411
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	OS: 20,3 hónap	OS: 15,6 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 10,6 hónap, RR: 44,8%, DR: 10,4 hónap	PFS: 6,2 hónap, RR: 34,8%, DR: 7,1 hónap

### 2. Bevacizumab + 5-FU/LV (Hurwitz, 2005).

vizsgálati centrumok száma	164	
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), válaszarány (RR), válasz hossza (DR)	
kezelés	bevacizumab + 5-FU/LV	IFL +placebo
beválogatott betegek száma	110	100
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	OS: 18,3 hónap	OS: 15,1 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 8,8 hónap, RR: 40,0%, DR:8,5 hónap	PFS: 6,8 hónap, RR: 37,0%, DR:7,1 hónap

### 3. Bevacizumab + FOLFIRI (Fuchs, 2007).

vizsgálati centrumok száma	99				
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)				
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS) válaszarány (RR), (toxicitás)				
kezelés	FOLFIRI	mIFL	capeIRI	FOLFIRI+ bevacizum.	mIFL+ bevacizumab
beválogatott betegek száma	144	141	145	57	60
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 7,6 hónap	PFS: 5,9 hónap	PFS: 5,8 hónap	PFS: 11,2 hónap	PFS: 8,3 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 23,1 hónap, RR: 47,2%,	OS: 17,6 hónap, RR: 43,3%,	OS: 18,9 hónap, RR: 38,6%	OS: 22,6 hónapnál nem érték el RR: 57,9%,	OS: 19,2 hónap, RR: 53,3%,

### 4. Bevacizumab + FOLFOX (Saltz, 2008).

vizsgálati centrumok száma	11			
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)			
másodlagos végpontok	kezelés alatti progressziómentes túlélés (on-treatment PFS), teljes túlélés (OS), válaszarány (RR), válasz hossza (DR), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF)			
kezelés	bevacizumab+ FOLFOX 4	bevacizumab+ XELOX	FOLFOX 4	XELOX
beválogatott betegek száma	349	350	351	350
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 9,4 hónap		PFS: 8,0 hónap	
hatásossági eredmények (másodlagos végpontok)	on-treatment PFS: 10,4 hónap, OS: 21,3 hónap, RR: 47%, DR: 7,4 hónap, TTF: 6,0 hónap		on-treatment PFS: 7,9 hónap, OS: 19,9 hónap, RR: 49%, DR: 8,45 hónap, TTF: 6,9 hónap	

## 5. Bevacizumab + FOLFOX (Hochster, 2008).

vizsgálati centrumok száma	33					
elsődleges végpontok	toxicitás					
másodlagos végpontok	válaszarány (RR), teljes túlélés OS, progresszióig eltelt idő (TTP), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF)					
kezelés	FOLFOX 6	FOLFOX 6 + bevacizum.	bFOL+ oxaliplatin	bFOL+ oxaliplatin+ bevacizum.	CapeOx	CapeOx+ bevacizum.
beválogatott betegek száma	50	75	50	74	50	74
hatásossági eredmények (hónap)	RR: 41%	RR: 52%	RR: 20%	RR: 39%	RR: 27%	RR: 46%
	TTF: 6,5, TTP: 8,7, OS: 19,2 (hónap)	TTF: 5,8, TTP: 6,9, OS: 26,1 (hónap)	TTF: 4,9, TTP: 5,9, OS: 17,9 (hónap)	TTF: 5,5, TTP: 9,9, OS: 20,4 (hónap)	TTF: 4,4, TTP: 8,3, OS: 17,2 (hónap)	TTF: 5,5, TTP: 10,3, OS: 24,6 (hónap)

## 6. Cetuximab (Van Cutsem 2009).

vizsgálati centrumok száma	189	
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés	
másodlagos végpontok	válaszarány (RR), teljes túlélés (OS)	
kezelés	cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI
adagolás	cetuximab: 400 mg/m <sup>2</sup> telítő dózis, majd hetente 250 mg/m <sup>2</sup> fenntartó dózis	irinotecan: 180 mg/m <sup>2</sup> , LV: 400 mg/m <sup>2</sup> 2 órán át, 5-FU: 400 mg/m <sup>2</sup> , i.v. bolus, majd 5-FU: 2,400 mg/m <sup>2</sup> infúzió 46 órán át, kéthetente
beválogatott betegek száma (ITT)	559	559
hatásossági eredmények (összes beteg)	PFS: 8,9 hónap, OS: 19,9 hónap, RR: 46,9%	PFS: 8,0 hónap, OS: 18,6 hónap, RR: 38,7%
hatásossági eredmények (K-ras vad típus)	PFS: 9,9 hónap, OS: 24,9 hónap	PFS: 8,7 hónap, OS: 21,0 hónap



### 7. Irinotecan + 5-FU/LV (Douillard, 2000).

vizsgálati centrumok	13 ország centrumjai			
elsődleges végpontok	válaszráta (RR)			
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), progresszióig eltelt idő (TTP), válasz hossza (DR), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF)			
kezelési csoportok	irinotecan csoport		5-FU/LV csoport	
kezelés	irinotecan+5-FU/LV, heti	irinotecan+2 heti 5-FU/LV	5-FU/LV, heti	5-FU/LV, 2 heti
beválogatott betegek száma	54	145	43	143
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 49%		RR: 31%	
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	TTP: 7,2 hónap, OS: 17,4 hónap, DR: 9,3 hónap, TTF: 5,3 hónap		TTP: 6,5 hónap, OS: 14,1 hónap, DR: 8,8 hónap, TTF: 3,8 hónap	

### 8. Irinotecan + Mayo protokoll (Saltz, 2000).

vizsgálati centrumok száma	71		
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)		
másodlagos végpontok	válaszráta (RR), válasz hossza (DR), teljes túlélés (OS)		
kezelés	irinotecan+ 5-FU+LV	5-FU+LV	irinotecan mono
beválogatott betegek száma	231	226	226
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 7,0 hónap	PFS: 4,3 hónap	PFS: 4,2 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 50%, OS: 14,8 hónap, DR: 9,2 hónap	RR: 28%, OS: 12,6 hónap, DR: 8,7 hónap	RR: 29%, OS: 12,0 hónap, DR: 9,0 hónap

### 9. Irinotecan + AIO protokoll (Köhne, 2005).

vizsgáló centrumok száma	56	
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS) válaszarány (RR), toxicitás	
kezelés	irinotecan+ 5-FUFA	AIO protokoll
beválogatott betegek száma	213	213
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 8,5 hónap	PFS: 6,4 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 20,1 hónap, RR: 62,2%,	OS: 16,9 hónap, RR: 34,4%,

### 10. Redukált irinotecan + 5-FU/LV (Goldberg, 2006).

vizsgáló centrumok száma	5	
elsődleges végpontok	betegség progressziójáig eltelt idő (TTP)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), teljes válaszarány (RR)	
kezelés	rIFL	FOLFOX 4
beválogatott betegek száma	122	122
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	TTP: 5,5 hónap	TTP: 9,7 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 32%, OS:16,3 hónap	RR: 48%, OS: 19 hónap

### 11. Irinotecan + capecitabine (Koopman, 2007).

vizsgáló centrumok száma	74	
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), válaszarány (RR), toxicitás, életminőség	
beválogatott betegek száma	410	410
kezelés	1st line: capecitabine, 2nd line: irinotecan, 3rd line: capecitabine + oxaliplatin	1st line: capecitabine+irinotecan, 2nd line: capecitabine+oxaliplatin
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	OS: 16,3 hónap	OS: 17,4 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 6,0 hónap, RR: 20%	PFS: 8,0 hónap, RR: 41%

## 12. Kronomodulált oxaliplatin + 5-FU/LV (Giacchetti, 2000).

vizsgálati centrumok száma	15	
elsődleges végpontok	teljes válaszarány (RR)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), progressziómentes túlélés (PFS)	
kezelés	oxaliplatin+5-FU/LV	5-FU/LV
beválogatott betegek száma	99	98
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 53%	RR: 16%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 19,4 hónap, PFS: 8,7 hónap	OS: 19,9 hónap, PFS: 6,1 hónap

## 13. Oxaliplatin + 5-FU/LV (De Gramont, 2000).

vizsgálati centrumok száma	35	
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)	
másodlagos végpontok	válaszarány (RR), teljes túlélés (OS)	
kezelés	oxaliplatin+ 5-FU+LV	5-FU+LV
beválogatott betegek száma	210	210
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 9,0 hónap	PFS: 6,2 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 50,7%, OS: 16,2 hónap	RR: 22,3%, OS: 14,7 hónap

## 14. OXAFAFU (Comella, 2005).

vizsgálati centrumok száma	15		
elsődleges végpontok	válaszarány (RR),		
másodlagos végpontok	válasz hossza (DR), OS, eseménymentes túlélés (failure free survival, FFS)		
kezelés	OXAFAFU magas dózis	OXAFAFU alacsony dózis	IRIFAFU
beválogatott betegek száma	71	69	136
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 41%	RR: 47%	RR: 31%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	DR: 10,5 hónap OS: 17,6 hónap, FFS: 6,0 hónap	DR: 7,9 hónap, OS: 23 hónap, FFS: 7,6 hónap	DR: 7,9 hónap, OS: 15,6 hónap, FFS: 5,8 hónap

### 15. FOLFOX 7 (Tournigand, 2006).

vizsgáló centrumok száma	56	
elsődleges végpontok	betegségkontroll hossza (DDC)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), válaszaráta (RR), teljes túlélés (OS)	
kezelés	FOLFOX 7	FOLFOX 4
beválogatott betegek száma	309	311
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	DDC: 10,6 hónap	DDC: 9,0 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 19,3 hónap RR: 59,2%, OS: 21,2 hónap	PFS: 9,0 hónap RR: 58,5%, OS: 8,7 hónap

### 16. Oxaliplatin + Mayo protokoll (Hospers, 2006).

vizsgáló centrumok száma	30	
elsődleges végpontok	válaszára (RR)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS)	
kezelés	oxaliplatin+ 5-FU+LV	5-FU+LV
beválogatott betegek száma	151	151
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 33,8%	RR: 18,5%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 6,7 hónap, OS: 13,8 hónap	PFS: 5,6 hónap, OS: 13,3 hónap

### 17. Kronomodulált FLO 4 (Giacchetti, 2006).

vizsgáló centrumok száma	36	
elsődleges végpontok	2 éves túlélési arány (2-y survival)	
másodlagos végpontok	teljes válaszarány (RR), teljes túlélés (OS)	
kezelés	chronoFLO 4	FOLFOX 2
beválogatott betegek száma	282	282
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	2-y survival: 37%	2-y survival: 36,9%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 19,6 hónap, RR: 42%	OS: 18,7 hónap, RR: 44,3%

### 18. Oxaliplatin + capecitabine (Diaz Rubio, 2007).

vizsgálati centrumok száma	29	
elsődleges végpontok	betegség progressziójáig eltelt idő (TTP)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), teljes válaszarány (RR), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF), válasz hossza (DR)	
kezelés	XELOX	FUOX
beválogatott betegek száma	171	171
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	TTP: 8,9 hónap	TTP: 9,5 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 18,1 hónap, RR: 37%, TTF: 6,0 hónap	OS: 20,8 hónap, RR: 46%, TTF: 6,9 hónap

### 19. CAPOX (Porschen, 2007).

vizsgálati centrumok száma	68	
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), teljes válaszarány (RR), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF), (toxicitás)	
kezelés	CAPOX	FUFOX
beválogatott betegek száma	239	231
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 7,1 hónap	PFS: 8,0 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 18,8 hónap, RR: 48%, TTF: 5,1 hónap	OS: 16,8 hónap, RR: 54%, TTF: 6,0 hónap

### 20. FOLFOX 4 és XELOX (Cassidy, 2008).

vizsgálati centrumok száma	11	
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), teljes válaszarány (ORR), válasz hossza (DR), kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF)	
kezelés	FOLFOX 4	XELOX
beválogatott betegek száma	317	317
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 8,5 hónap	PFS: 8,0 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 19,6, hónap, RR: 48%, DR: 7,6 hónap, TTF: 6,3 hónap	OS: 19,8 hónap, RR: 47%, DR: 7,5 hónap, TTF: 5,9 hónap

## 21. Oxaliplatin + irinotecan (Goldberg, 2004).

vizsgálati centrumok száma	5		
elsődleges végpontok	progresszióig eltelt idő (TTP)		
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), válaszráta (RR), kezelés megszakításáig eltelt idő		
kezelés	oxaliplatin+ 5-FU+LV	irinotecan + 5-FU+LV	irinotecan + oxaliplatin
beválogatott betegek száma	267	264	264
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	TTP: 8,7 hónap	TTP: 6,9 hónap	TTP: 6,5 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 45%, OS: 19,5 hónap	RR: 31%, OS: 15,0 hónap	RR: 35%, OS: 17,4 hónap

## 22. FOLFOXIRI (Souglakos, 2006).

vizsgálati centrumok száma	11	
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS),	
másodlagos végpontok	progresszióig eltelt idő (TTP), válaszráta (RR)	
kezelés	FOLFOXIRI	FOLFIRI
beválogatott betegek száma	137	146
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 43%	RR: 33,6%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	TTP: 8,4 hónap, OS: 21,5 hónap	TTP: 6,9 hónap, OS: 19,5 hónap

**23. Emelt dózisú FOLFOXIRI (Falcone, 2007).**

vizsgálati centrumok száma	15	
elsődleges végpontok	válaszráta (RR)	
másodlagos végpontok	progressziómentes túlélés (PFS), teljes túlélés (OS)	
kezelés	FOLFOXIRI	FOLFIRI
beválogatott betegek száma	122	122
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 66%	RR: 41%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 9,8 hónap, OS: 22,6 hónap	PFS: 6,9 hónap, OS: 16,7 hónap

**24. Raltitrexed + 5-FU/LV (Comella, 2000).**

vizsgálati centrumok száma	1		
elsődleges végpontok	válaszráta (RR)		
másodlagos végpontok	kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF), progresszióig eltelt idő (TTP), teljes túlélés (OS)		
kezelés	irinotecan+ 5-FU+LV	raltitrexed + 5-FU+LV	metotrexat + 5-FU+LV
beválogatott betegek száma	53	53	53
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 34%	RR: 24%	RR: 24%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	TTP: 38 hét, OS: 74 hét	TTP: 25 hét, OS: 63 hét	TTP: 27 hét, OS: 67 hét

**25. Raltitrexed monoterápia I. (Maughan, 2002).**

vizsgálati centrumok száma	45		
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS)		
másodlagos végpontok	válaszarány (RR), progressziómentes túlélés (PFS)		
kezelés	De Gramont	Lokich-séma	raltitrexed
beválogatott betegek száma	303	301	301
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	OS: 294 nap	OS: 302 nap	OS: 266 nap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	PFS: 25 hét, RR:23%	RR: 25%,	PFS: 21 hét, RR: 18%

**26. Raltitrexed monoterápia II. (Ducieux, 2006).**

vizsgálati centrumok száma	39			
elsődleges végpontok	progressziómentes túlélés (PFS)			
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS) válaszarány (RR), (toxicitás)			
kezelés	De Gramont	De Gramont, alacsony LV-al	AIO	raltitrexed
beválogatott betegek száma	74	75	73	72
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	PFS: 5,3 hónap	PFS: 5,4 hónap	PFS: 4,8 hónap	PFS: 4,0 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 13,1 hónap RR: 28%	OS: 17,1 hónap, RR: 21%	OS: 14,6 hónap RR: 22%	OS: 12,2 hónap, RR: 10%



## 27. Capecitabine monoterápia I. (Hoff, 2001).

vizsgálati centrumok száma	61	
elsődleges végpontok	válaszarány (RR)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), a kezelés sikertelenségéig eltelt idő (TTF), a progresszióig eltelt idő (TTP), válasz hossza (DR)	
kezelés	capecitabine monoterápia	5-FU+LV
beválogatott betegek száma	302	303
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 24,8%	RR: 15,5%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 12,5 hónap; TTF: 4,1 hónap, TTP: 4,3 hónap	OS: 13,3 hónap; TTF: 3,1 hónap, TTP: 4,7 hónap

## 28. Capecitabine monoterápia II. (Twelves, 2001)

vizsgálati centrumok száma	59	
elsődleges végpontok	válaszarány (RR)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), a progresszióig eltelt idő (TTP)	
kezelés	capecitabine monoterápia	5-FU+LV
beválogatott betegek száma	301	301
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	RR: 26,6%	RR: 17,9%
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	OS: 13,2 hónap; TTP: 5,2 hónap	OS: 12,1 hónap; TTP: 4,7 hónap

**29. Tegafur+uracil I.** (Carmichael, 2002).

vizsgálati centrumok száma	47	
elsődleges végpontok	betegség progressziójáig eltelt idő (TTP)	
másodlagos végpontok	teljes túlélés (OS), teljes válaszarány (RR), válasz hossza (DR)	
kezelés	uracil + tegafur+LV	5-FU/LV
beválogatott betegek száma	190	190
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	TTP: 3,4 hónap	TTP: 3,3 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 10,5%, OS: 12,2 hónap	RR: 9%, OS: 10,3 hónap

**30. Tegafur+uracil II.** (Douillard, 2002).

vizsgálati centrumok száma	85	
elsődleges végpontok	teljes túlélés (OS),	
másodlagos végpontok	betegség progressziójáig eltelt idő (TTP), teljes válaszarány (RR)	
kezelés	uracil + tegafur+LV	5-FU/LV
beválogatott betegek száma	409	407
hatásossági eredmények (elsődleges végpont)	TTP: 3,5 hónap	TTP: 3,8 hónap
hatásossági eredmények (másodlagos végpont)	RR: 11,7%, OS: 12,3 hónap	RR: 14,5%, OS: 13,4 hónap

**10. MELLÉKLET: AZ ONKOLÓGIAI KÖLTSÉGEK A TELJES EGÉSZSÉGÜGYI RÁFORDÍTÁS TÜKRÉBEN ÉS AZ  
EGY FŐRE JUTÓ DAGANATELLENES GYÓGYSZERKÖLTSÉG**

(Forrás: Jönsson, 2007)

Ország	Daganatellenes kezelések aránya a teljes egészségügyi ráfordításból (%)	Teljes egészségügyi költségvetés (millió €)	Népesség	Daganatellenes gyógyszerek kiadásai (millió €)	Egy főre jutó daganatellenes gyógyszer (€)
Ausztria	6,6	18 897,0	8 175 000,0	161,0	19,7
Csehország	5	10 287,0	10 211 000,0	135,0	13,2
Franciaország	5,3	140 714,0	60 200 000,0	1 364,0	22,7
Németország	6,6	183 455,0	82 491 000,0	1 291,0	15,7
Magyarország	5	9 897,0	10 107 000,0	186,0	18,4
Lengyelország	5	22 758,0	38 180 000,0	247,0	6,5
Portugália	6,6	14 098,0	10 509 000,0	-	0,0
Spanyolország	6,6	66 169,0	42 692 000,0	716,0	16,8
Svájc	6,6	22 294,0	7 391 000,0	107,0	14,5

**11. MELLÉKLET: A KEMOTERÁPIÁS PROTOKOLLOK  
GYÓGYSZERKÖLTSÉGÉNEK SZÁMÍTÁSAI**

I. 5-FU kombinációk

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				658
<b>7 022</b>	5FU			
	5-FU		LV	
protokoll	500	mg/m <sup>2</sup>	-	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		-	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	875	mg	-	mg
költség	658		-	
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				1 316
<b>7 924</b>	5FU nagydózisú			
	5-FU		LV	
protokoll	1 000	mg/ m <sup>2</sup>	-	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		-	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	1 750	mg	-	mg
költség	1 316		-	

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				18 022
<b>7 927</b>	5FU+Folinac heti, kisdózisú			
	5-FU		Ca-Folinac	
protokoll	500	mg/ m <sup>2</sup>	500	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		1	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	875	Mg	875	mg
költség	658		17 364	
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				20 786
<b>7 023</b>	5FU+Folinac heti, nagydózisú			
	5-FU		Ca-Folinac	
protokoll	2 600	mg/ m <sup>2</sup>	500	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		1	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	4 550	mg	875	mg
költség	3 422		17 364	
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				16 524
<b>7 045</b>	DeGramont			
	5-FU		Ca-Folinac	
protokoll	1 000	mg/ m <sup>2</sup>	200	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	2		2	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	3 500	mg	700	mg
költség	2 632		13 892	

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				6 269
<b>7 044</b>	Mayo			
	5-FU		Ca-Folinac	
protokoll	425	mg/ m <sup>2</sup>	20	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	5		5	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	3 719	mg	175	mg
költség	2 797		3 473	
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				8 499
<b>7 063</b>	5FU+LV			
	5-FU		Ca-Folinac	
protokoll	500	mg/ m <sup>2</sup>	30	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	5		5	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	4 375	mg	263	mg
költség	3 290		5 209	
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				1 316
<b>7 924</b>	5FU			
	5-FU		LV	
protokoll	1 000	mg/ m <sup>2</sup>	-	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		-	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	1 750	mg	-	mg
költség	1 316		-	

## II. raltitrexed

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				87 404	
<b>7049</b>	Raltitrexed/A				
	raltitrexed				
protokoll	2	mg/ m <sup>2</sup>			mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1				
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>			m <sup>2</sup>
összdózis	4	mg			mg
költség	87 404				
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)				131 107	
<b>7064</b>	Raltitrexed				
	raltitrexed				
protokoll	3	mg/ m <sup>2</sup>			mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1				
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>			m <sup>2</sup>
összdózis	5	mg			mg
költség	131 107				

## III. irinotecan

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)						130 219
<b>7046</b>	Campto-DeGramont					
	Irinotecan		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	180	mg/ m <sup>2</sup>	1000	mg/ m <sup>2</sup>	200	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		2		2	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	315	mg	3500	mg	700	mg
költség	113 695		2632		13 892	

Protokoll teljes gyógyszerköltése (Ft)						221 075
<b>7047</b>	Irinotecan/A					
	Irinotecan		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	350	mg/ m <sup>2</sup>	0	mg/ m <sup>2</sup>	-	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		0		-	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	613	mg	0	mg	-	mg
költség	221 075		0		-	

#### IV. capecitabine

Protokoll teljes gyógyszerköltése: (Ft)		92 671
<b>7019</b>	Xeloda	
	capecitabin	
protokoll	2 500	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	14	
tfsz/súly	2	m <sup>2</sup>
összdózis	61 250	mg
költség	92 671	

#### V. oxaliplatin

Protokoll teljes gyógyszerköltése: (Ft)						187 852
<b>7275</b>	Folfox 4					
	oxaliplatin		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	180	mg/ m <sup>2</sup>	1000	mg/ m <sup>2</sup>	200	mg/ m <sup>2</sup>
alkalom	1		2		2	
tfsz/súly	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	315	mg	3500	mg	700	mg
költség	171 329		2632		13 892	



VI. bevacizumab

Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)						315 907		
<b>7270</b>	Avastin+5-FU							
	Avastin		5-FU		Ca-folinac			
protokoll	5	mg/kg	1 000	mg/ m <sup>2</sup>	200	mg/m <sup>2</sup>		
alkalom	1		2		2			
tfsz/súly	70	kg	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>		
összdózis	350	mg	3 500	mg	700	mg		
költség	299 383		2 632		13 892			
Protokoll teljes gyógyszerköltsége: (Ft)						429 602		
<b>7268</b>	Avastin+IFL							
	Avastin		irinotecan		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	5	mg/kg	180	mg/m <sup>2</sup>	1 000	mg/m <sup>2</sup>	200	mg/m <sup>2</sup>
alkalom	1		1		2		2	
tfsz/súly	70	kg	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	350	mg	315	mg	3 500	mg	700	mg
költség	299 383		113 695		2 632		13 892	

## VII. cetuximab

Protokoll teljes gyógyszerköltége: (Ft)								586 617
<b>7271</b>	Erbitux + FOLFIRI fenntartó							
	Erbitux		irinotecan		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	500	mg/kg	180	mg/m <sup>2</sup>	1000	mg/m <sup>2</sup>	200	mg/m <sup>2</sup>
alkalom	1		1		2		2	
tfsz/súly	1,75	kg	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	875	mg	315	mg	3500	mg	700	mg
költség	456 398		113 695		2 632		13 892	
Protokoll teljes gyógyszerköltége: (Ft)								723 537
<b>7272</b>	Erbitux + FOLFIRI telítő							
	Erbitux		irinotecan		5-FU		Ca-folinac	
protokoll	650	mg/kg	180	mg/m <sup>2</sup>	1000	mg/m <sup>2</sup>	200	mg/m <sup>2</sup>
alkalom	1		1		2		2	
tfsz/súly	1,75	kg	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>	1,75	m <sup>2</sup>
összdózis	1137,5	mg	315	mg	3500	mg	700	mg
költség	593 318		113695,47		2632		13 892	

## 12. MELLÉKLET: A SZTOCHASZTIKUS MODELL SZÁMÍTÓGÉPES PROGRAMJA (LD. CSATOLT CD)

I. táblázat: A sztochasztikus modell bemenő paraméterei (Forrás: OEP, 2010, saját számítás)

<b>Bevacizumab + FOLFOX 4</b>			<b>FOLFOX 4</b>		
<b>Költségek</b>			<b>Költségek</b>		
1 ciklus költsége	<b>441,049.56</b>	Ft	1 ciklus költsége	<b>98,897.61</b>	Ft
Terápia medián összköltsége	<b>5,985,672.60</b>	Ft	Terápia medián összköltsége	<b>1,243,284.24</b>	Ft
<b>Kezelési idő</b>			<b>Kezelési idő</b>		
Medián ciklusok száma	<b>13.57</b>	modell ciklus	Medián ciklusok száma	<b>12.57</b>	modell ciklus
<b>Klinikai előny</b>			<b>Klinikai előny</b>		
Medián PFS	<b>20.42</b>	modell ciklus	Medián PFS	<b>17.38</b>	modell ciklus
<b>Bevacizumab + IFL</b>			<b>IFL</b>		
<b>Költségek</b>			<b>Költségek</b>		
1 ciklus költsége	<b>336,455.98</b>	Ft	1 ciklus költsége	<b>108,354.68</b>	Ft
Terápia medián összköltsége	<b>6,796,410.80</b>	Ft	Terápia medián összköltsége	<b>1,495,294.58</b>	Ft
<b>Kezelési idő</b>			<b>Kezelési idő</b>		
Medián ciklusok száma	<b>20.20</b>	modell ciklus	Medián ciklusok száma	<b>13.80</b>	modell ciklus
<b>Klinikai előny</b>			<b>Klinikai előny</b>		
Medián PFS	<b>23.03</b>	modell ciklus	Medián PFS	<b>13.47</b>	modell ciklus
<b>CETUXIMAB + FOLFIRI</b>			<b>FOLFIRI</b>		
<b>Költségek</b>			<b>Költségek</b>		
1 telítő ciklus költsége	<b>759,741.15</b>	Ft	1 ciklus költsége	<b>133,823.55</b>	Ft
1 fenntartó ciklus költsége	<b>603,261.75</b>		Terápia medián összköltsége	<b>1,719,632.62</b>	Ft
Terápia medián összköltsége	<b>7,897,986.60</b>	Ft			
<b>Kezelési idő</b>			<b>Kezelési idő</b>		
Medián ciklusok száma	<b>13.00</b>	modell ciklus	Medián ciklusok száma	<b>12.85</b>	modell ciklus
<b>Klinikai előny</b>			<b>Klinikai előny</b>		
Medián PFS	<b>21.51</b>	modell ciklus	Medián PFS	<b>18.90</b>	modell ciklus

II. táblázat: A sztochasztikus modell felépítése, a bevacizumab+FOLFOX 4 protokoll példáján keresztül (Forrás: saját számítás)

**BEVACIZUMAB + FOLFOX 4**

	Telítő kezelés költsége (Ft)	441,050							
	Maximum adható ciklus (modell ciklus)	14.00			Maximum progressziómentes idő a terápia befejezését követően (ciklus)	26.00			
	Fenntartó kezelés költsége (Ft)	441,050							
	Medián kezelési idő (ciklus)	13.57			Eltolt medián (ciklus)	6.85		Medián PFS (ciklus)	20.42
	Theta (Várható ért.)	19.58			Theta (Várható ért.)	9.88		Theta (Várható ért.)	29.46
	Lambda	0.05			Lambda	0.10		Lambda	0.03
	F (Me)	0.5			F (Me)	0.5			
	Exp_inverz (0,5)	13.57			Exp_inverz (0,5)	6.85			
	Check	0.00			Check	0.00		Check(Theta)	9.88
		Kezelés átlag ideje		9.96					
			Átlag	4,394,233			Átlag	19.18	
	Me a szimulációból	13.47	Me	5,912,918	Me a szimulációból	6.92	Me	17.91	
<b>Modell szimuláció (10 000 elem)</b>									
	<b>E[0,1]</b>	<b>EXP (Lambda)</b>		<b>Total KTG</b>		<b>E[0,1]</b>	<b>EXP(Lambda)</b>	<b>Megélt ciklusok</b>	<b>Megélt Hónap</b>
1	0.14	14.00		6,174,694		0.03	26.00	40.00	18.46
2	0.36	14.00		6,174,694		0.14	19.11	33.11	15.28
3	0.81	4.03		1,775,468		0.17	17.64	21.66	10.00
4	0.03	14.00		6,174,694		0.92	0.84	14.84	6.85
5	0.73	6.29		2,772,032		0.67	3.89	10.18	4.70
6	0.44	14.00		6,174,694		0.40	9.04	23.04	10.63
7	0.81	4.14		1,826,514		0.68	3.84	7.98	3.68
8	0.43	14.00		6,174,694		0.80	2.17	16.17	7.46
9	0.68	7.57		3,338,509		0.40	9.07	16.64	7.68
10	0.69	7.37		3,250,103		0.75	2.78	10.15	4.68
11	0.10	14.00		6,174,694		0.52	6.43	20.43	9.43
12	0.91	1.79		789,762		0.90	1.04	2.83	1.31

III. táblázat. A sztochasztikus modell eredményei: kezelési költségek (Forrás: saját számítás)

	Átlag betegségmentes idő (hónap)	Átlag betegségmentes idő (év)	Átlagos kezelési költség/ beteg	Átlagos kezelési költség/ beteg / év	Ellenőrzés (mPFS)	Különbség
BEVACIZUMAB + FOLFOX 4	8.85	0.74	<b>4,394,233</b>	5,957,578	9.40	0.55
FOLFOX 4	7.40	0.62	918,561	1,490,349	8.00	0.60
BEVACIZUMAB + IFL	8.78	0.73	<b>5,038,150</b>	6,882,727	11.20	2.42
IFL	4.40	0.37	1,084,079	2,958,285	7.60	3.20
CETUXIMAB + FOLFIRI (Kras, vad)	9.35	0.78	<b>5,807,929</b>	7,454,709	9.90	0.55
FOLFIRI (Kras, vad)	8.05	0.67	1,258,497	1,875,312	8.70	0.65

IV. táblázat. A sztochasztikus modell eredményei: hatékonyság (forrás: OEP, 2010, saját számítás)

	Átlagos túlélési idő (OS, hónap)	Átlagos túlélési idő (OS, év)	check (mOS)	Különbség
BEVACIZUMAB + FOLFOX 4	<b>19.22</b>	1.60	21.30	2.08
FOLFOX 4	18.32	1.53	19.90	1.58
BEVACIZUMAB + IFL	<b>19.26</b>	1.61	20.30	1.04
IFL	15.35	1.28	15.60	0.25
CETUXIMAB + FOLFIRI (Kras, vad)	<b>20.38</b>	1.70	24.90	4.52
FOLFIRI (Kras, vad)	18.87	1.57	21.00	2.13

## A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ TÁBLÁZATOK LISTÁJA

1. táblázat: Az egyes daganatos betegségek direkt és indirekt költségei.....	32
2. táblázat: A vastagbélrák TNM stádiumbeosztása.....	47
3. táblázat: A TNM rendszer, a Dukes csoportok, illetve az Astler-Coller-féle módosítás.....	48
4. táblázat: Az egyes betegségcsoportok DALY-ban kifejezett társadalmi terhe.....	72
5. táblázat: A kemoterápiás protokollok értéke a HBCS szerinti finanszírozásban.....	76
6. táblázat: A metasztatikus vastagbélrák finanszírozott protokolljai.....	77
7. táblázat: A vastagbélrák BNO meghatározása a finanszírozási protokollokban.....	78
8. táblázat: A kemoterápiás kezelések gyógyszerköltsége és finanszírozása.....	79
9. táblázat: III. fázisú vizsgálatban szerepelt és Magyarországon finanszírozott protokollok.....	96
10. táblázat: A bevacizumab túlélési előnyét igazoló vizsgálatok eredményei.....	99
11. táblázat: A cetuximab túlélési előnyét igazoló vizsgálat eredményei.....	100
12. táblázat: A protokollok medián összköltsége.....	112
13. táblázat: A medián PFS és kezelési idők a vizsgált protokolloknál.....	113
14. táblázat: A medián teljes túlélés (OS) és kezelési idők a vizsgált protokolloknál.....	116
15. táblázat: A betegségmentes idő hossza a modell számításai szerint.....	117
16. táblázat: Egy beteg kezelésének átlagos gyógyszerköltsége.....	118
17. táblázat: Egy betegre jutó gyógyszerköltség-növekmény a biológiai terápiák esetében.....	119
18. táblázat: Egy beteg kezelésekor várható átlagos túlélési idő.....	120
19. táblázat: Az egy betegre meghatározott költséghatékonysági arányszám.....	121

## A DISSZERTÁCIÓBAN SZEREPLŐ ÁBRÁK LISTÁJA

1. ábra: A döntési fa felépítése.....	27
2. ábra: A Markov- modell szerkezete.....	28
3. ábra: Az életminőséggel korrigált életévnyereség meghatározása.....	34
4. ábra: A terápiás alternatívák egészség-gazdaságtani összevetése.....	36
5. ábra: Az irodalomkutatás módszere.....	60
6. ábra: A teljes túlélés a különböző protokollok esetében.....	62
7. ábra: A progressziómentes túlélés a különböző protokollok esetében.....	63
8. ábra: A gyógyszerek költségének aránya a daganatellenes protokollok finanszírozásában.....	81
9. ábra: A patikai gyógyszerforgalom alakulása.....	82
10. ábra: Az onkológiai készítmények forgalma.....	83
11. ábra: A kemoterápiás protokollok gyógyszerköltségei.....	84
12. ábra: A vastagbélrák kezelésében használt készítmények piaci forgalma.....	85
13. ábra: A farmakoökonómiai kutatásban alkalmazott módszer vázlata.....	92
14. ábra: A biológiai válaszmódosítók alkalmazásának sémája.....	101
15. ábra: Az exponenciális eloszlás eloszlásfüggvénye.....	104
16. ábra: Az exponenciális eloszlás sűrűségfüggvénye.....	105
17. ábra: A betegség lefolyása és a terápia alakulása a modell szempontjából.....	108

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte hálával tartozom Dr. Gidai Erzsébet Professzor Asszonynak, aki előbb a Szegedi Tudományegyetemen, majd később a Nyugat-magyarországi Egyetem Doktori Iskolájának képzése során segített az egészség-gazdaságtan tudományában való eligazodásban.

A disszertáció elkészítésében köszönetet mondok Dr. Szűcs Miklósnak, aki a Sugárterápiás és Onkológiai Szakmai Kollégium elnökeként (2004-2009) az értekezés klinikai vonatkozású részeiben nyújtott támogatást.

Megköszönöm továbbá Dr. Gerencsér Zsolt onkológus szakorvos és Rózsa Péter közgazdász hozzájárulását, akik a finanszírozással- és a farmakoökonómiai számításokkal kapcsolatos munkában nyújtottak segítséget.

Ezúton mondok köszönetet Árendás Györgynek, aki a szükséges formai és adminisztratív követelmények teljesülésében segítette a doktori disszertáció elkészítését.



## JOGI NYILATKOZAT

### NYILATKOZAT

Alulírott dr. Józsa Gábor jelen nyilatkozat aláírásával kijelentem, hogy a Daganatos megbetegedések gyógyításának gazdasági elemzése című

#### PhD értekezésem

önálló munkám, az értekezés készítése során betartottam *a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. tv.* szabályait, valamint a Széchenyi István Gazdálkodás-és Szervezéstudományok Doktori Iskola által előírt, a doktori értekezés készítésére vonatkozó szabályokat, különösen a hivatkozások és idézések tekintetében.<sup>1</sup>

Kijelentem továbbá, hogy az értekezés készítése során az önálló kutatómunka kitétel tekintetében a programvezetőt illetve a témavezetőt nem tévesztettem meg.

Jelen nyilatkozat aláírásával tudomásul veszem, hogy amennyiben bizonyítható, hogy az értekezést nem magam készítettem, vagy az értekezéssel kapcsolatban szerzői jogsértés ténye merül fel, a Nyugat-magyarországi Egyetem megtagadja az értekezés befogadását.

Az értekezés befogadásának megtagadása nem érinti a szerzői jogsértés miatti egyéb (polgári jogi, szabálysértési jogi, büntetőjogi) jogkövetkezményeket.

Sopron, 2010. július 2.

.....  
doktorjelölt

---

<sup>1</sup> **1999. ÉVI LXXVI. TV. 34. § (1)** A MŰ RÉSZLETÉT – AZ ÁTVEVŐ MŰ JELLEGE ÉS CÉLJA ÁLTAL INDOKOLT TERJEDELEMBEN ÉS AZ EREDETIHEZ HÍVEN – A FORRÁS, VALAMINT AZ OTT MEGJELÖLT SZERZŐ MEGNEVEZÉSÉVEL BÁRKI IDÉZHETI.

36. § (1) nyilvánosan tartott előadások és más hasonló művek részletei, valamint politikai beszédek tájékoztatás céljára – a cél által indokolt terjedelemben – szabadon felhasználhatók. Ilyen felhasználás esetén a forrást – a szerző nevével együtt – fel kell tüntetni, hacsak ez lehetetlennek nem bizonyul.

