

**SEMMELWEIS EGYETEM
DOKTORI ISKOLA**

Ph.D. értekezések

3057.

PETYKÓ ZSUZSANNA IDA

**A gyógyszerészeti tudományok korszerű kutatási irányai
című program**

Programvezető: Dr. Antal István, egyetemi tanár

Témavezetők: Dr. Inotai András, egyetemi docens

Dr. Kaló Zoltán, egyetemi tanár

Értékelési keretrendszer fejlesztése az értéknövelt (value-added) gyógyszerek technológiaértékelésének és közfinanszírozásba vételének elősegítésére

Doktori értekezés

Dr. Petykó Zsuzsanna Ida

Semmelweis Egyetem
Gyógyszertudományok Doktori Iskola



Témavezetők:

Dr. Kaló Zoltán, Ph.D., habil., egyetemi tanár
Dr. Inotai András, Ph.D., habil., egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Rencz Fanni, Ph.D., habil., egyetemi tanár
Dr. Nagy Balázs, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Zelkó Romána, az MTA doktora, egyetemi tanár
Tagok: Dr. Vokó Zoltán, az MTA doktora, egyetemi tanár
Dr. Zemplényi Antal, Ph.D., habil., egyetemi docens

Budapest
2024

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
1. BEVEZETÉS.....	4
1.1. Alapfogalmak, terminológia.....	4
1.1.1. Originális, generikus és biohasonló gyógyszerek.....	4
1.1.2. Egészségügyi technológia, egészségügyi technológiaértékelés	5
1.1.3. Értékelési keretrendszerek.....	5
1.1.4. A kutatási területre specifikus kifejezések szószedete	7
1.2. Innováció és szabadalmi védettség a gyógyszeriparban	8
1.2.1. Az innováció általános értelemben vett fogalma és típusai.....	8
1.2.2. Innováció a gyógyszeriparban.....	9
1.2.3. Szabadalom alatt álló és szabadalomvesztett gyógyszerek inkrementális innovációja	11
1.2.4. Félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek és gyógyszermentés.....	13
1.3. Értéknövelt gyógyszerek továbbfejlesztési modelljei	15
1.4. Az értéknövelt gyógyszerek szerepe az egészségügyi ellátórendszerben.....	18
1.4.1. Terápiahűség.....	18
1.4.2. Polipragmázia.....	19
1.4.3. Gyógyszerhiányok.....	20
1.4.4. Indikáción túli gyógyszeralkalmazás.....	21
1.4.5. Kielégítetlen terápiás igények	24
1.5. Az értéknövelt gyógyszerek szerepe a gyógyszeriparban.....	25
1.6. Problémafelvetés	26
1.6.1. Limitált kutatás-fejlesztési források, tapasztalat és ösztönzők.....	27
1.6.2. Kevésbé vonzó lehetőségek a piaci kizárólagosságra	27
1.6.3. Az értéknövelt gyógyszerek értéke korlátozottan megfogható a jelenleg használt HTA keretrendszerekkel	28
1.6.4. Az értéknövelt gyógyszerek esetében az árprémium nem garantált.....	28
1.6.5. Az off-label, avagy indikáción túli gyógyszeralkalmazás.....	29
1.6.6. Potenciálisan magas önrész fizetése a beteg által.....	29
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	31
3. MÓDSZEREK.....	32
3.1. Szisztematikus irodalmi áttekintés	32
3.2. Keretrendszer fejlesztés.....	37

3.2.1. Az értéknövelő tényezők átalakítása értékelési kritériumokká	37
3.2.2. Alkalmazhatósági vizsgálat és validálás.....	37
3.3. A keretrendszer országos szintű adaptációjának módszertani pilotja	40
4. EREDMÉNYEK	44
4.1. A szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei	44
4.2. A keretrendszer fejlesztés eredményei	46
4.3. A keretrendszer országos szintű adaptációjának (pilot kutatás) eredményei	49
4.3.1. Az értékelési kritériumok megítélése a vizsgált országokban.....	49
4.3.2. A VAM-ok piacra lépését gátló tényezők.....	50
4.3.3. A VAM-ok piacra lépését elősegítő tényezők.....	51
5. MEGBESZÉLÉS.....	53
5.1. A keretrendszer értékelési kritériumai és főcsoportjai	53
5.1.1. A végleges keretrendszerből kimaradt értékelési kritériumok.....	55
5.1.2. Tudományos bizonyítékok előállítása az egyes kritériumokban.....	56
5.2. A keretrendszer alkalmazhatósága különböző döntéshozatali rendszerekben	60
5.2.1. A deliberatív döntéshozatal.....	61
5.2.2. A kiterjesztett költséghatékonysági vizsgálat	62
5.2.3. A többszemponú döntéselemzés	62
5.3. Nemzetközi kezdeményezések a felvetett problémák megoldására.....	63
5.4. Nemzeti adaptáció során alkalmazható szakpolitikai beavatkozási pontok	70
5.5. Az értéknövelt gyógyszerek lehetséges jövője Európában.....	72
5.6. A kutatás korlátai.....	77
6. KÖVETKEZTETÉSEK.....	79
7. ÖSSZEFOGLALÁS.....	81
8. IRODALOMJEGYZÉK.....	83
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	95
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	97
11. FÜGGELÉK	98
12. NYILATKOZAT	118

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ADHD	attention deficit hyperactivity disorder
CI	konfidenciaintervallum
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
COVID	Corona Virus Disease
DSIT	Department for Science, Innovation and Technology (UK)
EGA	European Generic Medicines Association
EK	Európai Közösség
EMA	European Medicines Agency
EU	Európai Unió
EAHP	European Association of Hospital Pharmacists
eVF	extended value framework
HTA	health technology assessment
IT	információs technológia
LDL	low-density lipoprotein (koleszterin)
MCDA	multicriteria decision analysis
MFE	Medicines for Europe
MRC	Medical Research Council
NEAK	Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő
NNGYK	Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OGYÉI	Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
QALY	quality-adjusted life year
RCT	randomized controlled trial
SmPC	Summary of Product Characteristics
STAMP	Safe and Timely Access to Medicines for Patients
VAM	value added medicine
WP	workpackage

1. BEVEZETÉS

1.1. Alapfogalmak, terminológia

1.1.1. Originális, generikus és biohasonló gyógyszerek

A gyógyszeripar jelenleg három fő termékcsoporthoz fejlesztésre fókuszálja tevékenységeit, ezek az originális, a generikus és a biohasonló gyógyszerek. Az úgynevezett originális (eredeti) gyógyszerek fejlesztése során egy teljesen új molekulát hoznak létre, majd ezt emberi gyógyításra alkalmas gyógyszerré fejlesztik. Ez a folyamat rendkívül hosszadalmas és jelentős anyagi befektetést igényel a fejlesztő részéről. A gyártó jelentős összegű anyagi befektetésének megtérülését elősegíti, hogy az újonnan kifejlesztett hatóanyagot 20 évig tartó szabadalmi oltalom védi, mely időszak alatt más gyártó nem forgalmazhat azonos hatóanyagú terméket. Miután a szabadalomvédett időszak lejár, a hatóanyagot más gyártók is felhasználhatják készítményeikben és forgalmazhatják azt. Az ilyen módon előállított, szabadalomvesztett hatóanyagú készítményeket (melyek a kis molekulaméretű originális gyógyszerek azonos hatóanyagú másolatai) generikus gyógyszereknek nevezzük (Magyarországi Gyógyszergyártók Országos Szövetsége, 2024).

A biológiailag hasonló (avagy biohasonló) gyógyszerek definiálásához szükséges először a biológiai gyógyszerek ismertetése. A biológiai gyógyszerek (más néven biologikumok) biológiai forrásból, tipikusan élő sejtekből vagy mikroorganizmusokból nyert, leggyakrabban fehérjealapú hatóanyagokat (makromolekulákat) tartalmazó készítmények. A biológiai gyógyszerek mára teljesen beépültek a klinikai gyakorlatba, és számos krónikus betegség (például autoimmun betegségek és rákos megbetegedések) kezelésében váltak nélkülözhetetlenné. Biohasonló gyógyszernek az olyan biológiai gyógyszereket nevezzük, amelyek nagy mértékben megegyeznek egy másik, az EU-ban már engedélyezett biológiai gyógyszerrel (utóbbit hívjuk „referenciagyógyszernek”). A biológiai gyógyszerek természetes variabilitása miatt a molekuláris szerkezet nem másolható le teljesen pontosan (mikroheterogenitás), ezért egy biohasonló gyógyszer nem tekinthető a biológiai gyógyszer tökéletes másolatának. Biológiailag hasonló gyógyszerek ugyancsak a referenciagyógyszer szabadalmi védelmének lejárata után hozhatók forgalomba (Európai Gyógyszerügynökség és az Európai Bizottság, 2019).

1.1.2. Egészségügyi technológia, egészségügyi technológiaértékelés

Egészségügyi technológiának nevezzük mindazon egészségügyi termékeket, szolgáltatásokat és programokat, amelyeket a megelőzés, gyógyítás, és a rehabilitáció során alkalmazunk. Így például a gyógyszerek, a gyógyászati segédeszközök, az orvostechikai eszközök, a különleges táplálkozási igényeket kielégítő élelmiszerek, az oltások, a diagnosztikai, illetve gyógyító-megelőző eljárások, a műtéti beavatkozások, a népegészségügyi programok, illetve a digitális egészségügyi technológiák mind ebbe a kategóriába tartoznak (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2021).

Az egészségügyi technológiaértékelés (Health Technology Assessment, HTA) az egészségügyi technológiák többszemponútú értékelése, mely során az egyes egészségügyi technológiák alkalmazásának, illetve finanszírozásuk rövid és hosszú távú következményeinek elemzésére kerül sor. Az egészségügyi technológiaértékelés standard módszertan szerint készül és kiterjed az adott egészségügyi technológia hatásosságára, eredményességére, költséghatékonyaságára, költségvetési hatására, illetve széleskörű alkalmazásának etikai, gazdasági és jogi aspektusaira is. Alapvető célja az egészségügyi döntéshozók (pl. egészségügyi technológiát, szolgáltatást vásárlók) döntéseinek a támogatása (Emberi Erőforrások Minisztériuma, 2021).

1.1.3. Értékelési keretrendszerek

Az értékelési folyamat, értékelési keretrendszerek ismertetéséhez segítséget nyújthat az *érték* (mint alapfogalom) definiálása, melyet számos különböző tudományág – például a filozófia, közgazdaságtan és a szociológia is – megkísérelt teljességében leírni. Azonban ezen bonyolult értékelméletek részletekbe menő bemutatása a kutatás ismertetéséhez kevésbé járulna hozzá, így a teljesség igénye nélkül a közgazdaságtan által használt, legközelebb álló fogalmakat ismertetem. Az érték leírására a közgazdaságtan többek között a *hasznosság* kifejezést alkalmazza, mely definíció szerint „*a hasznosság valamely jószág vagy szolgáltatás azon tulajdonságainak összessége, melyek képesek szükségletet kielégíteni, és amelyekre vonatkozóan a társadalom valamely tagjának hiányérzete van*” (Berger et al., 2003). Az érték fogalma az egészségügyi ellátás kontextusában a hasznosság definíciójának adaptálásával írható le legegyszerűbben: egy egészségügyi technológia (termék vagy szolgáltatás) azon tulajdonságainak összessége, melyek

képesek a társadalom egyes tagjainak egészségügyi szükségletét kielégíteni. A definícióból is adódik tehát az, hogy az érték (hasznosság) nem független az értékelő személy vagy csoport specifikus igényeitől és perspektívájától.

Mivel a világon minden társadalmi rendszer számára véges erőforrások állnak rendelkezésre (pl. egészségügyi kiadásokra fordítható állami költségvetés), ezért az egészségügyi szektor döntéshozóinak is választaniuk kell, hogy mely egészségügyi technológiákat vásárolják meg a lakosság számára az adott közösségi forrásokból. Az érték fenti leírásából adódóan a döntéshozóknak több szempont figyelembevételével kell meghozniuk a forrásallokáció szempontjából legelőnyösebb döntéseket, az egészségügyi technológiaértékelés is több szempontból elemzi és írja le az egyes technológiákat. Azonban az, hogy az egészségügyi ellátás különböző szereplői (betegek, egészségügyi szolgáltatók, közfinanszírozók, technológia gyártók) miben látják és hogy definiálják egyes terápiák értékét, jelentősen eltérhet.

Az értékelési keretrendszerek a különböző döntések előkészítésében használt eszközök, melyek explicit módon definiálják az adott döntés során figyelembe vett értékelési szempontokat. Vannak olyan keretrendszerek, amelyek kiterjednek az értékelési kritériumok mérési lehetőségeire és azok döntésre gyakorolt súlyának számszerűsítésére is, ilyenek például a többszempontú döntéselemzési módszerek (Multicriteria Decision Analysis – MCDA). Általánosan elmondható, hogy az értékelési keretrendszerek célja az, hogy a döntési folyamatokat transzparenssebbé, reprodukálhatóbbá és az egymást követő döntéseket konzisztensebbé tegyék.

Az egészségügyi finanszírozási döntések előkészítése során használt keretrendszerek értékdimenzióit három fő csoportba sorolhatjuk: (1) a tradicionális értékelési kritériumok, (2) a betegközpontú értékelési kritériumok és a (3) társadalmi fókuszú értékelési kritériumok csoportjába. A tradicionális kritériumok közé sorolhatók a relatív hatásosság (ellátók által mért klinikai paraméterekben kifejezve), az egészséggel kapcsolatos életminőség (betegek által, validált pszichometriai eszközökkel mérve), és az ellátó rendszer direkt költségei (Inotai et al., 2021). Napjainkban ezen tradicionális értékdimenziók képezik az egészséggazdaságtani elemzések alapjait. Azonban globális jelenséggé figyelhető meg, hogy a korábban elterjedt paternalisztikus (orvosközpontú) orvoslást fokozatosan felváltja a betegközpontú megközelítés. Ennek eredményeként napjainkban az egészségpolitikai döntéshozatalban is egyre nagyobb hangsúlyt kap a

betegség szempontjainak figyelembevétele. Jóllehet az egészséggel kapcsolatos életminőség a tradicionális értékek közé sorolható, mára egyértelművé vált, hogy önmagában nem tudja magába foglalni a betegek számára releváns összes értékdimenziót.

Az értékelési kritériumok harmadik fő csoportja a társadalmi fókuszú értékek. Ilyenek lehetnek például a jobb méltányosság (egyenlőbb hozzáférés a terápiához a társadalom hátrányos helyzetű tagjai számára), az egyének fokozott produktivitása (az új terápia hatására javul vagy hamarabb tér vissza beteg a munkavégző képessége), a gazdaság működését veszélyeztető járványok kontrollja stb. (McQueen et al., 2023, Cookson et al., 2020).

A betegközpontú és társadalmi fókuszú értékelési kritériumok nehezen számszerűsíthető értékdimenziók, reprodukálható mérésük és elemzésük egyaránt kihívások elé állítják a technológiák gyártóit és értékelőit (Jakab et al., 2023). Többek között ezzel is magyarázható, hogy – a nemzetközi ajánlások ellenére – a finanszírozási döntéshozók továbbra is csak ritkán veszik valóban figyelembe betegközpontú és társadalmi fókuszú értékeket a támogatási döntések meghozatala során.

1.1.4. A kutatási területre specifikus kifejezések szószeredete

Az értekezésben bemutatott kutatási területnek jelenleg nincs megalapozott, magyar nyelvű, tudományos szakirodalmi háttere vagy széles körben használt és elfogadott fogalomkészlete. Ez annak is köszönhető, hogy a kutatási terület angol nyelvű szakzsargonjában is dominál az eltérő szóhasználat és az (esetenként) egymásnak ellentmondó definíciók használata. Ennek fényében, az értekezésben használt magyar kifejezések következetes használatához az 1. táblázatban bemutatok egy rövid szószeredetet, melyet témavezetőimmel és a Semmelweis Egyetem Egészségügyi Technológiaértékelő és Elemzési Központ igazgatójával egyetértésben hoztunk létre. Bízom benne, hogy az alábbi szószeredet segítheti az olvasót az értekezésben leírt kutatást összefüggéseiben és szándékolt jelentés szerint értelmezni. Az angol nyelvű szakirodalom mintájára (illetve a zavaró szóismétlések elkerülése végett) az értekezésben az értéknövelt gyógyszer (*value-added medicine*) kifejezést és VAM rövidítést egymás teljes értékű szinonimájaként használom.

1. táblázat – A disszertációban használt szakkifejezések angol és magyar nyelvű szószeredete

Angol szakkifejezés	Magyar szakkifejezés
value-added medicine, VAM	értéknövelt gyógyszer
drug repurposing	gyógyszer-továbbfejlesztés
repurposing model	továbbfejlesztési módszer/modell
drug repositioning	gyógyszer-újrapozicionálás
drug reformulation	gyógyszer-reformulálás
drug combination	gyógyszer-kombinálás
value proposition	értéknövelő tényező
core evaluation framework	alap értékelési keretrendszer
shelved medicines	félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek
drug rescue	gyógyszermentés

(Forrás: Saját készítés)

1.2. Innováció és szabadalmi védettség a gyógyszeriparban

1.2.1. Az innováció általános értelemben vett fogalma és típusai

Az innováció általános definícióját az Oslo Kézikönyv 2018-ban megjelent kiadásában a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development – OECD) fogalmazza meg a következőképpen: az innováció egy új vagy továbbfejlesztett termék vagy eljárás (vagy ezek kombinációja), amely eltér a fejlesztő korábbi termékeitől vagy folyamataitól és amelyet a potenciális felhasználók számára elérhetővé tesz (termék esetén), vagy a felhasználók használatba vesznek (folyamat esetén). Az innováció különböző típusait számos szempont szerint lehet kategorizálni. Értekezésemben két fő szempont mentén mutatom be a különböző innovációs típusokat: az innováció újszerűségének mértéke és az innováció piaca gyakorolt hatása szerint, mivel mindkettőnek kiemelt szerepe van a gyógyszerek stratégiai árképzésében (Kennedy, 2020). Az fejlesztett termék vagy eljárás újszerűsége szerint alapvetően három fő kategóriát tudunk elkülöníteni:

- radikális innováció (diszruptív [*disruptive*] és forradalmi [*revolutionary*])
- inkrementális innováció,
- nem újszerű – újdonságértékkel nem rendelkező – technológia fejlesztése.

A radikális (másnéven *first-in-class*) innovációk közé tartozik a diszruptív és a forradalmi innováció. Ezekben közös, hogy egy új technológiát hoznak létre, amely eddig nem létezett. A különbség a kettő között az, hogy míg diszruptív innovációval egy teljesen új piacot és betegutat is létrehoz az új termék, addig a forradalmi innováció egy már létező piacra és betegútra fejleszt, ahol a termék újdonsága a létező piacon belül átrendezi a piaci szereplők közötti erőviszonyokat.

A már létező technológiára alapuló továbbfejlesztést inkrementális innovációnak nevezzük. Általános piaci közegben az inkrementális innováció egy állandó fejlesztési folyamat, amely során egy már létező terméken vagy eljáráson rendszeres apróbb fejlesztéseket végeznek, annak érdekében, hogy növeljék a hatékonyságot vagy a felhasználók (az egészségügyi kontextusban a betegek és ellátók) elégedettségét. Gyógyszerfejlesztési kontextusban az inkrementális innováció a már engedélyezett és használt (illetve fejlesztésében félbehagyott) gyógyszerek továbbfejlesztését jelenti, tehát a kutatás fókuszában álló értéknövelt gyógyszerek inkrementális innovációval kerülnek kifejlesztésre. Továbbá, léteznek olyan fejlesztések is, amelyek során az adott technológiában nem hoznak létre újszerű változtatást. Az ilyen típusú fejlesztések is lehetnek sikeresek, amennyiben a végtermék ugyanazokat az előnyöket nyújtja, mint a jelenleg használt aranystandard megoldás, de alacsonyabb áron kerül piacra, olyan régiókban is beszerezhetővé válik, ahol korábban nem volt elérhető vagy egy komplex szolgáltatás vagy termék részeként (azaz nem önálló technológiaként) jut el a betegellátásba (pl. a paclitaxel integrálása a stent terápiába).

1.2.2. Innováció a gyógyszeriparban

A különböző innovációs típusokra a gyógyszerfejlesztés kontextusában is bőven található példa. Radikális (diszruptív vagy forradalmi) innovációnak számít az új hatásmechanizmuson alapuló (*first-in-class*) originális gyógyszerfejlesztés. Ezen a területen belül diszruptív innovációként a gén- és sejttérapiás (más néven fejlett terápiás) gyógyszerkészítményeket említhetjük, amelyek nem csak az orvostudományban nyitottak új dimenziókat, hanem világszerte egy teljesen új biotechnológiai üzletág épült a fejlesztésükre és gyártásukra. Az originális gyógyszerfejlesztés inkrementális innovációhoz tartozó ága a már létező hatásmechanizmusú ún. 'me-too' gyógyszerek fejlesztése. Ezek esetében a first-in-class technológia követőmolekulái az eredeti

gyógyszerhez képest némi hatásosságbeli javulást (pl. a pravastatin-t követő simvastatin és atorvastatin) vagy speciális betegcsoportok számára hasznos alternatívát (pl. vesebetegeknek májon keresztül lebomló gyógyszereket) tudnak nyújtani. Az originális gyógyszerfejlesztés azonban nem képes minden egészségügyi szükségletre megoldást nyújtani. Részben azért, mert az új hatóanyagok gyógyszeripari kutatás-fejlesztése rendkívül magas költségekkel jár, a *de novo* innováció folyamata akár a 2,5 milliárd dollár összköltséget is elérheti, ha a sikertelen fejlesztési projektek meg nem térülő költségeit is figyelembe vesszük (DiMasi et al., 2016). Másrészt, az originális gyógyszerfejlesztés kifejezetten hosszú folyamat, egy terápia piacra jutása akár 15 évet is igénybe vehet, melyből csupán a klinikai fejlesztés átlagosan 9,1 év (CI = 8,2–10,0 év) (Brown et al., 2022). Tehát a magas költségek és hosszú fejlesztési idő erős korlátai az originális gyógyszerfejlesztésnek, amelyek miatt nem tudja a gyors megoldást igénylő egészségügyi szükségleteket teljeskörűen kielégíteni, ahogy ezt a COVID-19 járvány kapcsán is tapasztaltuk. További probléma, hogy napjainkban a gyógyszeripari innovátorok főként az új piacokat célzó diszruptív innováció irányába köteleződnek el (pl. potenciálisan kuratív génterápiák), vagy forradalmi innovációba fektetnek be olyan területeken, ahol magasak a kielégítetlen terápiás szükségletek. Mivel ezeken a területeken belül is viszonylag kis betegszegmensekre fókuszálnak, mint például a ritka betegségek gyógyszerei vagy daganatos betegek személyre szabott terápiája, népegészségügyi hatásuk ezért korlátozott (Klein, 2019). A fentiek alapján kijelenthető, hogy az originális gyógyszerfejlesztés társadalmi szempontból elengedhetetlen, azonban önmagában nem elégséges az egészségügyi szükségletek teljeskörű kielégítéséhez.

Az újdonságot nem hozó fejlesztésekre megfelelő példák a generikus és biohasonló gyógyszerek. Mivel mindkettő esetben a referencia gyógyszerek másolása a cél, fejlesztésük során nem gazdagodnak hozzáadott értékkel. Azonban ennek ellenére is kiemelt társadalmi szerepük van. Mivel a referenciakészítmény árához képest alacsonyabb áron kerülnek piacra és a finanszírozó által ösztönzött árversenyük további áreróziót generál, olyan régiókban, országokban és olyan betegcsoportok számára is hozzáférhetővé tesznek terápiákat, ahol (és akik számára) korábban az originális készítmény gazdasági okokból nem volt elérhető (Inotai et al., 2017; Elek et al., 2017).

Azokat a gyógyszereket, amelyeket már régóta ismert és használt szabadalomvesztett hatóanyagok inkrementális innovációjával hoznak létre – annak érdekében, hogy

kielégítetlen terápiás szükségleteket töltsenek be és többlet terápiás előnyt biztosítsanak a betegek számára – együttesen értéknövelt gyógyszereknek (value-added medicines, VAM) nevezzük. Ezen gyógyszerek tehát sem az originális, sem a lejárt szabadalmú gyógyszerek kategóriájába nem sorolhatók; mind innovációs, mind egészségpolitikai szempontból önálló csoportot képeznek. A már rendelkezésre álló gyógyszerek inkrementális innovációja megfizethető és fenntartható megoldást kínálhat bizonyos betöltetlen egészségügyi szükségletekre, mivel fejlesztésük rövidebb időt vesz igénybe és alacsonyabb kutatási-fejlesztési költségekkel jár az originális gyógyszerek fejlesztéséhez képest. Fontos kiemelni, hogy a globális terápiás igényeket önmagában egyik gyógyszerfejlesztési szegmens sem képes kielégíteni. Napjainkban a szabadalomvesztett, értéknövelt és originális gyógyszerek fejlesztésére egyaránt nagy szükség van, azonban ezen szektorok megfelelő súlyú piaci aránya régióként és országokként is változó lehet. A következő két alfejezetben a gyógyszeripari innovációt a hatóanyagok szabadalmi védettségének szempontjából mutatom be.

1.2.3. Szabadalom alatt álló és szabadalomvesztett gyógyszerek inkrementális innovációja

A gyógyszeripari szabadalmak két fő csoportját, az alapszabadalmakat és másodlagos szabadalmakat különböztethetjük meg (Európai Bizottság közleménye, 2009). Az alapszabadalom az Európai Parlament és a Tanács a gyógyszerek kiegészítő oltalmi tanúsítványáról szóló 469/2009/EK rendelet 1. cikk c) pontja szerint *„olyan szabadalom, amely magát a terméket, a termék előállítására szolgáló eljárást vagy a termék alkalmazását oltalmazza, és amelyet jogosultja a tanúsítvány megszerzésére irányuló eljárás céljaira megjelöl”*. Az alap- (vagy elsődleges) szabadalom az eredeti gyógyszer legelsőként megadott szabadalmára vonatkozik. Ezzel szemben a másodlagos szabadalmak az alapszabadalomhoz kapcsolódó, későbbi kutatás-fejlesztési eredmények védelmét szolgálják. Amennyiben a gyártó az alapszabadalomból kiindulva módosításokat hajt végre egy adott eljáráson, berendezésen vagy alkalmazáson, ezeket másodlagos szabadalmi bejelentéssel védheti le. (Daróczi, 2009). A gyógyszeripari szabadalmi oltalom elnyerése egy stratégiai jelentőségű mérföldkő a gyógyszergyártók üzleti stratégiájában. Megfelelő jogvédelmi eszközök hiányában az eredeti gyógyszerek piacra kerülésekor a gyártó versenytársai azonnal lemásolhatnák a gyógyszert, így az

eredeti készítmény fejlesztésére fordított kutatás-fejlesztési költségek megtérülésének esélye minimálisra csökkenne. Az innováció védelmét biztosító szabadalom azonban ideiglenes monopóliumot teremt a piacon azáltal, hogy kizárólag a szabadalom tulajdonosa gyárthatja és forgalmazhatja az új gyógyszert. A gyógyszeripari szabadalmi oltalom célja tehát az, hogy a gyártó a készítményt versenytársak nélkül értékesíthesse a piacon (Lehman, 2003; Labancz, 2017). Így a szabadalom hatékony pénzügyi ösztönzőként teszi érdekeltté a gyártókat a kutatás-fejlesztés területén.

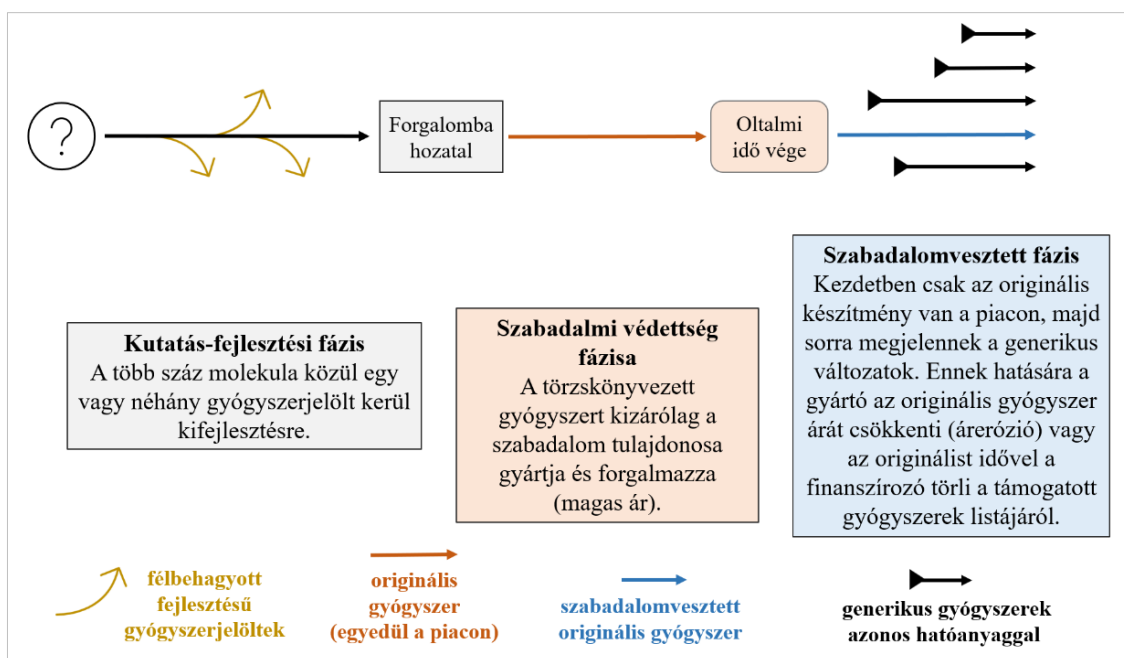
Mind a szabadalom alatt álló, mind a szabadalomvesztett gyógyszerek állhatnak az inkrementális innováció fókuszában. A továbbfejlesztett gyógyszerek jelentős előnyöket biztosíthatnak a betegek számára, ugyanakkor a társadalom számára valóban realizálható előnyök mértéke a továbbfejlesztett készítmény szabadalmi státuszától is függ. Amennyiben a szabadalom alatt álló originális gyógyszerek egészségnyereséggel bírnak az adott betegségben elérhető standard terápiás készítményhez képest – részben a gyártó szabadalom által biztosított monopol helyzete miatt is – prémium áron kerülnek piacra. Az oltalmi időszak lejártát követően egy áreróziós folyamat indul meg, mely során egyre több gyártó lép be a piacra azonos hatóanyagú generikus vagy biohasonló készítménnyel. Ennek hatására az originális termék piaci részesedése fokozatosan visszaesik és az originális készítmény gyártója is jelentős árcsökkentésre kényszerül. Ezt elkerülendő, az originális gyógyszerek gyártói a szabadalmi védettség lejárta előtt gyakran vezetnek be olyan (többnyire gyógyszertechnológiai reformuláláson alapuló) fejlesztéseket, amelyek lehetővé teszik a piaci kizárólagosság meghosszabbítását, az árszint és a piaci részesedés kisebb-nagyobb részben történő fenntartását (Inotai et al., 2019; Bangalee & Suleman, 2019; Goodman et al., 2015). Ezeket a stratégiákat angol kifejezéssel *evergreening*-nek nevezzük. Az *evergreening* megakadályozza, hogy a közfinanszírozott költségek megtakarításából és a hozzáférés javulásából származó potenciális előnyöket a társadalom a lehető legnagyobb mértékben realizálja. Ha egy szabadalmi védettség alatt álló gyógyszer továbbfejlesztésre kerül és további előnyös tulajdonságokra tesz szert, akkor sem valószínű, hogy az érintett betegek számára hozzáadott érték meghaladja azt a többletértéket, ami a társadalom (betegek, potenciális betegek, adófizetők) számára a szabadalom lejártából és a következményes árerózióból következhetett volna. A lejárt szabadalmú készítmények inkrementális innovációja esetében más a helyzet, hiszen a szabadalom lejártából származó értékek realizálása (árerózió) társadalmi szempontból a

továbbfejlesztés idejében már megtörtént. Így a szabadalomvesztett hatóanyagú értéknövelt gyógyszerek magukban hordozzák mind az árerózióból, mind a célzott továbbfejlesztésből származó többletértékeket. Mivel összességében elmondható, hogy a társadalmi hasznosság szempontjából a szabadalomvesztett hatóanyagok továbbfejlesztése a kedvezőbb gyógyszerfejlesztési modell, ezért az értekezésben bemutatott kutatómunka is ezen gyógyszer- és hatóanyagkör vizsgálatára fókuszál.

1.2.4. Félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek és gyógyszermentés

Említést kell tenni még azon gyógyszerekről, melyek fejlesztése nem teljes mértékben ment végbe. A gyógyszerfejlesztés különböző fázisaiban akár több száz különböző hatóanyag fejlesztéséről is le kell mondania a gyártónak annak érdekében, hogy a kifejezetten ígéretes gyógyszerjelöltek fejlesztésére fókuszálhassa erőforrásait. Ezen félbehagyott fejlesztésű hatóanyagok legnagyobb részben az I. vagy II. fázisú klinikai vizsgálatokban buknak el, mivel nem bizonyulnak kellően biztonságosnak vagy hatásosnak. A III. fázisban már kevesebb gyógyszerjelölt bukik meg, azonban a sikertelenségi ráta ekkor is közel 50%-os, ami azt jelenti, hogy az új készítményeknek majdnem felénél nem tudnak megfelelő szintű hatásosságot (vagy biztonságosságot) kimutatni (Wouters, 2020). Ezen gyógyszerjelöltek nem kapják meg a forgalomba hozatali engedélyt és ezáltal nem is jutnak el a mindennapi betegellátásba. A gyógyszermentés (*drug rescue*) a gyógyszer-újrapozicionálás egy speciális esete, amikor a gyártó (vagy más szereplő, akinek a gyártó jogosultságot ad) az általa félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelölteket (*shelved medicines*) ismét előveszi és új célindikációban fejleszti tovább. Ez a fejlesztési forma sok szempontból a radikális és inkrementális innováció keverékének tekinthető, hiszen egy még a piacon nem létező gyógyszerjelöltről van szó, amely jogilag egy gyártó tulajdonában van és nagy valószínűséggel szabadalom védi (originális jelleg), azonban már léteznek a hatóanyaghoz kapcsolódó tudományos bizonyítékok (preklinikai, klinikai vizsgálatok eredményei), melyek miatt nem kell teljesen előről kezdeni a fejlesztést (értéknövelt gyógyszer jelleg). Továbbá léteznek olyan gyógyszerek is, melyek a forgalomba hozatal után az eredeti indikációban kudarcot vallottak (vissza is vonták a forgalmi engedélyüket), majd inkrementális innováció által kaptak új esélyt. A thalidomid esete egy elhíresült példa az ilyen jellegű gyógyszermentésre, melyet az 1.4.5. alfejezetben mutatok be részletesen.

A szabadalmi oltalom szempontjából a 1. ábra mutatja be a gyógyszerek életciklusát. A folyamatábra a kutatás-fejlesztési fázissal kezdődik, mely során több ígéretes molekula közül egy gyógyszerjelölt kerül fejlesztésre. A kifejlesztett originális gyógyszer piacra lépését követően, a szabadalmi védetség fázisa alatt az adott gyártó monopol helyzetben van, egyedüli gyártóként a terápiás értéken alapuló (prémium) áron árulhatja termékét. Az oltalmi idő lejártát követően egyre több azonos hatóanyagú gyógyszer lép be a piacra, egyre alacsonyabb árszinten. Ennek hatására a gyártó az originális gyógyszer árát csökkenti, vagy ennek hiányában az originális gyógyszert idővel a finanszírozó törölheti a támogatott gyógyszerek listájáról. Mindez áttételesen a terápiás költségek jelentős csökkenéséhez vezet.



1. ábra – A gyógyszeripari fejlesztések életciklusa
(Forrás: Saját készítés)

1.3. Értéknövelt gyógyszerek továbbfejlesztési modelljei

Az értéknövelt gyógyszerek továbbfejlesztési modelljei közül három fő csoportot különíthetünk el:

- 1) a gyógyszer-újrapozicionálást,
- 2) a gyógyszer-reformulálást és
- 3) a gyógyszer-kombinálást.

Gyógyszer-újrapozicionálás során már forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező gyógyszereket fejlesztenek új terápiás indikáció irányába. Gyógyszer-reformulálás során az eredeti gyógyszerformula módosításával a készítményt új – a betegek vagy ellátók számára hasznos – tulajdonságokkal ruházzák fel a fejlesztők (Murteira et al., 2013; Ashburn & Thor, 2004). A gyógyszer-kombinálás során vagy különböző hatóanyagokat kombinálnak egy termékben (pl. fix dózisú kombinációk, ún. *polypill*-ek) vagy a gyógyszereket orvostechikai eszközökkel (pl. autoinjektor, inhalátor) és/vagy szolgáltatásokkal (pl. mobil alkalmazás) kombinálják. Így utóbbiak közé érthetjük a napjainkban teret nyerő digitális egészségügyi megoldások egy részét is (Stegemann et al., 2011). A fő továbbfejlesztési módszerek állhatnak önmagukban, vagy – nem ritkán – egy fejlesztési folyamatban ezek kombinációit is alkalmazhatják az új termék megalkotásához. Gyakori eset, hogy egy régóta használatban levő lejárt szabadalmú készítményt – amely korábban csak helyileg (külsőleg) volt alkalmazható – újra kell formulálni annak érdekében, hogy orális készítményként lehessen alkalmazni az új indikációban. Hasonló példa, hogy ha egy készítményt gyermekgyógyászati indikációba szeretnénk újrapozicionálni, gyakran szükséges a gyógyszerformát is megváltoztatni és a gyógyszert akár egy eszközzel is kombinálni a könnyebb és/vagy hatékonyabb gyógyszerbeadás érdekében.

Mint korábban említésre került az Alapfogalmak fejezetben (1.1.4.), jelenleg nincs konszenzus az értéknövelt gyógyszerek tudományos nevezéktanát illetően. Az egészségügyi szektor különböző szereplői mást és mást értenek gyógyszer-továbbfejlesztés (*drug repurposing*) alatt. Alapjában véve elmondható, hogy nevezéktanilag két fő iskola létezik. Míg egyesek gyógyszer-továbbfejlesztés alatt kizárólag a már forgalomban lévő gyógyszerek új indikációban történő engedélyeztetését és használatát értik (gyógyszer-újrapozicionálás), addig más szereplők (elsősorban a lejárt szabadalmú gyógyszereket fejlesztő gyártók képviselői) – egy tágabb

értelmezésben – ide értik a gyógyszer-újrapozícionálás mellett a gyógyszer-reformulálást és a gyógyszer-kombinálást is. További vita övezi a félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek esetét is. Egyesek az ilyen hatóanyagokból kiinduló fejlesztést is gyógyszer-továbbfejlesztésnek tekintik, mások ezeket az eseteket az originális gyógyszerfejlesztés alá sorolják. Megállapítható, hogy ebben a formálódó nevezéktanban nincs helyes vagy helytelen használati mód, mivel egy jelenleg is fejlődő tudományterület organikus alakulásának vagyunk szemtanúi. Ugyanakkor minden kontextusban fontos pontosan meghatározni, hogy milyen gyógyszerek állnak az adott kutatás fókuszában és melyek nem. Kutatásunk során a tágabb értelmezést vettük alapul, miszerint gyógyszer-továbbfejlesztésnek tekintettük mind a gyógyszer-újrapozícionálást, a gyógyszer-reformulálást és a gyógyszer-kombinálást is. Azonban kutatásunk során nem foglalkoztunk részletekbe menően a szabadalom alatt álló hatóanyagok és félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek továbbfejlesztésével, mivel ezek társadalmi haszon szempontjából elmaradnak a szabadalomvesztett gyógyszerek mögött. A 2. táblázat néhány valós példát mutat be a három fő továbbfejlesztési módszerre (a termékek megnevezése nélkül).

2. táblázat – Példák a különböző továbbfejlesztési modellekre

Példa	Hatóanyag(ok)	Leírás	Főbb előnyök
Újrapirozicionált gyógyszer	guanfacin	- Eredetileg magas vérnyomás kezelésére használták - Az új indikáció ADHD	A guanfacin fontos alternatív „nem stimuláns” terápiás lehetőséget kínál azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a stimuláns típusú gyógyszereket (amfetamin származékokat).
Reformulált gyógyszer	paklitaxel	- Onkológiában használt szer - Albuminhoz kötött nanorészecskékkel reformulálták	Az reformulált paklitaxel fokozott szöveti eloszlása a következő előnyökkel jár: - rövidebb kezelési idő (3 órától 30 percre), - a korábban alkalmazott szteroidokkal és antihisztaminokkal történő premedikáció nem szükséges - jobb terápiás válaszra és az általános túlélés.
Fix-dózisú kombináció (2 orálisan szedhető hatóanyag)	oxikodon + naloxon	- Mérsékelt és erős fájdalom csillapítására szolgál - 2 szabadalomvesztett hatóanyag orális kombinációja	Az oxikodon kezeli a fájdalmat, míg a naloxon megelőzi a székrekedést, amely az opioidok gyakori és súlyos mellékhatása.
Kombináció (új inhalátorral)	budezonid + formoterol + új eszköz	- COPD-ben használt szer - Kombináció egy új inhaláló készülékkel	Az új inhalátor csökkenti a gyakori használati hibákat, és lehetővé teszi a betegek számára, hogy fekvő helyzetben is használják az inhalátort.

ADHD – attention deficit hyperactivity disorder, (magyarul: figyelemhiányos hiperaktivitás zavar);

COPD – chronic obstructive pulmonary disease, (magyarul: krónikus obstruktív tüdőbetegség)

(Forrás: Saját készítés IQVIA Consulting Services, 2018 alapján)

1.4. Az értéknövelt gyógyszerek szerepe az egészségügyi ellátórendszerben

1.4.1. Terápiahűség

Amellett, hogy ma már számos betegség orvoslására állnak rendelkezésre megalapozott és hatásos terápiák, a klinikai vizsgálatban mért egészségnyereség valós környezetben csak akkor érhető el, ha a betegek terápiahűsége (adherenciája) a klinikai vizsgálathoz hasonló, vagyis a számukra meghatározott kezelési tervet az előírtaknak megfelelően követik és ebben a klinikai vizsgálathoz hasonló segítséget kapnak az egészségügyi személyzettől. A gyakorlatban viszont a non-adherencia (előírt gyógyszeres terápiától való eltérés) számos formája ismert a betegek körében. Az akut betegségben szenvedők terápiahűsége általában jónak mondható, míg a krónikus betegek adherenciája – különösen tünetmentes betegségek vagy progresszív betegségek korai szakaszában – rendkívül alacsony (Osterberg & Blaschke, 2005; Ágh et al., 2011). Valós életbeli környezetben – szemben a klinikai vizsgálatokkal – a betegre az ellátók részéről kevesebb figyelem jut, így annak ellenőrzése is kevésbé valósul meg, hogy a beteg valóban a protokoll szerint szedi-e a gyógyszereit. Így a terápiával járó kellemetlenségek és bizonytalanságok könnyen csökkenthetik a betegek terápiahűségét. Következésképpen, egy adott gyógyszertől (klinikai vizsgálati eredmények alapján) elvárt egészségnyereség nem feltétlenül érhető el a valós életbeli környezetben, ami romló költséghatékonysághoz, ezáltal erőforráspazarláshoz és legfőképpen, kedvezőtlenebb egészségkimentelekhöz vezet.

Egy ilyen környezetben az értéknövelt gyógyszereknek potenciálisan nagy szerep juthat a terápiahűség javításában. A fejlesztőknek lehetőségünk van a betegek által tapasztalt (végső soron non-adherenciát okozó) kellemetlenségeket és bizonytalanságokat feltérképezni és ezeket inkrementális innovációval kiküszöbölni a továbbfejlesztett termékben (van der Palen et al., 2019; Papazisis & Sifis, 2019). Egy korábban tablettaként forgalmazott gyógyszer például reformulációval szájban diszpergáló gyógyszerként is előállítható, ami a nyelési nehézségekkel küzdő betegek adherenciáját nagyban javíthatja. Ennek azért is van kiemelkedő jelentősége, mert az időskorú betegek 15%-ban ez a panasz rendszeresen fennáll (Madhavan et al., 2016). Egy másik példa a

krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) használt hatóanyagok (pl. budeszolid és formoterol) és inhalátor kombinációja, melyet korábban hanyatt fekvő nem tudtak a betegek alkalmazni. Súlyos COPD-ben azonban a betegek egy része ágyhoz kötött és a légszomj enyhülését biztosító gyógyszert nem feltétlenül tudják fekvő alkalmazni. A gyógyszer-inhalátor kombináció továbbfejlesztése eredményeként a terápia fekvő pozícióban is alkalmazható, ami a betegelégedettséget és a terápiához való tartozást is javította. Ezek a példák jól illusztrálják, hogy a generikus gyógyszerek számos módon továbbfejleszthetők a betegek ismert szükségletei mentén. Így az értéknövelt gyógyszerek közvetlenül javíthatják a betegek terápiához való tartozását, közvetetten pedig a terápiák eredményességét is.

1.4.2. Polipragmázia

A polipragmázia (másnéven túlgyógyszerelés) lényegében azt jelenti, hogy egy beteg orvosi utasításra számos különböző gyógyszert szed egy időben. A krónikus, több társbetegségben szenvedő (multimorbid) betegek esetében a polipragmázia sokszor elkerülhetetlen a gyógyulás vagy a progresszió lassítása érdekében. Azonban betegbiztonsági szempontból a polipragmázia komoly veszélyforrás is, mivel nő a gyógyszerelési hibák és súlyos gyógyszerinterakciós hatások fellépésének esélye. A polipragmázia káros hatásai főként az időskorú, krónikusan multimorbid betegeket érintik. Mivel az időskorú betegek érzékelési és mentális képességei is gyengültek lehetnek (pl. látásélesség romlása, demencia), a gyógyszerelési hibák esélye az ő csoportjukban kiemelten magas. Emellett időskorban megváltozhat az egyes összetevők metabolizmusa és farmakodinamikája, így a párhuzamosan alkalmazott gyógyszerek magas számával váratlan gyógyszerközös hatások kockázata is kiemelten magas (Bushardt et al., 2008; Rieckert et al., 2018). Belga, francia és svéd adatok alapján az idősebb betegek hozzávetőleg 50%-a egyidejűleg legalább öt, 10-20%-a pedig tíznél is több különböző gyógyszert szed (Rieckert et al., 2018). Az idősebb populációban egyértelmű összefüggés mutatható ki a gyógyszeres terápia összetettsége, az adherencia hiánya, illetve a magasabb számú hospitalizáció előfordulása között (Wimmer et al., 2017).

Inkrementális innovációval létrehozhatók olyan fix-dózisú gyógyszerkombinációk, melyek a gyakran diagnosztizált betegségek kezeléséhez együttesen, megfelelő dózisban

tartalmazzák a terápiás protokoll szükséges hatóanyagait. Bramlage és munkatársai a szív-érrendszeri betegségek másodlagos prevenciója vonatkozásában vizsgálták ezt a lehetőséget, és azt találták, hogy a több hatóanyagot egyetlen tablettában tartalmazó, fix-dózisú kombinált terápiák jelentősen jobb eredményeket értek el az egyébként rossz terápiahűséggel rendelkező betegek vérnyomás-szabályozásában, illetve az LDL koleszterin-szint csökkentésében (Bramlage et al., 2018). 2023 óta a fix dózisú kombinációk a WHO gyógyszer-alaplistáján is szerepelnek (WHO, 2023). Továbbá, az értéknövelt gyógyszerek olyan innovatív gyógyszerformával vagy szolgáltatásokkal kombinálva is továbbfejleszthetők, melyek csökkenthetik az egyébként helytelen adagolás miatt kialakuló mellékhatások és hospitalizáció előfordulási gyakoriságát.

1.4.3. Gyógyszerhiányok

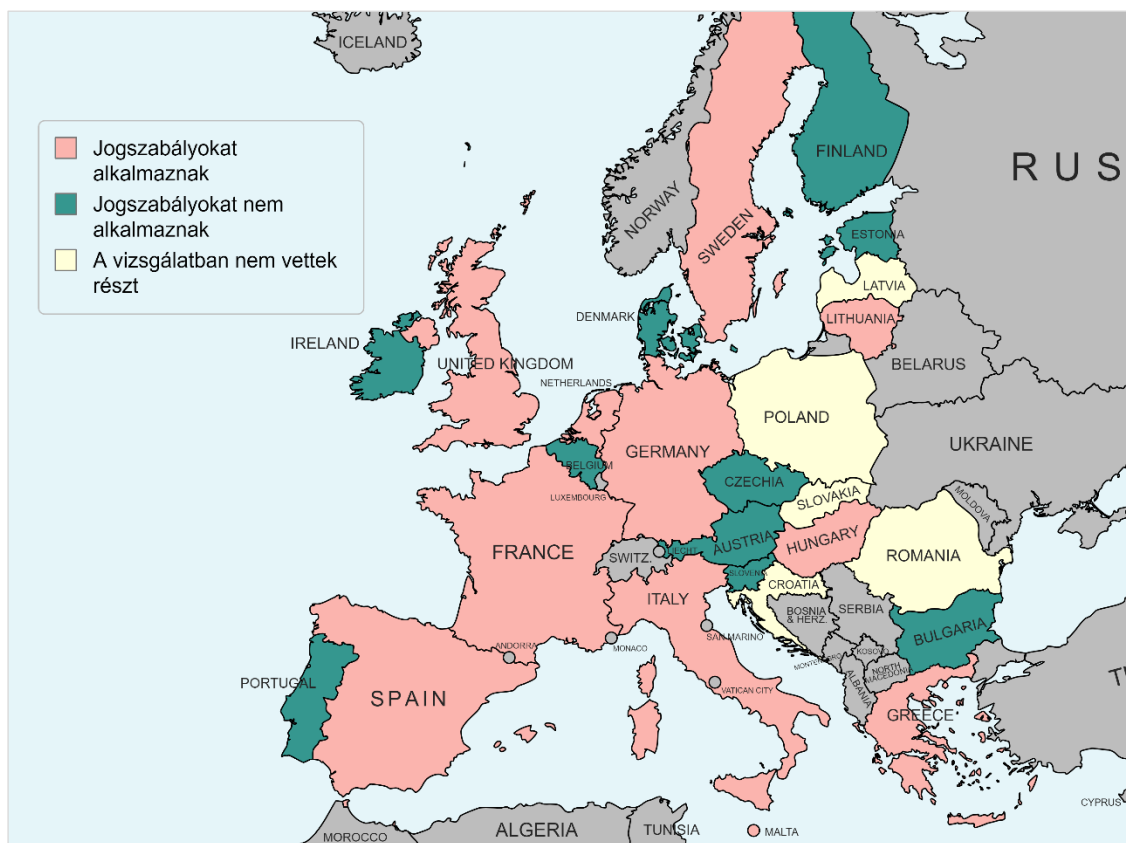
A gyógyszerhiányok globálisan érintik az egészségügyi rendszereket, függetlenül az érintett országok fejlettségi szintjétől és gazdasági állapotától (Bochenek et al., 2018; Toumi & Rémuzat, 2016). Az Kórházi Gyógyszerészek Európai Szervezetének (European Association of Hospital Pharmacists – EAHP) 2023-as kérdőíve alapján a kórházi gyógyszerészek 95%-a tapasztalt gyógyszerhiányokat Európa-szerte. A minőségi betegellátás veszélyeztetése mellett, egy súlyos gyógyszerhiány a betegellátási költségek emelkedéséhez vezethet, mivel a helyettesítő készítmények ára gyakran magasabb, illetve a kezelési hibák száma is megnövekedhet a helyettesítő készítmény nem megfelelő alkalmazása vagy a terápia csúszása miatt (Iyengar et al., 2016). Gyógyszerkészlethiány számos okból kialakulhat, például gyártásminőségi problémák, alapanyag hiány vagy nem várt szükségletnövekedés miatt. Kiemelten fontos tényezők továbbá a gyógyszercégek üzleti döntései is, mint például az alacsony profitabilitású termék forgalomból történő kivonása (Acosta et al., 2019). Sok esetben azért tűnnek el kiemelt jelentőségű (nagy betegcsoportokat érintő) termékek a piacról, mert az erőteljes generikus árerózió a gyártók számára már a marginális (döntően termelési és forgalmazási) költséget sem fedező árszint alá csökkenti az árat (Napier et al., 2024).

Az üzleti döntések következményeként kialakuló gyógyszerhiányokra potenciális megoldást jelenthet az inkrementális innováció. A gyártók szabadalomvesztett termékeik továbbfejlesztésén keresztül – amennyiben a generikusknál mérsékelten magasabb árat kapnak értük – a piacon tudják tartani a betegek számára kiemelt jelentőségű, régóta

elérhető gyógyszereiket. Így az értéknövelt gyógyszerek fejlesztése nem csak egy fenntartható üzleti modellt biztosít a lejárt szabadalmú gyógyszereket gyártók számára, hanem megelőzheti az esszenciális gyógyszerek pénzügyi okokból történő kivonását a forgalomból, és a következményesen kialakuló gyógyszerhiányokat is (Toumi & Rémuzat, 2016).

1.4.4. Indikáción túli gyógyszeralkalmazás

Az *off-label* (vagy más néven indikáción túli) gyógyszeralkalmazás egy engedélyezett készítménynek a forgalomba hozatali engedély feltételein, illetve a termékhez tartozó alkalmazási előirat (Summary of Product Characteristics – SmPC) tartalmán kívüli szándékos felhasználását jelenti. Ilyen lehet például az eltérő indikációban történő felhasználás, eltérő adagolás, adagolási gyakoriság vagy terápiás időtartam alkalmazása, eltérő beadási mód, vagy használat nem engedélyezett betegcsoportban (pl. felnőttek helyett gyermek vagy terhes nők esetében). Az indikáción túli alkalmazás általában indikáción túli gyógyszerrendelésből (gyógyszerfelírásból) következik, amely tevékenység a kezelőorvosok és/vagy a gyógyszerhatóság hatáskörébe tartozik. Az *off-label* gyógyszerfelírásra nézve egyes régiókban és országokban különböző jogi szabályozás érvényesül. Az Amerikai Egyesült Államokban például semmilyen szinten nem tiltják vagy szabályozzák az orvosok tevékenységét a gyógyszerfelírás során, így az *off-label* felírás is legális és mindennapos gyakorlat. Az Európai Unión belül a tagországok saját hatáskörben döntenek a gyógyszerfelírás jogi kereteiről, tehát EU jog nem tiltja, ugyanakkor nem is szabályozza az *off-label* gyógyszerfelírást. A Safe and Timely Access to Medicines for Patients (STAMP) kezdeményezés által készített kutatás alapján az Európai Unió tagállamaiban változó mértékben van hatályban az *off-label* gyógyszerfelírási gyakorlatokra vonatkozó szabályozás. 21 Európai Uniós tagállamban vizsgálták a szabályozási rendszert, ezek közül 11 országban nem találtak specifikus szabályozást az *off-label* gyógyszerhasználatra vonatkozóan (Ausztria, Belgium, Bulgária, Cseh Köztársaság, Dánia, Észtország, Finnország, Írország, Málta, Portugália és Szlovénia), 10 tagállam pedig specifikus jogszabályokkal és kapcsolódó intézkedésekkel rendelkezik (Franciaország, Németország, Görögország, Magyarország, Olaszország, Litvánia, Hollandia, Spanyolország, Svédország, és az Egyesült Királyság). Vizsgálatuk eredményét az 2. ábra foglalja össze.



2. ábra – Az indikáción túli gyógyszeralkalmazás jogi szabályozása az egyes EU-tagállamokban

(Forrás: Saját készítés az alábbi forrás alapján: European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety et al., 2019)

A STAMP program szakértői az off-label gyógyszerhasználat gyakoriságát is vizsgálták az EU tagállamokban. Az eredményeik alapján mind a gyermek, mind a felnőtt betegpopulációkban magas arányú az indikáción túli gyógyszerrendelés. Nem csak országok között, de az egyes tagállamokon belül is (regionálisan) nagy eltérések figyelhetők meg az off-label használat gyakoriságában, részben attól is függően, hogy milyen módszertannal gyűjtötték az adatokat, illetve milyen betegpopulációt vontak be az elemzésbe. A szakértői bizottság vizsgálata azt is megállapította, hogy az Európai Parlament és Tanács 2006-ban kiadott rendelete a Gyógyszerkészítmények Gyermekgyógyászati Felhasználásáról (*Az Európai Parlament és a Tanács 1901/2006/Ek Rendelete*) nem vezetett az indikáción túli alkalmazás gyakoriságának csökkenéséhez.

Elmondható, hogy Európában kimagasló az indikáción túli gyógyszerrendelés a pediátriai és ritka betegségek területén, illetve szakterületileg az onkológiai, hematológiai, pszichiátriai és reumatológiai szakterületeken. Az indikáción túli

alkalmazás gyakorisága jelzi a magas kielégítetlen terápiás szükségleteket ezeken a gyógyászati területeken (European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, 2017; European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety et al., 2019).

Az indikáción túli alkalmazás elterjedt gyakorlat az egész világon, holott komoly orvosszakmai, etikai, jogi, finanszírozási és gazdasági kérdéseket vet fel. Gyakori vita tárgyát képezi a kérdés, hogy az off-label gyógyszeralkalmazás előnyei és hátrányai összességében melyik irányba billentik a mérleg nyelvét. Ugyanakkor megállapítható, hogy az off-label gyógyszeralkalmazás egy fontos indikátora a nem megfelelő olajozottsággal működő gyógyszerengedélyeztetési folyamatoknak. Egy olyan kerülőútként értelmezhető, amelyre nem lenne szükség abban az esetben, ha az engedélyeztetési folyamatok egymáshoz hangolva és optimalizálva működnének, akár EU-s, akár országos szinten. Az értéknövelt gyógyszerek választ adhatnak a jelenleg csupán off-label alkalmazás által betöltött szükségletekre, miszerint gyorsabban és ellenőrzött módon kerülhetnének terápiás opciók a betegellátásba olyan területeken, ahol nagy szükség van rájuk. Az értéknövelt gyógyszerek fejlesztése és engedélyeztetése (megfelelő vizsgálatok elvégzésével) az új indikációban növelhetné a betegbiztonságot azokban az amúgy is veszélyeztetett betegcsoportokban, ahol az off-label használat a leggyakoribb (pl. gyermekgyógyászat és ritka betegségek).

Bár az értéknövelt gyógyszerek biztonságos alternatívaként szolgálhatnának a potenciálisan ártalmas off-label használat helyett, az off-label használat kifejezetten gátolja az értéknövelt gyógyszerek térnyerését. Egy generikus gyógyszer új indikációban történő továbbfejlesztése esetén, még ha a gyártó a megfelelő tudományos bizonyítékokat meg is teremti és az új indikációban engedélyezteteti a hatóanyagát, a többi gyártó azonos hatóanyagú készítményének off-label alkalmazása miatt az értéknövelt gyógyszert fejlesztő gyártó eselhet a megtérülés esélyétől. (Ez az ún. potyautas jelenség, amelyet a disszertáció 1.6.2.-es fejezetében mutatok be részletesen.) Így a gyártók nem ösztönöztek arra, hogy gyógyszer-újrapozicionálási projektekbe fektessék az anyagi forrásaikat. Ezáltal maga az off-label alkalmazás csökkenti a lehetőségét annak, hogy új indikációk irányába már jól ismert hatóanyagok kerüljenek fejlesztésre és engedélyeztetésre.

1.4.5. Kielégítetlen terápiás igények

Az értéknövelt gyógyszereknek kiemelten fontos szerep juthat a magas kielégítetlen terápiás szükségletű területeken, mint a ritka betegségek, gyermek indikációk és elhanyagolt betegségterületek (fertőző betegségek és pszichiátria) (Talevi & Bellera, 2020). Több történelmi példa is létezik az ilyen irányú továbbfejlesztésre, ezek között a thalidomid története egy sokat emlegetett és figyelemre méltó példa az újrapozicionált gyógyszerek közt.

A thalidomidot az 1950-es években fejlesztették ki a korai terhességben jelentkező émelygéses panaszok enyhítésére és vény nélkül kapható szerként, Contergan név alatt forgalmazták a patikákban. Az originális gyártó és a tőle licencjogokat vásárló további 14 gyógyszercég az 1950-es évek végén már 46 országban forgalmazott thalidomid hatóanyagú terméket. Akkoriban a gyógyszerfejlesztés folyamatának nem képezte részét a lehetséges magzatkárosító hatások feltérképezése. A szerről hamar kiderült, hogy teratogén hatása van; addig teljesen ismeretlen típusú fejlődési rendellenességet okozott magzatokban. Becslések szerint világszerte 10 000 thalidomid-okozta fejlődési rendellenességgel sújtott gyermek születhetett, így ez lett minden idők egyik legnagyobb ember-okozta gyógyszeripari katasztrófája (Vargesson, 2015). Miután a gyógyszert teljesen kivonták a forgalomból, a thalidomidot további kutatásoknak vetették alá. A vizsgálatok kapcsán kiderült, hogy a Contergan készítmény a thalidomid racém formában tartalmazta (1:1 arányban tartalmazta a thalidomid mindkét enantiomerjét). Az egyik enantiomer (hatástalan vagy toxikus forma, ún. disztomer) okozta a Contergan teratogén hatásait, míg a másik enantiomer (ún. eutomer) váltotta ki a gyógyszer pozitív, émelygés csillapító hatását. Miután a thalidomidot tiszta eutomer formában elő lehetett állítani, megszabadították teratogén hatásától, így új gyógyszerterületeken lehetett vizsgálni potenciálját. Később így vált lehetségessé, hogy a lepra szövődményeinek és myeloma multiplex (egy ritka daganatos betegség) kezelésére is újra forgalomba került (Palumbo et al., 2006).

A thalidomid szélsőséges története jól illusztrálja, hogy egy magas kielégítetlen terápiás szükségletekkel járó betegség kezelése (mint pl. a myeloma multiplex) nem feltétlen igényel rendkívül magas költségekkel járó radikális innovációt, mivel az ismert hatóanyagok továbbfejlesztése – még ha azok eredeti indikációjukban már nem is érhetőek el a piacon – megoldást jelenthet a betöltetlen szükségletekre.

1.5. Az értéknövelt gyógyszerek szerepe a gyógyszeriparban

Az szabadalomvesztett hatóanyagú gyógyszereket gyártó gyógyszeriparnak (ideértve a generikus és biohasonló gyógyszereket gyártó cégeket is) kiemelt szerepe van az európai országok lakosságának gyógyszerellátás-biztonsága szempontjából, mivel az Európában kiadott gyógyszerek 70%-a generikus vagy biohasonló készítmény (Creativ-Ceutical, 2022). Az utóbbi időben azonban az európai gyógyszerellátás fenntarthatósága egyre nagyobb kihívásokkal küzd. Az európai országok egészségügyre fordítható költségvetéseire számos tényező gyakorol jelentős nyomást napjainkban, példaként említve az előregedő európai népességet, az ezzel együtt növekvő betegségterhet, az új egészségügyi technológiák egyre növekvő költségeit, a COVID-19 világjárvány és a megemelkedett infláció utóhatását, illetve az immáron 2 éve zajló ukrajnai háború következményeit (energiaválság, nyersanyaghiány). Ezen kihívások részleges megoldására számos nemzeti hatóság megszorító intézkedéseket fogadott el és rövid távú költségcsökkentő intézkedéseket vetett ki az egészségügyi kiadásokra, beleértve a gyógyszerkasszákat és az ezekbe sorolható generikus és biohasonló gyógyszereket is. A lejárt szabadalmú gyógyszerek árazása országonként változik, de elmondható, hogy az európai országok többsége ún. belső referenciaár-rendszert használ ezen gyógyszerek árának szabályozására (Kaló et al., 2010). A referenciaárképzés alapja, hogy a hatóság meghatároz egy térítési árszintet, avagy referenciaárat a gyógyszerek egy bizonyos csoportjára, gyakran a legalacsonyabb árú készítmény alapján. A gyógyszergyártók szabadon állapíthatják meg az áraikat, de ha egy gyógyszer ára az adott hatóanyag referenciaár szintje felett kerül megállapításra, akkor a betegeknek magasabb önrészt kell fizetniük. Jelentős ártöbblet esetén a gyógyszert kizárhatják a támogatási rendszerből (Creativ-Ceutical, 2022).

Tovább súlyosbítja a helyzetet, hogy sok országban olyan gyógyszerpolitikai mechanizmusok irányítják az árazást, amelyek az első (és további) generikus gyógyszerek piacra lépéskor meghatározzák a gyógyszer minimális árcsökkentését a már támogatásban lévő originális (vagy a legolcsóbb már piacon lévő generikus) készítményhez képest, ami egy-két éven belül sokszor 40-50%-os árcsökkenést is eredményez. A korábban említett energiaválság és infláció miatt megnövekedett nyersanyag és energiaköltségek tovább nehezítik a mérsékelt profitokkal operáló gyártók üzemi fenntarthatóságát. Mivel a szabadalomvesztett gyógyszerek gyártása során

hozzáadott érték nem keletkezik, a szektor gyártói egymással leginkább árban tudnak versenyezni. Ez az ár fókuszú verseny a termékek minőségi fejlesztésére, esetleges inkrementális innovációjára viszont egyáltalán nem ösztönzi a szektor szereplőit. Összességében elmondható, hogy a szigorú árazási szabályok, infláció és energiaválság hatására az generikus és biohasonló gyógyszeripar válságba került, ami az európai lakosság számára várhatóan gyógyszerellátási és/vagy gyógyszerminőségi problémákat jelenthet. A Teva elemzése szerint (melyet az IQVIA MIDAS adatbázis adatain végeztek), 2012 óta a generikus gyógyszerek immáron 26%-a tűnt el az európai piacról, illetve 12%-kal nőtt a generikus termékek piacról történő kivonása, miközben az új generikus termékek piacra lépése 3%-kal csökkent (TEVA, 2024).

Az értéknövelt gyógyszerek részben megoldást jelenthetnek a szektor számára, de kizárólag abban az esetben, ha az európai gyógyszerpolitika elismeri ennek a gyógyszercsoportnak a potenciális előnyeit és a szegmenst ösztönző szakmapolitikai környezetet alakít ki. Az generikus és biohasonló gyógyszereket gyártók általában nem, vagy csak ár alapján tudják differenciálni termékeiket versenytársaiktól. Azonban azzal, hogy egy lejárt szabadalmú gyógyszereket gyártó cég inkrementális innovációba fektet, megkülönböztetheti magát a piacon. Erre azért is van lehetőség, mert az inkrementális innovációhoz nem szükséges hasonlóan nagy tőkebefektetés, mint az originális fejlesztések esetén, így kisebb gyártók, együttműködések révén akár start-upok is versenyképesek lehetnek egy jól célzott fejlesztéssel.

1.6. Problémafelvetés

A korábbi fejezetekben részletesen bemutatásra kerültek az értéknövelt gyógyszerek potenciális előnyei, illetve az egészségügyi ellátórendszerben és a gyógyszeriparban betöltött lehetséges szerepük. A fent leírtak alapján felmerül a kérdés, hogy ha ennyi előnnyel járhat ez a gyógyszerfejlesztési modell, akkor miért nem látunk több értéknövelt gyógyszert belépni az európai piacokra. Ebben a fejezetben az értéknövelt gyógyszerek piacra lépésének főbb gátló tényezőit mutatom be, mely egyben az értekezésben bemutatott kutatás problémafelvetése is.

1.6.1. Limitált kutatás-fejlesztési források, tapasztalat és ösztönzők

Európa országában az egészségügyet finanszírozó döntéshozók a legalacsonyabb árú, lejárt szabadalmú gyógyszereknek kedvező szakpolitikát alkalmaznak, ami nem ösztönzi a gyártókat arra, hogy VAM-ok kutatás-fejlesztésébe fektessenek (Kaló et al., 2015). Ennek eredményeként a szabadalomvesztett gyógyszerek továbbfejlesztésére a gyártók csak korlátozott kutatás-fejlesztési forrást mernek kockáztatni. A fejlesztés során a szükséges költségek felülmúlhatják a korlátozott ráfordítás mértékét, mely sok esetben meghiúsult fejlesztési projektekhez vezet. A fejlesztést tovább nehezítheti, ha a régóta (akár évtizedek óta) használt gyógyszer preklinikai és klinikai vizsgálati adatai az eredeti gyártótól nem hozzáférhetőek harmadik fél (fejlesztő) számára. A korábbi adatok hiánya súlyos gátló tényező lehet a gyógyszerregisztráció során, mivel előfordulhat, hogy a korábban végzett vizsgálatokat meg kell ismételni. Ez nemcsak lassítja az új gyógyszerek piacra jutását, de jelentősen növeli a fejlesztési költségeket is.

1.6.2. Kevésbé vonzó lehetőségek a piaci kizárólagosságra

A radikális innováció (vagyis egy új és szabadalmazott aktív hatóanyag fejlesztése) a piaci kizárólagosság erős védelmére jogosítja fel az fejlesztőket. Ezzel ellentétben, az értéknövelt gyógyszerek esetében elérhető szabadalmi és piacvédelmi lehetőségek gyengébb, vagy időben rövidebb piaci kizárólagosságot biztosítanak. További probléma, hogy a megszerzett kizárólagossági jogok érvényesítése kiemelten nehéz, ha a piacon több, azonos hatóanyagú termék is elérhető. Így az inkrementális innovációt végrehajtó vállalkozások befektetése nem feltétlen térül meg, ha a versenytársak (pl. azonos hatóanyagú gyógyszer más márkájainak gyártói) ún. *potyautasként* profitálnak a fejlesztésből. A *potyautas-jelenség* (angolul a *free-ridership*) hátrányosan hat a VAM-ok üzleti modelljére, ha nincsenek hatékonyan alkalmazható szakpolitikai eszközök a termékek megkülönböztetésére. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a potyautas probléma kevésbé kifejezett olyan gyógyszerek esetén, melyeket új gyógyszerformában, dózisban alkalmaznak vagy más hatóanyaggal kombinálnak (vagyis nem az új indikáció az egyetlen különbség két, gyógyszertechnológiailag egyenértékű készítmény között).

1.6.3. Az értéknövelt gyógyszerek értéke korlátozottan megfogható a jelenleg használt HTA keretrendszerekkel

Bár az inkrementális innováció számos vonatkozásban különbözik a radikális innovációtól, a legtöbb HTA iroda nem differenciálja a VAM készítményeket önálló termékcsoporthként. A jelenleg használt értékelési keretrendszerek, melyeket főként originális gyógyszeripari készítmények értékelésére alakítottak ki, két okból is gátolhatják a VAM-ok fejlesztését és piacra jutását (Toumi & Rémuzat, 2016). Egyrészt a HTA szervezetek erős tudományos bizonyítékok benyújtását várják el a gyártóktól a potenciális előnyök igazolása érdekében (pl. fázis III-as randomizált kontrollált vizsgálatokkal alátámasztott egészségnyereség). A VAM-ok esetében azonban nincs meghatározva, hogy mi az elégséges/ideális típusú, mennyiségű és minőségű tudományos bizonyíték. Másrészt számos, VAM-ok által kínált potenciális érték olyan köztes végpontok mentén mérhető csak, melyeket hagyományos klinikai vizsgálatokkal nem lehet validálni (pl. könnyebb használat, járóbeteg ellátásban vagy otthoni környezetben történő használat során érvényesülő előnyök). Ebből kifolyólag a VAM-ok számos értékdimenziója a jelenlegi – kizárólag klinikai előnyökre, költséghatékonyságra, illetve költségvetési hatásra fókuszáló – értékelési keretrendszerekkel nem fogható meg.

1.6.4. Az értéknövelt gyógyszerek esetében az árprémium nem garantált

Annak érdekében, hogy a gyógyszerek árerőzióját maximalizálják a szabadalom lejártát követően, a finanszírozók speciális gyógyszerfinanszírozási módszereket alkalmaznak, ilyenek például a belső referenciaárképzés vagy rendszeres árverseny (pl. vaklicit) is (Acosta et al., 2014; Maniadakis et al., 2018). Az árprémium odaítélését két fő tényező befolyásolja: a finanszírozó hajlandósága és az adott ország gyógyszerárképzési jogszabályi rendszere. Ha a finanszírozási döntéshozóban meg is lenne a hajlandóság, sok esetben a jogi keretek nem teszik lehetővé az árprémium odaítélését. Ahhoz, hogy az inkrementális innovációt Európa-szerte árprémiummal tudják ösztönözni a finanszírozásért felelős döntéshozók, a belső referenciaárak, rendszeres árfelülvizsgálat és a gyógyszertenderek jogi szabályait minden országban jelentősen felül kellene vizsgálni.

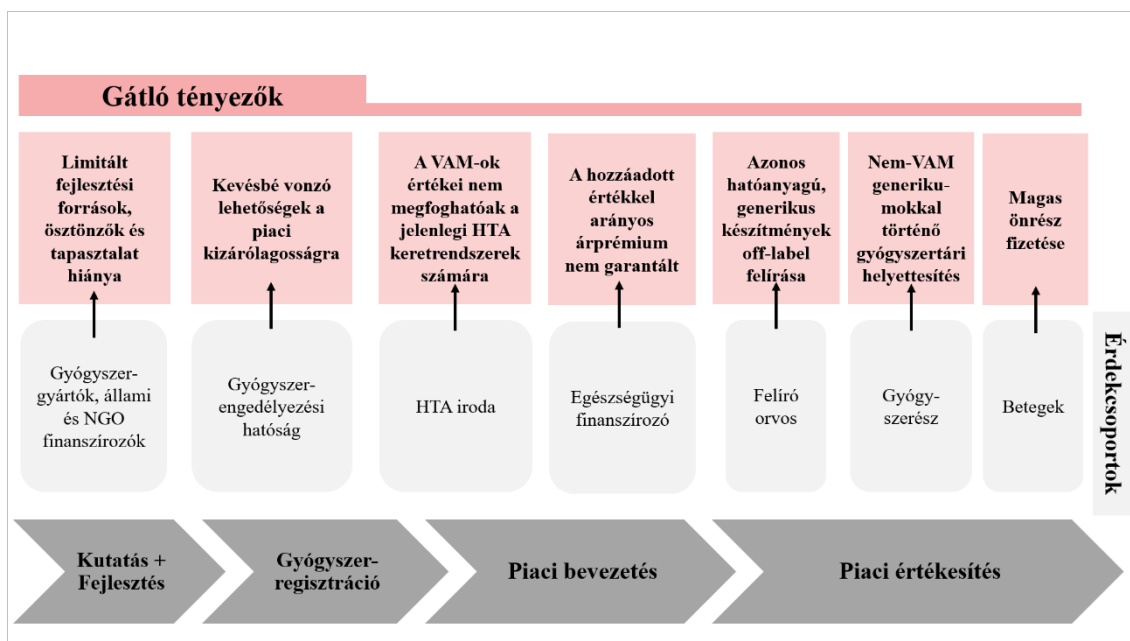
1.6.5. Az off-label, avagy indikáción túli gyógyszeralkalmazás

Az off-label gyógyszerfelírás, illetve gyógyszerértékesítés hasonló módon gátolja a VAM-ok térhódítását. A kezelőorvosok egy része vagy preferálja az originális készítményeket a generikus és VAM készítményekkel szemben (mert ezekkel van tapasztalata vagy erősebb a gyártói promóció), vagy ezen utóbbi opció(k) létezéséről nincs ismerete. Továbbá, ha egy VAM mérsékelt árréiummal (mérsékelt magasabb áron, mint az azonos hatóanyagú generikus) kerül piacra, az orvos a beteg kiadásainak mérséklése céljából off-label felírhatja a betegnek az olcsóbb (nem továbbfejlesztett) alternatívát. Ezen felül, off-label felírás nélkül is történhet indikáción kívüli gyógyszeralkalmazás, ha a recept kiváltása során, a gyógyszerész azonos hatóanyagú, de alacsonyabb árú gyógyszerrel helyettesíti a készítményt. Mindkét esetben a korábban említett potyautas-jelenség generál negatív ösztönzőket a fejlesztők, illetve befektetők számára. Kevésbé érvényesülnek ezek a gátló tényezők a reformulált és kombinált VAM-ok esetében, hiszen ezek a továbbfejlesztési módszerek jellemzően kizárják a terméket az ún. egyenértékűségi (*interchangeability*) listáról. Fontos megemlíteni, hogy mind az indikáción túli gyógyszerrendelést, mind a gyógyszerértékesítést nemzeti szintű jogrend szabályozza, így ezen gátló tényezők jelentősége országonként változó.

1.6.6. Potenciálisan magas önrész fizetése a beteg által

Ha az egészségügyi finanszírozó nem fogadja be az adott VAM-ot egy mérsékelt árréiummal a közfinanszírozott ártámogatási rendszerbe, akkor a terápiát igénybe vevő betegek jelentős önrész fizetése hárulhat (ami akár a terápia teljes költségét is jelentheti). Megjegyzendő, hogy az alacsonyabb jövedelmű és/vagy több társbetegségben szenvedő betegek árérzékenysége magasabb lehet, ami korlátozhatja ezen betegcsoportok hozzáférését az értéknövelt gyógyszerekhez.

A főbb gátló tényezőket a gyógyszer-életciklus különböző fázisaiban, és az adott gátló tényezőben főszerepet betöltő érdekcsoportokat a 3. ábra mutatja be.



3. ábra – Az értéknövelt gyógyszerek piacra lépésének főbb gátlótényezői
(Forrás: Saját készítés Petykó et al., 2020 alapján)

Az 3. ábrán jelzett problématerkép jól látszik, hogy a jelenlegi (originális gyógyszerek befogadására létrehozott) gyógyszerpolitikai környezet gátolhatja a szabadalomvesztett gyógyszerek gyártóit abban, hogy a piacon elérhető termékek inkrementális innovációjába fektessenek forrásokat a befektetés megtérülésének bizonytalansága miatt. Következésképpen elmondható, hogy jelenleg a VAM-ok fejlesztésére nem létezik életképes finanszírozási és üzleti modell.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Az 1.6. fejezetben ismertetett, komplex problémarendszeren belül a kutatásunk során elsősorban az értéknövelt gyógyszerek technológiaértékelésének és közfinanszírozásba vételének gátló tényezőire kerestünk megoldást. Ezen fókuszált problémakörön belül a következő kutatási kérdéseket fogalmaztuk meg:

- I. Melyek azok az értéknövelő tényezők, melyek alapul szolgálhatnak egy – a VAM-okra specifikus – értékelési keretrendszer kialakításához?
- II. Az azonosított értéknövelő tényezőkből létrehozott értékelési kritériumok közül melyek lehetnek nemzetközileg relevánsak a VAM-ok értékelése során?
- III. Milyen tényezők segíthetik vagy gátolhatják a keretrendszer különböző országokra történő adaptációját és a VAM-ok piacra jutását az európai országokban?

A kérdésfeltevésekből kiindulva az értékelési keretrendszer fejlesztésre irányuló kutatásunk során az alábbi célkitűzéseket fogalmaztuk meg:

1. Reprodukálható módon összegyűjteni az értéknövelt gyógyszerek potenciális előnyeit a lektorált és szürke irodalomból.
2. Kidolgozni és validálni egy nemzetközileg releváns értékelési keretrendszert, amelyet az országok saját igényeiknek megfelelően adaptálni (majd a döntéshozásban használni) tudnak.
3. Felmérni a keretrendszer országokra történő adaptációját segítő és gátló tényezőket három európai országban és szakpolitikai ajánlásokat megfogalmazni a lehetséges beavatkozási pontokhoz.

Ahogy a 1.3. fejezetben részletesen is kifejtettem, a nemzetközi terminológia nem egységes arra vonatkozóan, hogy mely hatóanyagokat és fejlesztési típusokat tekint pontosan értéknövelt gyógyszernek. Doktori kutatásom a lejárt szabadalmú gyógyszerek továbbfejlesztésére fókuszált (ideértve mindhárom, korábban bemutatott továbbfejlesztési modellt) melynek célja a gyógyszerregisztráción keresztül megvalósuló gyógyszeralkalmazás. Nem foglalkoztunk az eredeti szabadalom alatt álló hatóanyagok és félbehagyott fejlesztésű gyógyszerjelöltek, illetve eredeti indikációjukban kudarcot vallott (visszahívott) hatóanyagok továbbfejlesztésével, illetve a kizárólag off-label gyógyszeralkalmazást célzó gyógyszerfejlesztéssel.

3. MÓDSZEREK

3.1. Szisztematikus irodalmi áttekintés

Az értékelési keretrendszer fejlesztését egy átfogó és reprodukálható szisztematikus irodalmi áttekintésre alapoztuk, mellyel az értéknövelt gyógyszerek lehetséges előnyeit céloztuk meg összegyűjteni. Az irodalomkutatás során alapvetően két fő forrásból azonosítottunk a kutatási kérdések szempontjából releváns szakmai tartalmakat; a MEDLINE bibliográfiai adatbázisból (lektorált folyóiratokban megjelent tudományos cikkek és konferencia absztraktok); illetve az ún. szürke irodalomból. A keresési stratégiát és az adatbázisban futtatott keresőkifejezést a kutatási területen irányadó publikációk kulcsszavai alapján építettük fel (Rémuzat & Toumi, 2016; Barei & Ross, 2015). Továbbá azt is szem előtt tartottuk, hogy a keresésünk minél szélesebb körben megtalálja a folyamatban lévő értéknövelt gyógyszerfejlesztések előnyeit is. Ennek érdekében a keresést nem korlátoztuk közlemény típusra vagy a megjelenés dátumára, továbbá a keresőkifejezésbe nem építettünk be specifikus hatóanyag neveket sem.

A keresési algoritmus négy kulcsszócsoporthoz épült fel. Az első két csoport a **hozzáadott érték** (*value-added*) és **gyógyszer** kifejezésekből, illetve ezek szinonimáiból állt. A harmadik kulcsszócsoporthoz az **értéknövelt gyógyszer** (*value-added medicine*) kifejezés azon összetett szinonimáit tartalmazta, amelyeket esetlegesen az első két csoport kombinációja nem talált meg. A harmadik kulcsszócsoporthoz nem volt célunk az összes továbbfejlesztési modellt beemlíteni, ugyanakkor a gyógyszer-újrapozicionálás és gyógyszer-reformulálás az irodalom szerint az értéknövelt gyógyszerek szinonimájaként szerepelt a keresőkifejezésben. Így a gyógyszer-kombinálás és szinonimái nem kerültek be a harmadik kulcsszócsoporthoz. A negyedik csoport az **előny/haszon** (*benefit*) és **érték** (*value*) szavak szinonimáit tartalmazta. Ugyanakkor a tanulmányokban számunkra nem csak a potenciális értéknövelő tényezők voltak relevánsak (amelyekből később értékelési kritériumokat képezhetünk), hanem a kritériumok esetlegesen közölt definíciói és lehetséges mérési módszerei is. Ebből kifolyólag célunk volt megtalálni a tudományos irodalomban már publikált, a VAM-ok szempontjából releváns értékelési keretrendszereket is. Így a negyedik kulcsszócsoporthoz bekerültek olyan komplex kifejezések és szinonimáik is mint az **értékelési keretrendszer** és a **többszemponútú döntéselemzés (MCDA)** is.

A fő kulcsszócsoporthoz tehát a következők tartoztak:

- #1 – hozzáadott érték (value-added)
- #2 – gyógyszer (medicine, drug)
- #3 – értéknövelt gyógyszer (value-added medicine)
- #4 – előny, érték, értékelési keretrendszer, többszemponatú döntéselemzés (benefit, value, value assessment, multi-criteria decision analysis)

A négy kulcsszócsoporthoz közül a másodikat (gyógyszer) csak a bibliográfiai rekordok „cím” és „absztrakt” adatmezőjében [Title/Abstract] kerestük, ezzel is növelve a keresés specificitását arra, hogy a gyógyszereket, mint fő egészségügyi technológiaként tárgyaló publikációkat találja meg. A többi kulcsszócsoporthoz (#1, #3, #4) nem korlátoztuk adatmezőre, így a keresőmotor a bibliográfiai rekordok minden rögzített adatmezőjében keresett. (Mivel azonban a keresőmotor alapbeállítása, hogy egyéb feltétel megadása híján így keres, ez a kitétel [All fields] a részletes keresőkifejezésben nem jelenik meg.) Ezzel az volt a célunk, hogy a keresés specificitásának növelése mellett a szisztematikus áttekintésre jellemző magas szenzitivitással (minél szélesebb merítés) is bírjon a keresési algoritmus és a témában minden releváns publikációt megtaláljon. A négy kulcsszócsoporthoz az alábbi struktúra alapján fűztük össze egységes keresőkifejezéssé az AND és OR Boole-operátorok segítségével:

((#1 AND #2) OR #3) AND #4).

A keresőkifejezést a PubMed részletes (Advanced) keresési felületén, 2019. június 21-én futtattuk a MEDLINE adatbázisban. A keresést nem korlátoztuk a publikálás dátumára, nyelvére vagy típusára, a szűrési folyamatban azonban csak az angol nyelvű publikációkat használtuk fel. A szisztematikus irodalmi áttekintéshez használt részletes keresési stratégiát a 3. táblázat tartalmazza.

3. táblázat – A szisztematikus irodalomkutatáshoz használt keresési stratégia

Kulcsszó-csoport száma	Keresőkifejezések
1	(„added value” OR „me too” OR „value added” OR added-value OR bio-better OR value-added OR repurpos*)
2	(drug[Title/Abstract] OR drugs[Title/Abstract] OR generic[Title/Abstract] OR generics[Title/Abstract] OR medicat*[Title/Abstract] OR medicin*[Title/Abstract] OR pharmaceutical[Title/Abstract] OR pharmaceuticals[Title/Abstract] OR product[Title/Abstract] OR products[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract])
3	(„adaptive innovation” OR „drug rediscovery” OR „drug reformulation” OR „drug repositioning” OR „drug reprofiling” OR „drug re-profiling” OR „drug repurposing” OR „incremental innovation” OR „marginal innovation” OR „specialty generics” OR „super generics” OR „adapted generics” OR „customized generics” OR „tailored generics”)
4	(„value attributes” OR „value drivers” OR „value messages” OR „value proposition” OR „value propositions” OR „value attribute” OR „value driver” OR „value message” OR advantage OR advantages OR benefit OR benefits OR „savings” OR „cost-saving” OR „cost saving” OR „cost reduction” OR „cost-reduction” OR „reduction of costs” OR „multi-criteria decision analysis” OR MCDA OR „multiple criteria decision aiding” OR „multi-criteria decision making” OR „MCDM” OR „multi-criteria analysis” OR „multi-attribute decision analysis” OR „value framework” OR „value assessment”)
((#1 AND #2) OR #3) AND #4)	
A keresés futtatásának időpontja a MEDLINE adatbázisban: 2019.06.21. Találatok száma: 1349	

A táblázatban *-al végződő kulcsszavak esetében a PubMed keresőmotorja minden lehetséges végződésre és szóváltozatra is keres. (Forrás: Saját készítés)

A keresés során azonosított bibliográfiai rekordokat az EndNote 6X szoftverbe exportáltuk. A rekordok automatizált (szoftver által azonosított) deduplikációját követően a cím és absztrakt szűrést is ebben a szoftverben végeztük el. Mind a cím és absztrakt alapú, mind a teljes szöveges szűrés során két kutató egymástól függetlenül, párhuzamosan szűrte az azonosított bibliográfiai rekordokat. A kutatók előre meghatározott kizárási kritériumok alapján, egymástól függetlenül hoztak döntést az adott cikk kizárásáról vagy bevonásáról. A két kutató döntése között felmerülő konfliktusokat egy harmadik kutató bevonásával és konszenzusos döntéssel oldottuk fel.

A következő kizárási kritériumok alapján végeztük a cím és absztrakt szűrést: 1.1. Angol absztrakt nem elérhető; 1.2. Nem angol nyelvű teljes szöveg; 1.3. Állatokon végzett, in vitro, in silico, vagy egyéb preklinikai vizsgálat; 1.4. A kutatási kérdéshez (értéknövelt gyógyszerek lehetséges előnyei) egyértelműen nem kapcsolódó absztrakt; 1.5. Alacsony jövedelmű ország, kiépített egészségügyi rendszer nélkül.

Ezt követően a cím és absztrakt szűrés során beválogatott cikkeket teljes szövegben néztük át. A teljes szövegű szűrést az alábbi kizárási kritériumok alapján végeztük: 2.1. Nem angol nyelvű teljes szöveg; 2.2. Állatokon végzett, in vitro, in silico, vagy egyéb preklinikai vizsgálat; 2.3. A kutatási kérdéshez nem kapcsolódó teljes szöveg; 2.4. Alacsony jövedelmű ország, kiépített egészségügyi rendszer nélkül; 2.5. Nem tartalmaz a kutatás fókuszában álló értéknövelő tényezőt; 2.6. Duplikátum, másodközlés; 2.7. Teljes szöveg nem elérhető. Azokból a publikációkból nyertünk ki adatot, amelyek nem kerültek kizárára a teljes szövegű szűrés során. Hogy a keresésünk a lehető legátfogóbb legyen, az adatkinyeréssel párhuzamosan hólabda módszert is alkalmaztunk, mely során a beválogatott publikációk referenciáit is tüzetesen megvizsgáltuk további potenciális publikációk után kutatva. A kutatás jellegéből adódóan azt feltételeztük, hogy a VAM-ok értéknövelő tényezőivel kapcsolatban nem kizárólag a lektorált tudományos irodalomban találunk majd kulcsfontosságú forrásokat. Ezért a szisztematikus irodalmi áttekintéssel párhuzamosan a szürkeirodalmat is részletesen megvizsgáltuk. Többek között konferencia absztraktokat, releváns szervezetek (cégek, nemzetközi szervezetek) honlapjain található kutatási jelentéseket, a témát mélyebben körüljáró technikai jellegű dokumentumokat, illetve a Medicines for Europe (MFE) tagszervezeteinek képviselői által javasolt dokumentumokat vontuk be a szürkeirodalom keresésünkbe. Ennek köszönhetően, összeségében 3 forrásból származtak az adatkinyeréssel feldolgozott

anyagok: a szisztematikus irodalmi áttekintésből, a hólabda módszer által azonosított forrásokból és a szürkeirodalmi áttekintésből.

Az adatkinyerést standardizált táblázatokban, Microsoft Excelben végeztük. Az adatkinyerő tábla fejlesztését egy pilot adatkinyeréssel hitelesítettük, mely során az adatkinyerő tábla első verzióját használva 20 közleményből nyertünk ki adatot. A pilot tanulságait felhasználtuk az adatkinyerő tábla véglegesítése során, ezzel is növelve az adatkinyerés következetességét és egységességét az irodalmi áttekintést végző kutatók között. A szűrési folyamatoknak megfelelően, az adatkinyerést is két kutató végezte. Az egyikük kinyerte az adatokat a tábla megfelelő celláiba, majd a másik egyesével ellenőrizte a kinyert adatok helyességét. A két kutató között esetlegesen felmerülő konfliktusokat egy harmadik kutató bevonásával és konszenzusos döntéssel oldottuk fel. Az irodalmi áttekintésbe véglegesen bevont publikációkból az alábbi adatkategóriákat nyertük ki:

1. **Általános információk**, ideértve a szerzők neveit, publikáció évét, címét, kutatás típusát, kutatás céljait, kutatás konklúzióit (amennyiben relevánsak voltak), illetve származási országot;
2. **Az értéknövelt gyógyszer hatóanyagára vonatkozó információk**, ideértve a hatóanyag(ok) nevét, a továbbfejlesztési modell típusát (újrapozicionálás, reformulálás, kombinálás), és a betegségterületet;
3. **Értéknövelő tényezőkre vonatkozó információk**, ideértve az értéknövelő tényező elnevezését és rövid leírását, potenciális mérési lehetőségeit és az említett példaeseteket.

Potenciális értéknövelő tényezőként kezeltünk minden olyan szót, kifejezést vagy komplex leírást, ami a VAM-ok által közvetített egészségügyi, pénzügyi, társadalmi stb. előnyt írta le az adott publikációban. Az adatkinyerés során magas szenzitivitással dolgoztunk; azokat az értéknövelő tényezőket is figyelembe vettük, amelyek relevanciája minimális volt, vagy nem volt hozzájuk kapcsolódó, jelenleg forgalomban elérhető gyógyszerkészítmény. Továbbá azt is figyelembe vettük, ha a közlemény az értéknövelt gyógyszerek előnyeiről konkrét hatóanyag(ok) említése nélkül értekezett, de az értéknövelő tényezőket egyértelműen egy továbbfejlesztett termékhez kapcsolták. Az értéknövelő tényezők rögzítése egy nehezen standardizálható, kvalitatív adatgyűjtési feladatnak bizonyult, amelyet próbáltunk a lehetőségekhez mérten – a magas szenzitivitás

megtartása mellett – leginkább reprodukálhatóvá tenni. Ennek érdekében két módszert alkalmaztunk az adatkinyerés során: a standard és az alternatív módszert. A standard módszer során az adatkinyerő szó szerinti pontossággal nyerte ki a publikációban leírt értéknövelő tényezőt és vitte be az adatkinyerő táblába. Ezzel szemben, az alternatív módszer alkalmazása során az adatkinyerő a publikáció szövege alapján maga fogalmazott meg értéknövelő tényezőt és rögzítette az adattáblában. Az adattáblában minden egyes tényező kinyerésekor rögzítésre került az adatkinyerés módszere is (standard vagy alternatív).

3.2. Keretrendszer fejlesztés

3.2.1. Az értéknövelő tényezők átalakítása értékelési kritériumokká

Az adatkinyerési fázist az értékelési kritériumok fejlesztése követte, melyet a publikációkból kinyert értéknövelő tényezők csoportosításával kezdtünk. Ehhez az adatkinyerő táblát sorról-sorra elemeztük, a duplikált kifejezéseket és egyértelmű szinonimákat eltávolítottuk. Az értéknövelő tényezőket értékelési kritériumok (*value domain*) szerint csoportosítottuk, majd a kritériumokat főcsoportokba (*cluster*) soroltuk. A kritériumok kialakítása során szempont volt az átfedések minimalizálása, a kritériumok számának kezelhető szintre való csökkentése és a döntéshozatalban való alkalmazhatóság előzetes vizsgálata (pl. jól definiálható legyen, az egyáltalán nem mérhető dimenziók legyenek kizárva). A minőségbiztosítás érdekében a fejlesztési folyamat ezen fázisában is három kutató vett részt.

3.2.2. Alkalmazhatósági vizsgálat és validálás

A kezdeti értékelési kritériumok belső validálása

Az értékelési kritériumok kezdeti listáját és a kritériumok kialakításához felhasznált adatokat egy, a Syreon Kutató Intézetben dolgozó kutatócsoporttal vizsgáltattuk meg 2020 februárjában. Az hattagú kutatócsoport tagjai közül kettő egészségügyi technológiaértékelési, kettő gyógyszerpolitikai, egy egészséggazdaságtani kutatói, egy pedig betegképviselői háttérrel rendelkezett. Tudatos szempont volt továbbá, hogy a belső validálást végző kutatócsoport tagjai széleskörű szakmai tapasztalattal rendelkezzenek értékelési keretrendszerek és többkritériumú döntéshozatali algoritmusok fejlesztésével

és adaptációjával kapcsolatosan is. Az iterációs folyamat során a kutatócsoport tagjai az irodalomból kinyert értéknövelő tényezők listáját elemezve véleményezték a létrehozott kritériumok nevét és definícióját. Továbbá vizsgálták a keretrendszer használhatóságát különböző döntéshozatali környezetben is (elsősorban a deliberatív döntéshozatal, kiterjesztett költséghatékonysági vizsgálat, illetve a többszemponú döntéselemzés kontextusaiban). A belső validálás során kapott visszajelzések alapján az értékelési kritériumok kezdeti listáját és a főcsoportokat módosítottuk. A belső validálást követően az MFE Value Added Medicines részlegének képviselői is lehetőséget kaptak a készülő keretrendszer véleményezésére.

Az értékelési kritériumok külső validálása

Annak érdekében, hogy az értékelési keretrendszer nemzetközileg is használható és hiteles legyen, egy külső, nemzetközi szakértői panelt kértünk fel a keretrendszer kritikus véleményezésére. Kilenc egészségpolitikai szakértőt, illetve döntéshozót kértünk fel, hogy két workshop keretében, Európa különböző régióiból és különböző döntéshozatali környezetből vizsgálják a keretrendszert. A következő országokból érkeztek a szakértők: Egyesült Királyság, Németország, Spanyolország, Görögország, Dánia, Csehország, Szlovákia, Szlovénia és Litvánia. A szakértők kiválasztásánál elsődleges szempont volt, hogy ismerjék az adott ország gyógyszerértékelési és befogadáspolitikai folyamatainak háttérét és lépéseit. További szempont volt, hogy a panelbe felkért szakértők kiegyensúlyozott (noha a létszám miatt természetesen nem reprezentatív) arányban érkezzenek Európa különböző régióiból, így például a nyugat-európai országok mellett az észak-európai és az alacsonyabb jövedelmű, Közép-Kelet európai régióból is érkezzenek szakértők. Ezzel azt a szempontot is próbáltuk érvényesíteni, hogy alacsonyabb és magasabb jövedelmű országok is képviselve legyenek a panelben. Továbbá törekedtünk rá, hogy a résztvevők változatos szakmai háttérrel rendelkezzenek és különböző nézőpontból tudják vizsgálni a keretrendszert (HTA szakértők, egészségpolitikai döntéshozók, állami és magán egészségügyi finanszírozók, egyetemi oktatók). A panel résztvevőit részletesen a 4. táblázat mutatja be.

4. táblázat – A nemzetközi szakértői panelben résztvevők nemzetisége és szakmai háttere

Ország	Egészségpolitikai szakértő pozíciója	Egészségpolitikai szakértő háttérszervezete
Csehország	Vezető tisztségviselő, Gyógyszerügyi Bizottság	Cseh Köztársaság Egészségbiztosító Társaságainak Szövetsége
Dánia	Vezető stratégiai tanácsadó és tárgyaló, Gyógyszer Közbeszerzési Hivatal	AMGROS (A tárgyalást és az új gyógyszerek kapcsán a közbeszerzési eljárást lebonyolító szervezet)
Egyesült Királyság	Professzor, Egészségügyi technológiaértékelés	Glasgow-i Egyetem
Görögország	Professzor, Egészségügyi menedzsment és politika	Nyugat-attikai Egyetem
Litvánia	Delegált, Gyógyszerárképzés és ártámogatás	Egészségügyi Minisztérium, Gyógyszeripari Politikai Osztály
Németország	Tag, Árazási és Ártámogatási Bizottság	G-BA (Német Árazási és Ártámogatási Bizottság)
Spanyolország	Professzor, Népegészségügy	Andalúz Közegészségügyi Főiskola
Szlovákia	Tag, Gyógyszerártámogatási Bizottság	Union Egészségbiztosítási Pénztár
Szlovénia	Tag, Gyógyszerártámogatási Bizottság	Egészségbiztosítási Intézet

(Forrás: Saját készítés)

A workshopot eredetileg személyesen terveztük lebonyolítani, azonban ezen terveinket meghiúsították a COVID-19 járvány miatt elrendelt védelmi és korlátozó intézkedések. Ennek köszönhetően a két, egyenként félnapos workshop virtuális formában került megrendezésre 2020. júniusában. Az első workshop során bemutattuk a keretrendszer hátterét, a fejlesztés módszertanát és lépéseit, majd egy moderált diszkusszióban megvitattuk a résztvevőkben felmerülő kérdéseket. Az első workshopot követően a résztvevőket arra kértük, hogy a következő workshopig adjanak részletes visszajelzést a keretrendszerrel kapcsolatban, amelyet egy egységes visszajelzési űrlap kitöltésével és visszaküldésével tudtak megtenni. A résztvevők a visszajelzési űrlapon részletesen véleményezhették a (1) keretrendszer struktúráját, (2) az értékelési kritériumok elnevezését, definícióját és a hozzájuk kapcsolódó értéknövelő tényezőket, amelyeket az irodalomból nyertünk ki, (3) a tudományos bizonyítékok létrehozásával kapcsolatos

kihívásokat az egyes értékelési kritériumokban és (4) a keretrendszer használhatóságát különböző döntéshozatali környezetekben. A visszajelzési űrlap a Függelékben olvasható. A két workshop között két hét állt rendelkezésre a válaszadásra és visszajelzések feldolgozására. A résztvevők első körös visszajelzéseit beépítettük a keretrendszerbe és – mivel több erre vonatkozó visszajelzés is érkezett – a második workshopra előkészítettünk néhány példaesetet az értéknövelt gyógyszerekkel kapcsolatban. A második workshop során bemutattuk a visszajelzések alapján módosított keretrendszert és a példaeseteket, majd a résztvevők egy mobilalkalmazás (Mentimeter) segítségével, anonim módon szavazhattak a keretrendszer főcsoportjairól és az egyes értékelési kritériumokról. Az egyes szavazásokat ismét rövid, moderált diszkusszió követte, mely során a résztvevők között felmerülő véleménybeli különbségeket csoportos konszenzusformálással oldottuk fel.

3.3. A keretrendszer országos szintű adaptációjának módszertani pilótja

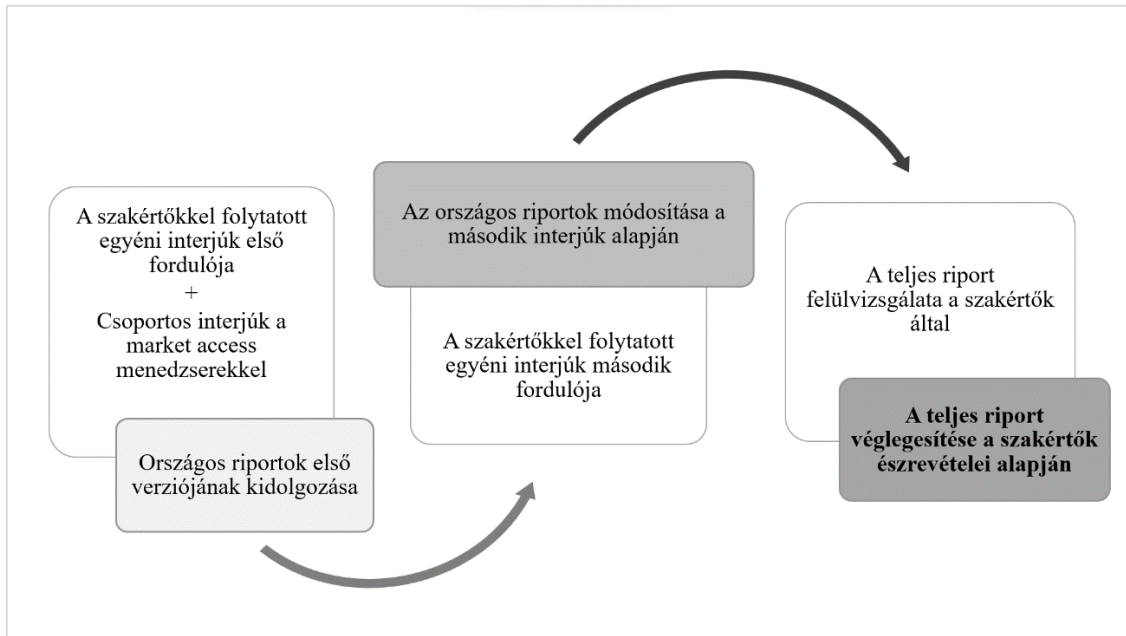
A keretrendszer publikálását követően felkérést kaptunk, hogy egy módszertani pilót kutatás keretein belül mérjük fel a keretrendszer alkalmazhatóságát és a VAM-ok piacra jutását akadályozó és gátló tényezőket 3 európai országban: Spanyolországban, Írországban és Lengyelországban. Az értékelési keretrendszer országos adaptációját akadályozó tényezők és lehetséges beavatkozási pontok felderítése érdekében strukturált interjúkat készítettünk egészségpolitikai szakértőkkel és gyógyszeripari market access menedzserekkel a három kiválasztott országban. Az interjúk elvégzéséhez egy standardizált interjú-vezérfonalat fejlesztettünk, melynek első verzióját négy, magyar kutatókkal végzett próbainterjún teszteltük. A próbainterjúk elsődleges célja az interjúvezérfonal használhatóságának, érthetőségének, illetve az interjúk kereteinek (szükséges idő, virtuális felület) tesztelése volt, ezért a próbainterjúk során nyert válaszokat nem dolgoztuk fel. Az interjú-vezérfonalat a próbainterjúk tapasztalatai alapján véglegesítettük.

Az interjúk három fő témában tartalmaztak kérdéseket: 1) a VAM-okat esetlegesen megkülönböztető jogi és egészségpolitikai környezet, 2) az értékelési kritériumok jelenlegi és jövőbeni relevanciája (az interjúalany személyes megítélése szerint), és 3) a VAM-ok piacra jutását gátló tényezők és lehetséges egészségpolitikai megoldások.

Mindhárom témát specifikusan az adott ország kontextusában vizsgáltuk. A piacra jutást gátló főbb tényezőket a következő kategóriákba soroltuk: engedélyeztetés, országos szintű egészségügyi technológiaértékelés, intézményi szintű technológiaértékelés, árazás, befogadáspolitiká, országos gyógyszerlista, intézményes gyógyszerlista, országos beszerzés, intézményi beszerzés és betegszintű vásárlás. Az interjú-vezérfonal teljes terjedelemben a Függelékben olvasható.

A résztvevők (egészségpolitikai szakértők és market access menedzserek) bevonása a kutatócsoport tagjainak szakmai kapcsolatrendszerén keresztül valósult meg. Az egyes országok egészségpolitikai szakértőivel készített interjúkat egyénileg, a market access menedzserekkel készített interjúk csoportos formában zajlottak (azaz az MFE ágazati képviselőivel országonként végeztünk csoportos interjúkat). A csoportos interjúkhoz ugyanazt az interjúvezetőt használtuk, mint az egészségpolitikai szakértőkkel végzett egyéni interjúk során. Minden interjúra virtuális videokonferencia formájában került sor, alkalmanként 2 óra időtartamban.

Az egyes országokra vonatkozó vázlatos összefoglalókat az elkészített interjúk alapján dolgoztuk ki, majd egy iterációs folyamat során véglegesítettük. Ezek az adott országra vonatkozó riportok 3 fő szakaszból álltak: 1) lehetőségek, 2) akadályok és 3) javasolt cselekvési pontok. A riportok első verzióit egy második körös interjúsorozat során bemutattuk az egészségpolitikai szakértőknek és megvitattuk velük a kérdéses pontokat. Ez az adaptív folyamat biztosította, hogy az interjúk során felmerülő kérdések és ötletek beépülhessenek a későbbi interjúkba (pl. az egészségpolitikai szakértőkkel készített első interjúkból a market access menedzserekkel készített csoportos interjúkba, a menedzserekkel készített interjúkból az egészségpolitikai szakértőkkel készített második interjúk, valamint az egyik országból származó megfigyeléseket a másik két országban is tudtuk vizsgálni). Ezután – az interjúk második fordulója alapján – az adott országra vonatkozó riportokat módosítottuk, véglegesítettük és elküldtük írásbeli észrevételek és jóváhagyás céljából az egészségpolitikai szakértőknek. Utolsó lépésként a végleges, összefoglaló riportot (amely mindhárom ország specifikus eredményeit és az általánosítható megállapításokat is tartalmazta) utolsó felülvizsgálatra elküldtük az egészségpolitikai szakértőknek. A kutatás fent leírt folyamatát az 4. ábra mutatja be.



4. ábra – A pilot kutatás iteratív folyamata

(Forrás: Saját készítés)

A következő fejezetben a doktori kutatás eredményeit mutatom be. Annak érdekében, hogy az értekezésben leírt kutatás minél átláthatóbb legyen, az eredmények részletes kibontása előtt összefoglalásként az 5. táblázat a korábbi fejezetekben bemutatott kutatási kérdéseket, célkitűzéseket és a kutatás módszereit összefoglalja össze. A táblázat továbbá bemutatja, hogy az adott célkitűzéshez és módszerhez tartozó eredményeket az értekezés mely fejezeteiben mutatom be részletesen.

5. táblázat – Az értekezésben bemutatott kutatási kérdések, célkitűzések és módszerek

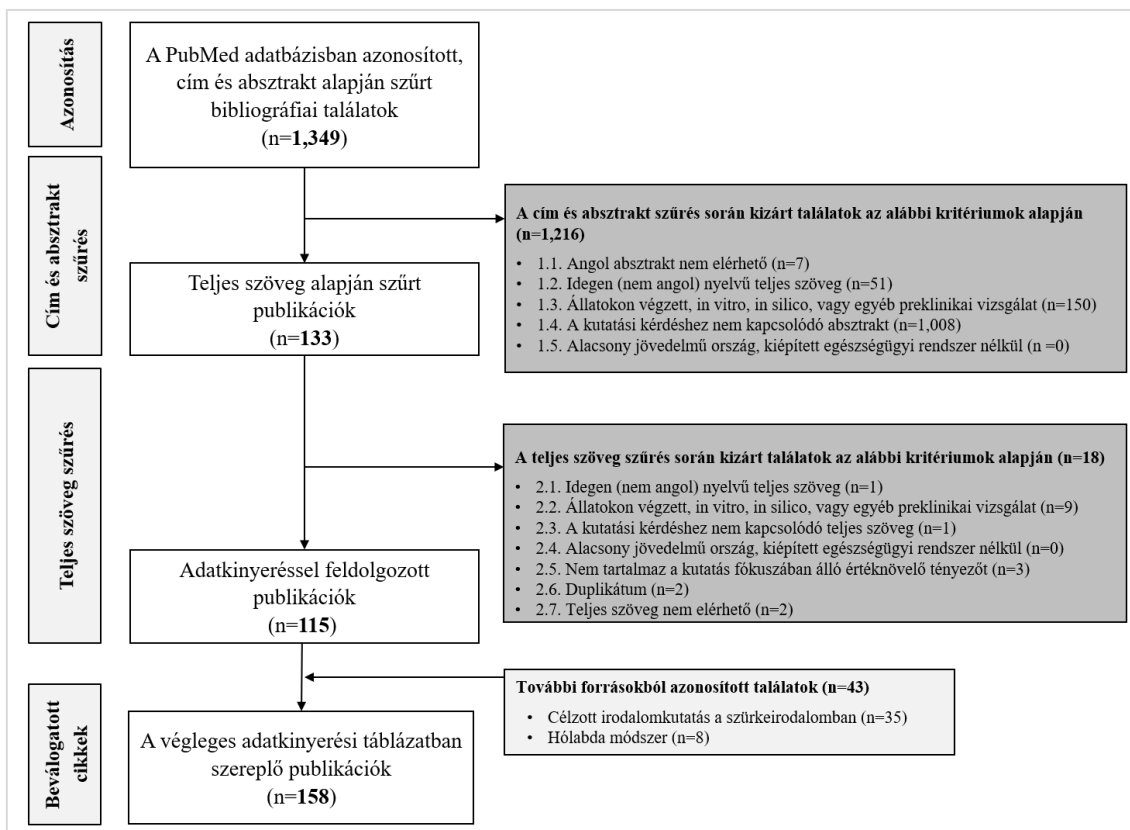
Kutatási kérdések	Célkitűzések	Módszerek	Eredményeket leíró fejezetek
1 Melyek azok az értéknövelő tényezők, melyek alapul szolgálhatnak egy – a VAM-okra specifikus – értékelési keretrendszer kialakításához?	Reprodukálható módon összegyűjteni az értéknövelt gyógyszerek potenciális előnyeit a lektorált és szürke irodalomból.	Szisztematikus irodalmi áttekintés	4.1.
2 Az azonosított értéknövelő tényezőkből létrehozott értékelési kritériumok közül melyek lehetnek nemzetközileg relevánsak a VAM-ok értékelése során?	Kidolgozni és validálni egy nemzetközileg releváns értékelési keretrendszert, amelyet az országok saját igényeiknek megfelelően adaptálni (majd a döntéshozásban használni) tudnak.	Keretrendszer-fejlesztés, validálás szakértői panel által	4.2.
3 Milyen tényezők segíthetik vagy gátolhatják a keretrendszer különböző országokra történő adaptációját és a VAM-ok piacra jutását az európai országokban?	Felmérni a keretrendszer országokra történő adaptációját segítő és gátló tényezőket három európai országban és szakpolitikai ajánlásokat megfogalmazni a lehetséges beavatkozási pontokhoz.	Szakértői interjúk	4.3.

(Forrás: Saját készítés)

4. EREDMÉNYEK

4.1. A szisztematikus irodalmi áttekintés eredményei

A keresőkifejezés futtatása 1349 bibliográfiai rekordot eredményezett. Ezek közül a cím és absztrakt szűrést követően 133 publikációt vizsgáltunk meg teljes szövegben. A teljes szöveges szűrést követően 115 publikációt válogattunk be véglegesen az irodalmi áttekintésbe. A hólabda módszerrel további 8 releváns publikációt, a szürkeirodalom kutatással további 35 dokumentumot válogattunk be. A szisztematikus áttekintés során így összességében 158 publikációból és szürkeirodalmi dokumentumból nyertünk ki adatot. Az irodalmi áttekintés lépéseit részletesen az 5. ábra mutatja be. Mivel az irodalomkutatás szűrési és kiválasztási folyamatai 2019-ben zajlottak, így az alábbi ábrát az irodalmi áttekintés kivitelezésekor (2019) érvényben levő PRISMA standardok szerint készítettük el (Liberati et al., 2009).



5. ábra – A szisztematikus irodalmi áttekintés folyamatábrája a 2019-es PRISMA standardok szerint ábrázolva
(Forrás: Saját készítés Petykó et al., 2021 alapján)

A beválogatott publikációk nagyrészt nem-szisztematikus áttekintő tanulmányok, kisebb részben szisztematikus irodalmi áttekintések, kohorsz vizsgálatok és esettanulmányok voltak. Az irodalmi áttekintés összesen 3 olyan publikációt eredményezett, amelyek többszemponútú döntéselemzést mutattak be és amelyek tartalmaztak a kutatás szempontjából releváns értékelési kritériumokat. Azonban a kutatás fókuszában álló, specifikusan VAM-okkal kapcsolatos értékelési keretrendszert nem azonosítottunk a tudományos irodalomban. A beválogatott cikkek közül megközelítőleg 350 értéknövelt gyógyszerrel kapcsolatos hatóanyagot azonosítottunk. A továbbfejlesztési módszerek tekintetében a gyógyszer-újrapozicionálás volt a leggyakrabban riportált modell (100/158; 63%), míg a gyógyszer-reformulálás és gyógyszer-kombinálás a tanulmányok 27% (43/158) és 35%-ban (55/158) kerültek publikálásra. Itt fontos kiemelni, hogy több esetben előfordult, hogy egy publikáció több továbbfejlesztési modellt is tárgyalt. A beválogatott források 13%-ban (21/158) tárgyalták a szerzők az értéknövelt gyógyszerek előnyeit specifikus hatóanyag vagy továbbfejlesztési módszer említése nélkül. A továbbfejlesztési módszerek megoszlását az irodalmi áttekintés forrásai között az 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat – A továbbfejlesztési módszerek és értéknövelő tényezők megoszlása az irodalmi áttekintés forrásai között

Riportált továbbfejlesztési módszer	PubMed (MEDLINE)	Szürke irodalmi források	Összesen
Beválogatott dokumentumok száma	115	43	158
Értéknövelő tényezők száma	668	239	907
Gyógyszer-újrapozicionálás	96	4	100/158 (63%)
Gyógyszer-reformulálás	32	11	43/158 (27%)
Gyógyszer-kombinálás	37	18	55/158 (35%)
Nem riportált továbbfejlesztési módszert	11	10	21/158 (13%)

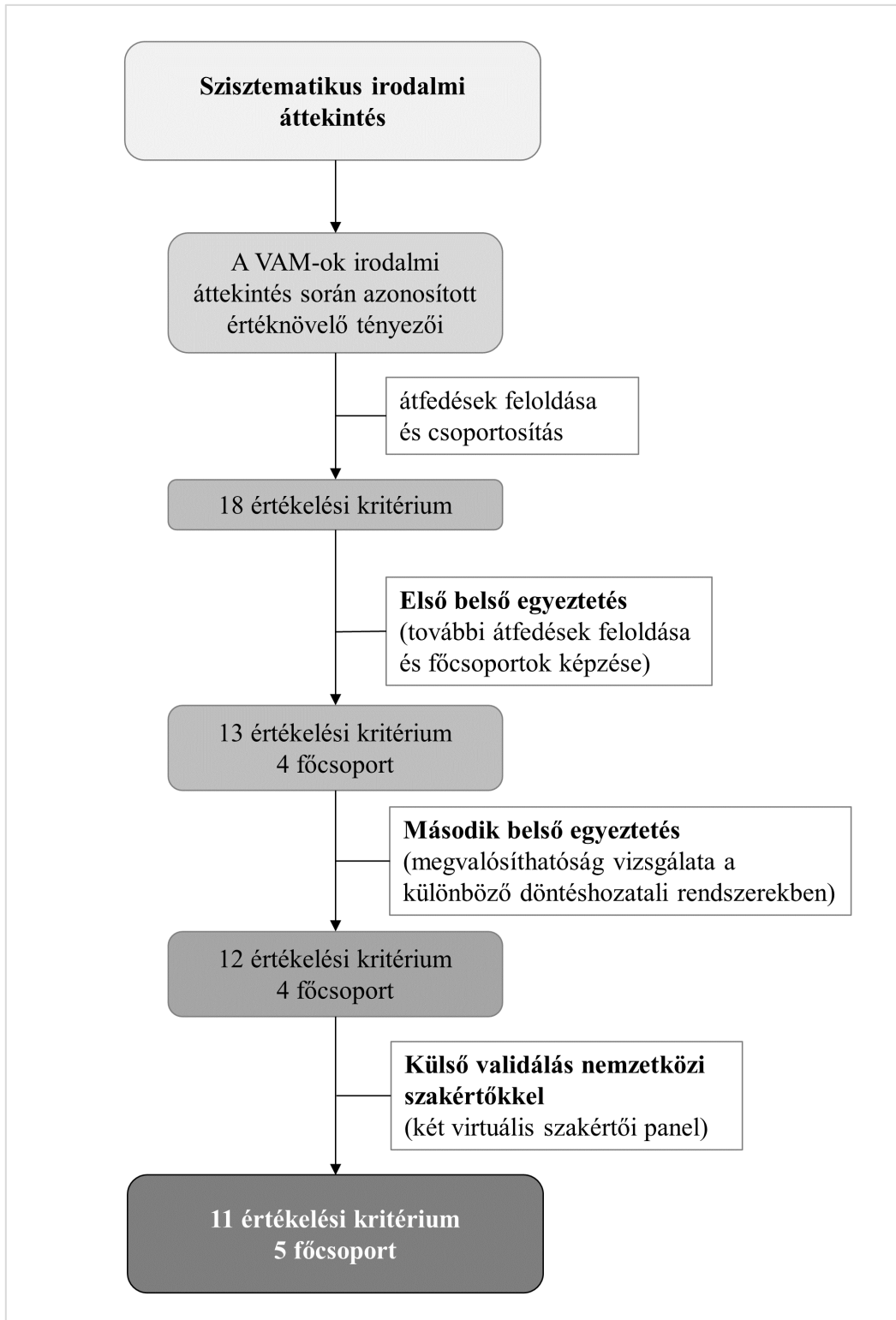
(Forrás: Saját készítés)

Az irodalmi áttekintésbe beválogatott cikkek nagy részében a publikációk szerzői részletes leírással szolgáltak a hatóanyagról, a továbbfejlesztés módjáról és az érintett betegségterületről. Ezzel szemben csak a publikációk egy harmada adott pontos leírást a

gyógyszerhez kapcsolódó előnyökről és értéknövelő tényezőkről, illetve a szerzők csupán a publikációk 23%-ban (37/158) tértek ki az adott előnyök mérési és pontozási lehetőségeire. Összesen 907 potenciális értéknövelő tényezőt azonosítottunk, ezek közül 668-at a szisztematikus irodalmi áttekintés során, 239-et pedig a szürke irodalom vizsgálatával. Fontos megjegyezni azonban, hogy ezek a számok még az átfedések, szinonimák és ismétlődések feloldása előtti állapotot tükrözik. A 12. táblázatban összegyűjtöttünk néhány példát az irodalomkutatás során gyűjtött értéknövelő tényezőkre, melyeket – a teljesség igénye nélkül – az értékelési keretrendszer egyes kritériumaiban ábrázolunk. Az 12. táblázat a Függelékben található.

4.2. A keretrendszer fejlesztés eredményei

Az átfedő vagy ismétlődő kifejezések feloldása után a megmaradt értéknövelő tényezőket csoportokba osztottuk, így kiindulásként 18 értékelési kritériumot hoztunk létre. A kutatóintézetben végzett, belső validálási folyamat (redundanciák további csökkentése stb.) eredményeként az értékelési kritériumok száma 12-re csökkent, amelyeket 4 főcsoportra osztottunk. A két nemzetközi szakértői panel javaslatait követően a végleges értékelési keretrendszer 5 főcsoportból és 11 értékelési kritériumból áll. A keretrendszer fejlesztésének lépcsőzetes folyamatát az 6. ábra mutatja be. A keretrendszer végső verziója a következő értékelési kritériumokból áll: (1) Kezelési lehetőségek bővítése egy kielégítetlen terápiás szükséglettel bíró, új indikációban; (2) Indikáción belül egy beteg al csoport egyéni, speciális szükségletei; (3) Hatásosság/Eredményesség; (4) Betegbiztonság és tolerálhatóság; (5) Gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat; (6) Terápiahűség (adherencia és perzisztencia); (7) Életminőség; (8) Beteg anyagi terhei; (9) Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei; (10) Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága; (11) Logisztika, tárolás és gyakorlati alkalmazhatóság. Az értékelési keretrendszer főcsoportjait, értékelési kritériumait és azok rövid leírását az 7. táblázat tartalmazza.



6. ábra – A keretrendszer fejlesztés folyamatábrája
(Forrás: Saját készítés Petykó et al., 2021 alapján)

7. táblázat – Az értéknövelt gyógyszerek értékelési keretrendszere

Főcsoport	Értékelési kritérium	Leírás
Kielégítetlen terápiai szükségletek	Kezelési lehetőségek bővítése egy kielégítetlen terápiai szükséglettel bíró, új indikációban	A betegek egészségügyi szükségletének kielégítése egy új indikációban a többlet terápiai érték által.
	Indikáción belül egy beteg alcsoport egyéni, speciális szükségletei	A kielégítetlen terápiai szükséglet csökkentése az eredeti indikációban speciális igényű betegeknél (pl. kezelésre rezisztens betegek, kiemelten veszélyeztetett betegek, társbetegségekben szenvedő betegek stb.).
Egészségnyereség (egészségügyi szakemberek által mérve)	Hatásosság/Eredményesség	A gyógyszeres kezelés klinikai kimeneteleiben mért javulás (pl. hosszabb túlélés, a betegség stabilizálódása, a kezelésre adott válasz javítása stb.) klinikai vizsgálati és valós körülmények között.
	Betegbiztonság és tolerálhatóság	A gyógyszeres kezelés biztonságosságának és/vagy tolerálhatóságának javulása.
Betegbeszámolón alapuló egészségkimenetek	Gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat	Javulás a betegek gyógyszeres terápiával kapcsolatos elégedettségében és/vagy kényelmében.
	Terápiahűség (adherencia és perzisztencia)	Javulás a betegek terápiahűségében (ideértve a gyógyszerhasználat időtartamát, időzítését, adagolását és gyakoriságát).
	Életminőség	A betegek egészségével összefüggő életminőség javulása.
Háztartások terhei	Beteg anyagi terhei	A betegek produktivitásának növelése és/vagy a betegek által fedezett egészségügyi és nem egészségügyi erőforrásfelhasználás csökkentése (például utazási idő).
	Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei	A nem-hivatásos gondozók (családtagok, barátok, támogatók) életminőségének javulása és/vagy a beteg háztartásának anyagi és egyéb terheinek csökkenése.
Egészségügyi rendszer terhei	Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága	Az egészségügyi erőforrások csökkentett felhasználása.
	Logisztika, tárolás és gyakorlati alkalmazhatóság	A gyógyszerek stabilitásának, szállíthatóságának és/vagy eltarthatóságának javulása.

(Forrás: Saját készítés Petykó et al., 2021 alapján)

4.3. A keretrendszer országos szintű adaptációjának (pilot kutatás) eredményei

A pilot kutatás eredményei 13 strukturált interjún alapulnak, amelyeket 5 egészségpolitikai szakértővel (Írországból 2 fő, Spanyolországból 2 fő és Lengyelországból 1 fő) és 6 market access menedzserrel (2-2-2 fő minden részt vevő országból) készítettünk. Az interjúkkal kapcsolatos információkat az 8. táblázat mutatja be részletesen.

8. táblázat – A pilot kutatás során felvett interjúk részletei

	A szakértői interjúk első fordulója (egyéni interjúk)	A market access menedzserekkel folytatott interjúk (csoportos interjúk)	A szakértői interjúk második fordulója (egyéni interjúk)	Interjúalanyok száma összesen
Írország	2	1	2	2+2
Lengyelország	1	1	1	1+2
Spanyolország	2	1	2	2+2
Interjúk száma összesen	5	3	5	13 interjú, 11 interjúalany

(Forrás: Saját készítés)

Az eredmények bemutatása során azokra a megállapításokra szorítok, amelyek mindhárom országban megegyeztek vagy hasonlóan bizonyultak, mivel ezek tükrözik leginkább az értéknövelt gyógyszerek európai környezetben történő adaptációjának potenciális lehetőségeit és gátló tényezőit. Nem térek ki ugyanakkor az országspecifikus eredmények ismertetésére (illetve az országok közt fellelhető különbségekre), mert témavezetőimmal egyetértésben úgy ítélt meg, hogy az interjúalanyok országonkénti alacsony száma miatt (alaposabb validáció nélkül) ezen eredmények félrevezetőek lehetnek.

4.3.1. Az értékelési kritériumok megítélése a vizsgált országokban

Az egyes országokon belül nagy heterogenitás figyelhető meg arra nézve, ahogyan a keretrendszer értékelési kritériumait az érdekeltek különböző csoportjai (vagy akár

ugyanazon csoporton belül a különböző szakértők) megítélik. Ez a heterogenitás és az interjúk viszonylag alacsony száma limitálta annak a lehetőségét, hogy széleskörben általánosítható következtetéseket vonjunk le arra vonatkozóan, hogy az egyes országokban mely értékelési kritériumok lehetnek relevánsak a döntéshozók számára.

4.3.2. A VAM-ok piacra lépését gátló tényezők

- A széleskörben elérhető szabadalomvesztett (generikus vagy biohasznló) gyógyszerek újrapozicionálásakor az összes vizsgált országban gátló tényezőként merült fel az értéknövelt gyógyszerrel azonos hatóanyagú szabadalomvesztett gyógyszerek indikáción kívüli (ún. off-label) alkalmazása. Amennyiben az orvosok indikáción kívül alkalmazzák más gyártók nem-értéknövelt készítményeit, vagy a gyógyszertárban az azonos hatóanyagú készítménnyel helyettesítik az indikációban egyedül törzskönyvezett VAM-ot, az veszélyt jelent a kutatás-fejlesztésbe fektető gyógyszerceég, vagy más befektető entitás számára. Ez a potyautas jelenség ugyanis teljes mértékben ellehetetleníti azt, hogy az inkrementális innovációba és tudományos bizonyíték generálásba fektető innovátornak a forrásai megtérüljenek.
- A megkérdezett szakértők további gátló tényezőként emelték ki, hogy bizonyos betegközpontú értékelési kritériumokat – mint a gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat (*patient experience*) és a háztartások pénzügyi terhei – a döntéshozók csak korlátozottan veszik figyelembe az új gyógyszerek értékelése során.
- Az interjúkkal a kórházi szintű gyógyszerbeszerzések kapcsán is vizsgáltuk a lehetőségeket és gátló tényezőket. A kórházi szintű gyógyszerbeszerzéssel kapcsolatosan az volt az általános tapasztalat, hogy az egészségügyi intézményeket (különböző rendszerszintű korlátok) általában arra ösztönzik, hogy a legalacsonyabb árú gyógyszereket vásárolják meg a generikus opciók közül. Emiatt a generikus gyógyszerekre vonatkozó kórházi tendereket elsősorban az ár, és nem a hozzáadott érték határozza meg. Így az árprémiummal rendelkező VAM-oknak korlátozott esélyük lenne arra, hogy megnyerjék ezeket közbeszerzési tendereket és széleskörben váljanak elérhetővé a fekvőbetegek számára is.

- A digitális egészségügyi megoldások (akár önálló technológiaként, akár gyógyszerekkel kombinálva) viszonylag új kiegészítői az egészségügyi kutatás és fejlesztési portfóliónak. Ezért valamennyi vizsgált országban csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy ezeket a technológiákat hogyan kell értékelni és milyen térítési konstrukcióban érdemes az ártámogatási rendszerbe befogadni (Zemplényi et al., 2023). Emiatt a digitális eszközökkel kombinált VAM-ok számára magasabb lehet a belépési korlát azokban az országokban, ahol nem áll még rendelkezésre megfelelő tapasztalat az ilyen technológiák értékelésére és befogadására vonatkozóan.

4.3.3. A VAM-ok piacra lépését elősegítő tényezők

- A szakértők említettek olyan szórványos esetek, amikor a VAM-okat a gyógyszerbefogadás során megkülönböztették a többi szabadalomvesztett gyógyszertől, vagyis nem egyszerűen generikusként vagy biohasznó gyógyszerként kezelték őket. Továbbá arra is fény derült, hogy néhány országban már most is léteznek olyan szakpolitikai keretrendszerek, amelyek releváns (adaptálható) elemeket tartalmazhatnak a VAM-ok számára, és amelyek kiindulópontjai lehetnek egy, a VAM-okra vonatkozó nemzeti értékelési keretrendszernek. Ilyen például az írországi „*Keretmegállapodás a generikus, biohasznó és hibrid gyógyszerek kínálatáról és árképzéséről*” (Health Service Executive, 2021). A megállapodás alapján az értéknövelt gyógyszerek az originális gyógyszerhez képest minimum 50%-os árcsökkentéssel léphetnek ártámogatásba, míg a generikus készítményeknél ez a kötelező árdiszkont minimum 60%. Ezzel egy mérsékelt ösztönzöt építettek az árazási rendszerbe a generikus készítményekhez képest. A szakértők említettek továbbá olyan múltbéli intézkedéseket is, amelyek a politikai és gazdasági környezetet kedvezőbbé és vonzóbbá tették a gyógyszeripari kutatás-fejlesztés vagy a helyi gyártás számára (pl. adókedvezmények). Ezek mind potenciális lehetőségeket kínálnak a VAM-innovátorok számára.
- Ahogy azt számos nemzetközi kezdeményezés is jelzi (European Commission, 2021a), a szabadalomvesztett gyógyszerek újrapozicionálása kiemelt figyelmet kap valamennyi vizsgált országban, elsősorban a nagy betöltetlen terápiás

szükségletű betegségterületeken (pl. ritka betegségek, onkológia, gyermekgyógyászati indikációk).

- Szemben az újrapozicionált gyógyszerek esetében tapasztalt problémás indikáción kívüli alkalmazás lehetőségével, elősegítő tényezőként azonosítottuk, hogy a reformulált és/vagy kombinált szabadalomvesztett gyógyszerek esetében az indikáción kívüli gyógyszerfelírás, illetve a gyógyszerári helyettesítés nem jelentenek akadályt, mivel a gyógyszerforma és/vagy hatóanyag megváltozásából adódóan más, nem-értéknövelt gyógyszerekkel ezen termékek nem helyettesíthetők.
- További lehetőséget nyújt, hogy a VAM-ok megkülönböztetését a klinikai irányelvekben is lehetségesnek ítélték meg a megkérdezett szakértők. Mindezt abban az esetben, ha az irányelvek kidolgozói látják a jelentős kielégítetlen terápiás szükségletet a célindikációban, illetve az értéknövelt gyógyszerek hozzáadott terápiás értékét az azonos hatóanyagú generikus készítményekhez képest.

Fontos kiemelni azonban, hogy az országok között fellelhető hasonló trendek ellenére az egyes országok (és interjúalanyok) között a VAM-okkal kapcsolatos akadályozó tényezők és lehetőségek kapcsán több különbséget is azonosítottunk. Ennek megfelelően a keretrendszer adaptációja során mindig az adott országra (vagy akár regionálisan) specifikus módszertan kialakítására és a különböző érdekcsoportok széleskörű bevonására lehet szükség. A pilot kutatás eredményei mentén a jövőbeni országos adaptációk során alkalmazható szakpolitikai beavatkozási pontokat is megfogalmaztunk, melyeket a Megbeszélés 5.4.-es alfejezetében tárgyalok részletesen.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A keretrendszer értékelési kritériumai és főcsoportjai

Az értékelési keretrendszer 11 értékelési kritériumot tartalmaz, melyeket 5 főcsoportba soroltunk. A főcsoportokat azért tartottuk fontosnak létrehozni, mert különböző döntéshozók különböző kritériumokat tarthatnak relevánsnak, ezért előfordulhat, hogy a keretrendszer helyi szintű adaptációja során az adott főcsoporton belüli kritériumokat más és más érdekcsoportok képviselőivel érdemes validáltatni. Például a *Kielégítetlen terápiás szükségletek* és *Betegbeszámolón alapuló egészségkimenetek* főcsoportba tartozó kritériumok esetén a betegek és betegképviselők, az *Egészségnyereség* főcsoport elemei kapcsán az egészségügyi szakemberek, a *Háztartások terhei* főcsoport kritériumai esetén a betegek és hozzátartozóik, illetve az *Egészségügyi rendszer terhei* főcsoport elemei kapcsán az egészségpolitikai döntéshozók lesznek a legfontosabb (bár nem kizárólagos) érdekcsoportok. A főcsoportoknak további jelentősége lehet a kritériumok pontozása és súlyozása kapcsán is, mivel az országos adaptációk során nem csak a kritériumok szintjén, hanem a főcsoportok szintjén is lehetőség van az adott kontextusban megfelelő súlyozás hozzárendelésére. Az egyes főcsoportokhoz rendelt érdekcsoportokra a 9. táblázat mutat be egy példát. Fontos megemlíteni, hogy a táblázatnak csak illusztratív szerepe van, a különböző országokban más és más szereplők lehetnek relevánsak az egyes kritériumok, főcsoportok értékelése során.

Az értékelési keretrendszer keverten tartalmaz az originális gyógyszerek értékelése során jelenleg is használt, ún. tradicionális kritériumokat és újszerűbb, értéknövelt gyógyszerekre specifikusabb értékelési kritériumokat is. Az, hogy a VAM-ok értéknövelő tényezőiből létrehozott keretrendszerben a tradicionális kritériumok is megjelennek, jól mutatja, hogy az originális és értéknövelt gyógyszerek gyártói hasonló kielégítetlen terápiás szükségleteket céloznak meg a fejlesztéseik során és a klasszikus értékek (mint a gyógyszerek hatásossága és biztonságossága) mindkét gyógyszer-csoport esetén elengedhetetlenek. Emellett viszont megjelennek olyan kritériumok is, amelyek a VAM-ok értékelésében sokkal nagyobb relevanciával bírhatnak, mint az originális gyógyszerek esetében (pl. a keretrendszer kritériumai közül kettő: az [2] Indikáción belül egy beteg alcsoport egyéni, speciális szükségletei vagy [11] a Logisztika, tárolás és gyakorlati alkalmazhatóság). Ezen felül az értékelési keretrendszer az elmúlt években az

értékelési folyamatokban egyre erőteljesebben megjelenő betegközpontú megközelítést is tükrözi, mivel a 11 értékelési kritériumból 6 a beteg és hozzátartozója/gondozója perspektívájából vizsgálja a terápiás folyamatot. A keretrendszer ezen megközelítésekben ugyancsak a 9. táblázat mutatja be, ahol a tradicionálisnak mondható kritériumokat sárgával, az újszerű, VAM-specifikus kritériumokat zölddel, a betegközpontú kritériumokat pedig csillaggal jelöltük.

9. táblázat – Az értékelési keretrendszer az érintett érdekcsoportokkal kiegészítve

Érdekcsoport	Főcsoport	Értékelési kritérium
<i>betegek és betegképviselők</i>	Kielégítetlen terápiás szükségletek	Kezelési lehetőségek bővítése egy kielégítetlen terápiás szükséglettel bíró, új indikációban
		Indikáción belül egy beteg al csoport egyéni, speciális szükségletei*
<i>egészségügyi szakemberek</i>	Egészségnyereség (egészségügyi szakemberek által mérve)	Hatásosság/Eredményesség
		Betegbiztonság és tolerálhatóság
<i>betegek és betegképviselők</i>	Betegbeszámolón alapuló egészségkimenetek	Gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat*
		Terápiahűség (adherencia és perzisztencia)*
		Életminőség*
<i>betegek és hozzátartozóik</i>	Háztartások terhei	Beteg anyagi terhei*
		Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei*
<i>egészségpolitikai döntéshozók</i>	Egészségügyi rendszer terhei	Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága
		Logisztika, tárolás és gyakorlati alkalmazhatóság

sárga: tradicionális értékelési kritériumok; zöld: újszerű értékelési kritériumok;

*: betegközpontú értékelési kritériumok

(Forrás: Saját készítés)

A VAM-specifikus értékelési keretrendszer és a jelenlegi egészségügyi technológiaértékelési gyakorlatok közötti átfedések – mint a korábban említett tradicionálisabb kritériumok – könnyíthetik a keretrendszer különböző technológiaértékelési környezetben történő adaptációját. Mindeközben a keretrendszer a

betegközpontú értékelési megközelítés felé történő elmozdulást is támogathatja a közfinanszírozási befogadásokkal kapcsolatos döntéshozás során (Linthicum et al., 2021; Diaby et al., 2019). Bár a betegközpontú értékelési megközelítés már napjainkban is számos ország HTA testületének fókuszában áll, a törekvések nagy része még nem épült be a mindennapi gyakorlatba, mivel ezen kritériumok általában nehezen mérhető és definiálható dimenziókat takarnak, ezáltal nagyban növelhetik az értékeléshez szükséges erőforrás igényt. A kutatásban létrehozott keretrendszer (a közigazgatási folyamatokban jelen lévő betegközpontú megközelítések erősítésével és a HTA gyakorlatok heterogenitásának mérséklésével egyidejűleg) aktívan ösztönözheti a multinacionális gyártók által végzett tudományos bizonyítékok előállítását az egyes betegközpontú értékelési kritériumok vonatkozásában. Serkentheti emellett az érdeklődést az egyes, nehezen mérhető kritériumokban történő módszertani fejlesztések irányába is.

5.1.1. A végleges keretrendszerből kimaradt értékelési kritériumok

A keretrendszer jelenlegi állapotában egy keresztmetszeti képet ad a kutatás idejében feltérképezhető egészségpolitikai környezetről, azonban a későbbiekben – a keretrendszer használhatósága érdekében – érdemes azt rendszeresen frissíteni. A jövőbeni frissítések és reprodukálhatóság érdekében érdemes említést tenni azokról az értékelési kritériumokról, amelyek a validálási folyamat eredményeként nem kerültek be a végleges verzióba. A keretrendszer fejlesztési folyamata során az egészségpolitikai szakértők egy kritériumot nem tartottak jelenleg relevánsnak; Az egészségügyi szakemberek kényelme – (*Convenience of health care professionals*), egyet pedig úgy ítélték meg, hogy átfedésben áll egy másik kritériummal; Egy széles körben használt gyógyszer továbbfejlesztése ritka betegségben – (*Using a common drug in rare disease*). Így ezek a kritériumok a külső validálást követően nem kerültek be a végleges keretrendszerbe, de egy frissítés során ezen emittált kritériumok relevanciáját javasolt újra megvizsgálni. Azért is van kiemelt jelentősége a keretrendszer jövőbeni frissítésének, mert a fejlesztés nagy része a 2019-ban kitört COVID-19 pandémia előtt vagy annak korai szakaszában zajlott le. Így a két szakértői panelben még a pandémiával kapcsolatos gyógyszer-újrapozicionálással kapcsolatos tapasztalatok nem tudtak érvényesülni és nem formálták a keretrendszert. Feltételezhetjük például, hogy az egészségügyi szolgáltatók

szempontjai vagy a gyógyszerlogisztikai, tárolási szempontok máshogy érvényesülnének egy napjainkban megismételt validálási folyamat során.

5.1.2. Tudományos bizonyítékok előállítása az egyes kritériumokban

A politikai döntéshozók, egészségügyi szolgáltatók és betegek jogos elvárása, hogy az egészségügyben használt technológiák értékét minden esetben jó minőségű és erős tudományos bizonyítékokkal támassza alá a gyártó. A gyakorlat azonban azt mutatja, hogy a különböző egészségügyi technológiák bizonyítékai nem egyformán erősek a támogatáspolitikai döntéseket megelőző technológiaértékeléshez. Bár az értékelők aligha támaszkodhatnak randomizált, kontrollált vizsgálatokból (RCT) származó bizonyítékokra az orvostechnikai eszközök, a közegészségügyi beavatkozások vagy akár a ritka betegségek gyógyszereinek értékelése során, ezek az új technológiák és beavatkozások mégis folyamatosan épülnek be a közfinanszírozott egészségügyi ellátórendszerbe (Pontes et al., 2018; Drummond et al., 2009; Frieden, 2017; Murray et al., 2016). Az értéknövelt gyógyszerek tudományos bizonyítékokkal kapcsolatos helyzete hasonló az imént felsorolt technológiákhoz. A VAM fejlesztők az eredeti gyógyszer biztonságosságára vonatkozóan már meglévő bizonyítékokra és az ígért előnyöket alátámasztó új vizsgálatokra támaszkodva állítják össze a gyógyszerregisztrációs kérelmüket. Egyes értéknövelt gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyéhez nem szükséges fázis III-as randomizált vizsgálatot végezni. Abban az esetben, ha mégis randomizált kontrollált vizsgálatra van szükség, a már ismert biztonságossági profil miatt sokszor a vizsgálat követési ideje vagy a betegminta mérete csökkenthető. Ennek eredményeként a forgalomba hozatali engedély megszerzését követően előfordulhat, hogy az adott VAM-hoz kapcsolódó tudományos bizonyítékot a technológiaértékelők alacsonyabb minőségűnek értékelik, mint az originális gyógyszerek esetében. Következésképpen, a VAM-ok technológiaértékelése során elvárt tudományos bizonyítékok mennyiségét és minőségét az innováció mértékéhez, a közfinanszírozási döntés bizonytalanságához és a szükséges kutatások megvalósíthatóságához kell igazítani. Továbbá, mivel az értéknövelt gyógyszerek csoportját több, egymástól nagyban különböző termék alkotja, érdemes lenne a VAM-okkal kapcsolatban a tudományos bizonyítékokra vonatkozó követelményeket csoportonként – vagy ha szükséges eseti alapon – meghatározni. Ideális esetben a bizonyítékok előállításának költségei együtt

mozognak a termék gyártója által ígért előnyök mértékével, a várható kockázatokkal és a finanszírozó által megítélt árprémiummal. Egy másik fontos szempont a VAM-ok tudományos bizonyíték háttérével kapcsolatban, hogy bizonyos előnyök – mint például a jobb adherencia, az erőforrás-felhasználás és a kezelési költségek csökkenése – csak valós körülmények között mérhetők, a kezelési protokollokon alapuló klinikai vizsgálatokban nem. Megfelelő mintanagyságú és minőségű valós-életbeli bizonyítékok előállítása az RCT-k költségeihez képest viszonylag alacsony költséggel kivitelezhető obszervációs vizsgálatok, betegnyilvántartások vagy finanszírozási adatbázisok felhasználásával, jellemzően ex post, azaz a pozitív közfinanszírozási döntést követően (Bodrogi & Kaló, 2010; Németh et al., 2023). Innovatív finanszírozási technikák, mint a teljesítményalapú kockázatmegosztási megállapodások és az ex post valós-életbeli adatgyűjtés megoldást nyújthatnak a hiányos vagy bizonytalan tudományos bizonyítékok problémájára azon betegség területeken, ahol nagy a kielégítetlen terápiás szükséglet (Garrison et al., 2013). Ilyen technikák lehetnek például, hogy az értéknövelt gyógyszer gyártója pénzvisszafizetési garanciát vállal, vagy, hogy a közfinanszírozási döntést felülvizsgálják amint új, valós-életbeli bizonyítékok válnak elérhetővé a gyógyszer többletértékével kapcsolatban. Ezen technikák alkalmazásával a finanszírozói döntés bizonytalansága részben ellensúlyozható és a gyógyszer is hamarabb kerülhet a betegellátás eszköztárába. Kihívást jelent azonban, hogy az ilyen jellegű, innovatív finanszírozási technikák kivitelezése esetenként kifejezetten erőforrás igényes. Továbbá, ideális esetben az ilyen megállapodások során több feltétel is egyszerre teljesül. Ilyen feltételek többek között, hogy a gyógyszer által biztosított előny 1) objektív módon mérhető legyen, illetve 2) ne legyen befolyásolható a megállapodásban érdekelt felek által, és 3) rendelkezésre álljon a rutinszerűen gyűjtött adatokon belül (pl. finanszírozási adatbázisok), vagy csekély többletköltséggel gyűjthető legyen, továbbá 4) a megállapodásban résztvevő mindkét partner (gyártó és közfinanszírozó szerv) által egyaránt ellenőrizhető vagy auditáltatható legyen. Ezen feltételek miatt nem valószínű, hogy a VAM-okat elsőként adaptáló országok előszeretettel alkalmazzák kockázatmegosztási módszereket.

A keretrendszer különböző értékelési kritériumaiban változó mértékű a tudományos bizonyítékok előállításának összetettsége és költsége (pl. RCT, nem-RCT, valós-életbeli bizonyíték). Az 10. táblázat áttekintést nyújt a keretrendszer kritériumaihoz kapcsolódó tudományos bizonyítékok előállításának becsült költségéről és összetettségéről, illetve

arról, hogy az egyes kritériumokban az *ex ante* vagy *ex post* bizonyíték előállítás tűnik-e megvalósíthatóbbnak. Fontos kiemelni, hogy az alábbi táblázat a kutatócsoport előzetes, szubjektív és kvalitatív becslését foglalja össze, melyet jövőbeli kutatások keretein belül érdemes validálni a megfelelő érdekcsoportok képviselőivel (betegek, ipari képviselők, egészségügyi szolgáltatók és politikai döntéshozók). Továbbá fontos szempont még, hogy az *ex post* bizonyíték előállítás költségei és nehézségei országról országra változhatnak.

10. táblázat – A tudományos bizonyítékok előállításának összetettsége és költségei az értékelési keretrendszer egyes kritériumaiban

Adatgyűjtés módja	Bizonyíték típus	Értékelési kritériumok										
		Kezelési lehetőségek bővítése egy kielégítetlen terápiás szükséglettel bíró, új indikációban	Indikáción belül egy beteg alcsoport egyéni, speciális szükségletei	Hatásosság / Eredményesség	Betegbiztonság és tolerálhatóság	Gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat	Terápiahűség	Életminőség	Beteg anyagi terhei	Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei	Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága	Logisztika, tárolás és gyakorlati alkalmazhatóság
Ex ante	RCT típusú	+++ €€€	++ €€€	+++ €€€	++ €€€	+ €€€	NA	+++ €€€	NA	+++ €€€	NA	NA
	Nem-RCT típusú (pl. obszervációs vizsg., betegregiszter, egykaros vizsgálat)	++ €	+++ €	+ €	+++ €	+ €€	++ €€	+ €€	+ €€	++ €€	+ €€	+ €
Ex post	Valós-életbeli (pl. támogatás csak tud. bizonyíték fejlesztéssel, kezelés sikerességéhez kötött támogatás)	NA	++ €	++ €	++ €	++ €€	+++ €	+++ €€	+++ €€	+++ €€	+++ €	++ €

+ / ++ / +++: A bizonyítéktípus megfelelése az adott kritériumban (a döntéshozó szemszögéből értékelve)

€ / €€ / €€€: A adatgyűjtés összetettsége és költsége az adott kritériumban (a gyártó szemszögéből értékelve)

NA – nem alkalmazható; RCT – randomizált kontrollált vizsgálat

(Forrás: Saját készítés Kaló et al., 2021 alapján)

5.2. A keretrendszer alkalmazhatósága különböző döntéshozatali rendszerekben

Az itt bemutatott kritériumrendszer egy alap értékelési keretrendszer, amely a jelenleg elérhető szakirodalom és egészségpolitikai szakértők véleménye alapján, az értéknövelt gyógyszerek vonatkozásában a értékelési kritériumok teljes spektrumát tartalmazza. A keretrendszert célzottan úgy építettük fel, hogy kiindulási pontként szolgálhasson országspecifikus döntéshozást támogató eszközök fejlesztésében (ezért neveztük alap keretrendszernek, angolul *core evaluation framework*-nek). Ennek köszönhetően, jelenlegi formájában – nemzeti adaptáció nélkül – döntéshozás támogatására nem alkalmas. Fontos továbbá azt is kiemelni, hogy ugyan a keretrendszer 11 kritériumot tartalmaz, az értéknövelt készítmények értékelése során nem reális elvárás, hogy egyetlen termék minden értékelési kritériumban előnyöket tudjon felmutatni. Egy-egy gyógyszer várhatóan egy/néhány különböző dimenzióban tud többletelőnyt biztosítani az elérhető, standard terápiához képest. Ennek illusztrálására a 2. táblázatban bemutatott példaesetek mentén készült 13. táblázat (a Függelékben) szemlélteti, hogy a standard terápiához képest milyen többletelőnyöket kínálhatnak az újabb készítmények.

Mivel a keretrendszer egyes értékelési kritériumai a különböző országokban nem lesznek egyformán relevánsak, az alap értékelési keretrendszer teljeskörű adaptációt igényel minden közigazgatási környezetben. Ebből kifolyólag az értekezésben bemutatott keretrendszer értékelési kritériumai között relevancia szerint nem állítottunk fel sorrendiséget. Az egyes kritériumok relatív jelentőségének meghatározását és a pontozási rendszer kialakítását a jövőbeni országos adaptáció(k) részeként szükséges elvégezni. Ahogy az előző fejezetben is említésre került, sok országban léteznek már a különleges egészségügyi technológiákra specifikus értékelési keretrendszerek. Ilyen technológiák például a ritka betegségek gyógyszerei, a vakcinák vagy kuratív génterápiák. Ez a trend azt jelzi, hogy van politikai hajlandóság specifikus keretrendszerek és kritériumok alkalmazására a szignifikáns egészségnyereséget hozó technológiák esetében. Amennyiben a szakpolitikai döntéshozók több országban válnak érdekeltté abban, hogy az inkrementális gyógyszeripari innováció teret nyerjen Európában, az értekezésben bemutatott keretrendszer kiindulási alapul szolgálhat az értéknövelt gyógyszerek országspecifikus technológiaértékelési, árazási és közfinanszírozási folyamatainak

kialakításához. Mivel napjainkban az európai országok gyógyszerpolitikai folyamatai jelentősen eltérhetnek egymástól, három fő döntéshozatali rendszerben is vizsgáltuk a keretrendszer adaptálhatóságát. Ez a három rendszer (1) a deliberatív (tanácskozáson alapuló) döntéshozatal, (2) a kiterjesztett költséghatékonysági vizsgálat, illetve (3) a többszemponú döntéselemzés.

5.2.1. A deliberatív döntéshozatal

A deliberatív döntéshozási módszer lényege, hogy a döntéshozást egy hiteles és minden részletre kiterjedő tanácskozásnak (deliberációnak) kell megelőznie, melyen egy döntéshozói testület tagjai vesznek részt. A döntéselőkészítésben maga a tanácskozási folyamata a legfontosabb elem. A tanácskozásban résztvevők preferenciáinak összesítése (pl. szavazás formájában) másodlagos, holott ez is része lehet a döntés előkészítésének. A demokratikus deliberációt kutató amerikai politikai tudós, James Fishkin, az általa létrehozott Fishkin-modellben 5 karakterisztikát emel ki, melyek megléte a minőségi tanácskozást biztosítják. Elsődlegesen, hogy a résztvevők mind férjenek hozzá az összes releváns információhoz a tanácskozás tárgyát illetően, továbbá, hogy a tanácskozók között megjelenjenek az egymással szemben álló perspektívák is. Kiemeli továbbá, hogy fontos, hogy a tanácskozók megfelelően reprezentálják a döntés által befolyásolt érdekcsoportokat, illetve, hogy a tanácskozók őszintén és lelkiismeretesen vizsgálják a döntési kérdést övező különböző érveket. Végezetül kiemeli annak a jelentőségét is, hogy minden résztvevő érvei érvényesüljenek a tanácskozás során, függetlenül az érvet megfogalmazó személyétől (Fishkin & Laslett, 2003). Annak ellenére, hogy a Fishkin-modellben felsorolt karakterisztikák elvileg egy alapos és erkölcsileg elfogadható döntéshozási folyamatot írnak le, a deliberatív döntéshozás gyakorlatban a kevésbé strukturált döntéshozási módszerek közé tartozik, mely külső szemlélők által nehezen átlátható és reprodukálható, és amely megnehezíti a döntéshozók társadalmi számonkérését is. Az értéknövelt gyógyszerek keretrendszerének alkalmazása javíthat a deliberatív döntéshozás átláthatóságán és reprodukálhatóságán. A gyártókat ösztönző egészségpolitikai és árazási technikák használatát az egyes kritériumokban biztosított többletérték meglétéhez lehet kötni. A tanácskozást végző testület kijelölheti, hogy számukra mely kritériumok relevánsak a keretrendszerből, és ezen kritériumok teljesítése esetén részletszabályokat fogalmazhat meg a VAM-ok befogadására és árazására

vonatkozóan. Például, ha egy VAM bizonyítottan javítja a terápiahűséget (és ez a kritérium fontos az adott ország döntéshozóinak), akkor a belső árreferencia rendszer alkalmazása során kivételt lehet vele képezni, vagy egy generikusokhoz képest magasabb árprémiumot lehet képezni, ezzel jutalmazva a fejlesztőt.

5.2.2. A kiterjesztett költséghatékonysági vizsgálat

A keretrendszer azokban az országokban is adaptálható, ahol kötelező költséghatékonysági elemzést végezni a generikus referenciaárnál magasabb gyógyszerár indoklására. Ilyen döntési rendszerekben általában az elérhető standard terápiához hasonított többlet egészségügyi költségek és életminőséggel korrigált életév nyereség (QALY) arányát hasonlítják össze az adott országban érvényes költséghatékonysági küszöbértékkel, vagyis azzal az értékkel, amelyet a társadalom még hajlandó kifizetni egy QALY nyereségért. Mivel a tradicionális költséghatékonysági elemzés (egy QALY nyereségre jutó költségkülönbség) nem veszi figyelembe a beteg terápiával kapcsolatos tapasztalatát, más betegközpontú értékelési kritériumokat és a társadalmi szempontú előnyöket, a VAM-ok értékelésekor érdemes a kiterjesztett költséghatékonysági vizsgálatot alkalmazni (Phelps et al., 2018). Ezek a nem-hagyományos értékelési kritériumok a kiterjesztett elemzésben vagy az egészségnyereségben (pl. jobb terápiával kapcsolatos betegtapasztalat), vagy a költségekben (pl. a betegek és gondozóik csökkent gazdasági terhei) aggregálhatók, vagy módosíthatják a költséghatékonysági küszöbértéket. Például a sérülékeny betegcsoportok speciális igényeit kielégítő VAM-ok társadalmi egyenlőség szempontból kiemelt jelentőséggel bírhatnak, emiatt mérsékelten magasabb lehet az egységnyi egészségnyereségre eső fizetési hajlandóság. Gyakorlati szempontból az alap értékelési keretrendszer valamennyi értékelési kritériuma aggregálható a haszon, a költségek vagy a küszöbérték-módosító tényezők szintjén. Ezen aggregációs folyamatok pontos módszertani lépéseit azonban jövőbeli kutatások feladata lesz kidolgozni.

5.2.3. A többszempontú döntéselemzés

A többszempontú döntéselemzés (angolul *multicriteria decision analysis* – MCDA) egy módszer, amely lehetővé teszi egy adott döntésben szereplő alternatívák explicit értékelését. Az MCDA módszertan segítségével egy döntésben releváns összes, gyakran

egymásnak ellentmondó kritériumot lehetséges egyetlen átfogó pontszámban összegezni. Mivel az egyes kritériumok pontozási módja, részpontszáma és a döntésben betöltött súlya is átlátható és rögzíthető, a döntési folyamat transzparenssé és reprodukálhatóvá válik. Az alap értékelési keretrendszer alkalmas arra, hogy egy VAM-specifikus MCDA alapjául szolgáljon. Az országos adaptációk során az egyes kritériumokhoz tartozó súlyokat, pontozási algoritmusokat (vagy szabályokat) és az MCDA döntési szabályát is meg kell határozni (Inotai et al., 2018). Egyes kritériumokban (például mint a *Gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat*) kihívás lehet egy általánosítható pontozási függvény kidolgozása, mivel a nemzetközi egészségpolitikai szinten jelenleg nincs konszenzus a betegtapasztalatok javulásának definíciójával és mérésével kapcsolatban. A pontozási rendszer fejlesztése során további kihívás lehet azon szignifikáns határértékek meghatározása, amelyek segítségével a beteg szempontjából is jelentőséggel bíró haszon azonosítható és jutalmazható.

5.3. Nemzetközi kezdeményezések a felvetett problémák megoldására

Az értéknövelt gyógyszerek piacra jutását egyre több nemzetközi kezdeményezés is igyekszik elősegíteni. Az elmúlt években több szakértői bizottság, gyógyszerfejlesztési irányelv és Európai Bizottság által finanszírozott projekt is indult ezzel a céllal, mely trendet tovább erősítette a COVID-19 járvány alatt megszorodott számú (egyébként nagyrészt sikertelen) gyógyszer-újrapozícionálási projekt. Miközben a 2019-ben kitört világjárvány rámutatott az inkrementális gyógyszerinnováció jelentőségére, arra is rávilágított, hogy jelenleg sok tényező gátolja még ezeknek a gyógyszereknek a sikeres fejlesztését és piacra jutását. Jó példa erre, hogy a COVID-19 járvány során nem sikerült a SARS-CoV-2 vírusfertőzésre specifikusan hatásos antivirális terápiát újrapozícionálni. Ezen tapasztalatok kapcsán világszerte számos ország (illetve az Európai Unió tagállamai kiemelten) jelentős erőforrásokat irányítottak a gyógyszer-továbbfejlesztés támogatására. Az alábbiakban bemutatott egyik projekt (REMEDI4ALL) keretein belül elvégzett kutatás szerint nagyságrendileg 230 aktív kezdeményezés létezik jelenleg a témában, ezek 72%-a az EU-n belül. Ezen kezdeményezések leginkább az onkológia, fertőző betegségek, központi idegrendszeri és ritka betegségek területére fókuszálnak, míg mások nem korlátozódnak egy specifikus betegség területre. Mivel doktori kutatásom és a legtöbb nemzetközi kezdeményezés is hasonló problémakörrel foglalkozik, érdemesnek

tartom áttekinteni a legjelentősebb, jelenleg is futó nemzetközi kezdeményezéseket. Rövid áttekintésben elsősorban az Európában jelenleg aktív és releváns kezdeményezések szerepelnek (a teljesség igénye nélkül), melyek összefoglalását az 11. táblázat mutatja be részletesen. A következő fejezetben kiemelt figyelmet kap a REMEDi4ALL projekt, mivel az itt leírt doktori kutatás eredményei nagyban formálták a projekt struktúráját és célkitűzéseit, így a doktori kutatás gyakorlati hasznosulásának első lépéseként is tekinthetünk rá.

11. táblázat – Az értéknövelt gyógyszerek piacra jutását elősegítő nemzetközi kezdeményezések áttekintése

Név	Részletes név	Háttér szervezet	Kezdeményezés típusa	Célkitűzés	Indulási év	Honlap
STAMP	Commission Expert Group on Safe and Timely Access to Medicines for Patients	Európai Bizottság	szakértői bizottság	Tanácsadás biztosítása az Európai Bizottság szervezetei számára az EU gyógyszerügyi jogszabályaival kapcsolatban (ideértve az értéknövelt gyógyszerekre vonatkozó jogszabályokat is).	2015	STAMP
MFE VAM	Value Added Medicines sector group	Medicines for Europe	érdekképviselési csoport	A betegekkel, az egészségügyi szakemberekkel és finanszírozókkal együttműködve olyan fenntartható piaci modell kialakítása, amely ösztönzi a kutatás-fejlesztést és az értéknövelt gyógyszerekhez való hozzáférést Európában.	2017	MFE VAM
Drug Repurposing Guidebook	Drug Repurposing Guidebook	The International Rare Diseases Research Consortium (IRDIRC)	fejlesztési irányelv, oktatási anyag	Minden típusú értéknövelt gyógyszer fejlesztő segítése a ritka betegségek területén az újrapozicionálási projektek szempontjából releváns konkrét eszközök és gyakorlatok bemutatása útján.	2024	Drug Repurposing Guidebook
Medicines Repurposing programme	Medicines Repurposing programme	National Health Service (NHS)	támogató program	- Azonosítani és létrehozni gyógyszer-újrapozicionálási projekteket.	2017	Medicines Repurposing programme

				- Kutatás támogatás biztosítása ilyen projekteknek. - Az értéknövelt gyógyszerek regisztrációs folyamatainak gyorsítása.		
Repurposing Medicines Toolkit	Repurposing Medicines Toolkit	LifeArc, Medical Research Council (MRC)	fejlesztési irányelv, oktatási anyag	Útmutatót nyújtani a kutatók, jótékonyági szervezetek és egyéb fejlesztők számára, akik gyógyszer-újrapozicionálási projektekbe kezdenek.	2021	Repurposing Medicines Toolkit
REpo4EU	Precision drug RE Pur P osing F or E Urope and the world	Európai Bizottság	EU által finanszírozott projekt	Fejlesztési és működtetni a validált precíziós gyógyszer-újrapozicionálás uniós szintű, globális hatókörű online platformját.	2022	REpo4EU
REMEDI4ALL	Building A Sustainable European Innovation Platform To Enhance The Repurposing Of Medicines For All	Európai Bizottság	EU által finanszírozott projekt	Építeni egy fenntartható európai innovációs platformot mely integrálja a továbbfejlesztési megközelítés módszertani, pénzügyi, jogi és szabályozási aspektusait, mindezt egy betegközpontú megközelítésben.	2022	REMEDI4ALL
SIMPATHIC	-----	Európai Bizottság	EU által finanszírozott projekt	Felgyorsítani a ritka neurológiai, neurometabolikus és neuromuszkuláris betegségek területén a gyógyszer-újrapozicionálást.	2023	SIMPATHIC

(Forrás: Saját készítés)

A bevezetőben már említett **STAMP** kezdeményezés 2015 óta működik az Európai Bizottság egy tanácsadói szerveként. A STAMP elsődleges célja, hogy az EU-n belül a betegek számára javuljon a biztonságos és időben történő gyógyszer-hozzáférés. Működésük alapja, hogy vélemény- és információcserét folytatnak a tagállamok tapasztalatairól, megvizsgálják az országos kezdeményezéseket, és javaslatokat fogalmaznak meg az uniós szabályozási eszközök hatékonyabb felhasználására vonatkozóan. 2018-ban kezdtek a gyógyszer-újrapozicionálással foglalkozni, amikor az EMA-val és más érdekelt felekkel együttműködve javaslatot dolgoztak ki egy keretrendszerre, amely a nonprofit szervezeteket és akadémiái szereplőket támogatja a gyógyszer-továbbfejlesztés területén (European Commission, 2021b). A javasolt keretrendszert az EMA által indított kísérleti projekt keretében 2021-ben kezdték tesztelni.

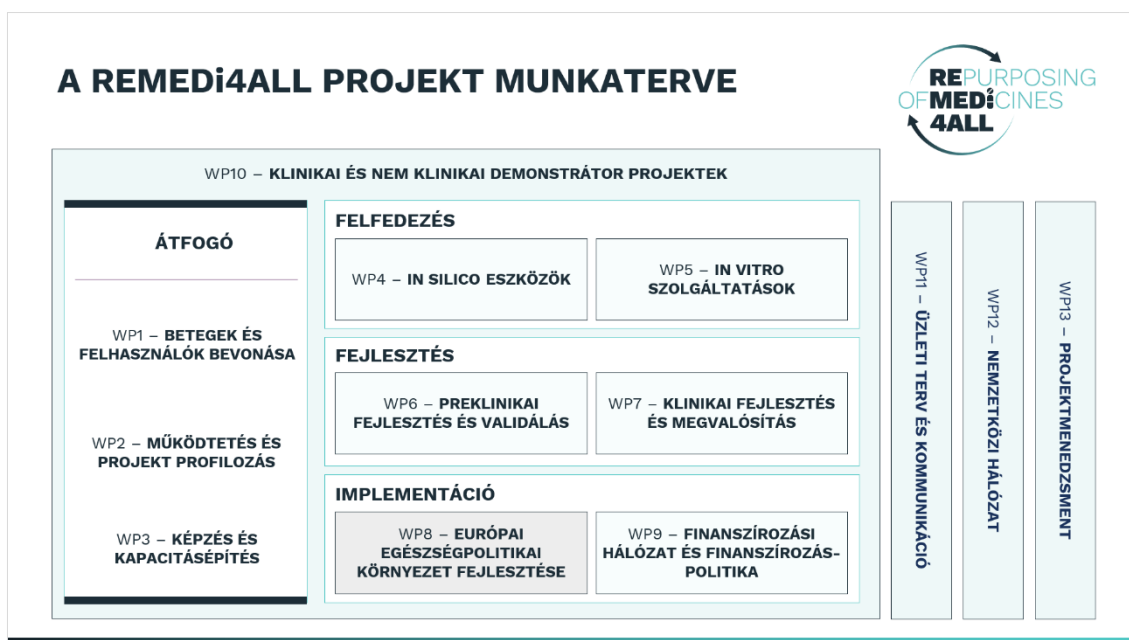
Medicines for Europe (MFE) több mint 20 évvel ezelőtt az Európai Generikus Gyógyszergyártók Szövetsége (EGA) néven indult azzal a céllal, hogy képviselje a feltörekvő generikus gyógyszeriparágot Európán belül. Az MFE egy külön munkacsoportot is alapított az értéknövelt gyógyszerek érdekképviseléséhez, melyet VAM szektor csoportnak neveztek el. A csoport elsősorban érdekképviselési munkát végez, mely az értéknövelt gyógyszerek értékét kommunikálja a különböző érdekcsoportok felé. A szektor csoport lobbimunkáját alapos piaci és tudományos kutatások eredményére alapozzák. Elsődleges céljuk a különböző érdekcsoportokkal együttműködve egy olyan fenntartható piaci modell kialakítása, amely ösztönzi a kutatás-fejlesztést és az értéknövelt gyógyszerekhez való hozzáférést Európában.

A **Drug Repurposing Guidebook** és a **Repurposing Medicines Toolkit** fejlesztési irányelvek, illetve oktatási anyagok fejlesztésével próbálják előmozdítani a gyógyszer-újrapozicionálási projekteket. A Drug Repurposing Guidebook-ot A Ritka Betegségek Nemzetközi Kutató Konzorciuma fejleszti kifejezetten a ritka betegségek területén történő gyógyszer-újrapozicionálás elősegítésére. A Repurposing Medicines Toolkit pedig egy, az Egyesült Királyságból kiindult kezdeményezés, melyet részben LifeArc, az Egyesült Királyság vezető egészségügyi kutatást támogató jótékonyági szervezete és a Medical Research Council (MRC), a Tudományos, Innovációs és Technológiai Minisztérium (DSIT) által támogatott nem-minisztériumi köztestület közösen fejleszt.

Mindkét kezdeményezés szabad hozzáférést biztosít a már elkészült szakmai és oktatási anyagokhoz.

Ugyancsak az Egyesült Királyságból kiindult kezdeményezés a **Medicines Repurposing Programme** a Nemzeti Egészségügyi Szolgálat (National Health Service) szervezésében. Számos állami szervezet támogatja a programot, amely elsősorban gyógyszer-újrapozicionálási projektlehetőségek azonosításával, kutatás finanszírozással és gyógyszerregisztrációs folyamatok támogatásával foglalkozik.

Az Európai Bizottság 2020-ban meghirdette a Horizont Európa (angolul *Horizon Europe*) kutatási és innovációs finanszírozási programját, mely 2021 és 2027 között számos projektet támogat összesen 95,5 milliárd eurós költségvetéséből. Ezek között kiemelt szerepet kaptak az egészségügyi fejlesztésre fókuszáló projektek is, melyek támogatására a programon belül 8,246 milliárd eurót szántak (European Commission, 2020). A program kapcsán eddig három gyógyszer-újrapozicionálás fókuszú, nagyszabású nemzetközi konzorcium által irányított projekt nyert el támogatást: a **REMEDi4ALL**, a **REpo4EU** és a **SIMPATHIC**. Jól mutatja a gyógyszer-újrapozicionálás kiemelt jelentőségét, hogy a bizottság 50 millió eurót szánt két 5 éves időtartamú projekt támogatására a témában, amelyet a REMEDi4ALL és a Repo4EU projektek nyertek el, egyenként 25 millió eurós támogatásban részesülve. Ez a két projekt hivatalosan 2022 szeptemberében indult el. Jóllehet a két projekt ugyanazon pályázaton nyert el támogatást, különböző profillal rendelkeznek. Míg a REpo4EU elsősorban a gyógyszer-újrapozicionálás során szükséges alapkutatásokra (célmolekula azonosítás, szűrési módszerek, biomarker azonosítás) helyezi a hangsúlyt, addig a REMEDi4ALL projekt a gyógyszer-újrapozicionálás teljes fejlesztési folyamatát kívánja hatékonyabbá és gyorsabbá tenni. Ezeken felül – SIMPATHIC néven – egy célzottabb fókuszú projekt is kapott támogatást (9 millió eurót), mely a gyógyszer-újrapozicionálást támogató, indukált pluripotens őssejt alapú szűrési módszerek kutatásán fog dolgozni a ritka neurológiai, neuromuszkuláris és neurometabolikus rendellenességek területén. Mivel a REMEDi4ALL projekt átfogóan foglalkozik a gyógyszer-továbbfejlesztés teljes folyamatával, a következő bekezdésekben ezt a projektet mutatom be részletesebben.



7. ábra – A REMEDi4ALL projekt részletes struktúrája

WP – workpackage, munkacsoport

(Forrás: Saját készítés a REMEDi4ALL honlapja alapján <https://remedi4all.org/>)

A REMEDi4ALL projekt konzorciumában 24 nemzetközi partner (kutatóintézet, betegképviselői szervezet, kutatásfinanszírozási szervezet, gyógyszerceg és egyéb szervezet) működik együtt, 13 munkacsoportba (*workpackage* – WP) szervezve a komplex projektfeladatokat. Ezen csoportok közül vannak, amelyek a teljes fejlesztési folyamaton átívelnek (pl. WP1: betegek és felhasználók bevonása, WP2: projekt profilozás és WP3: képzés), és vannak, amelyek a gyógyszerfejlesztés egyes fázisaihoz kapcsolódnak (pl. WP4: in silico eszközök, WP7: klinikai fejlesztés és megvalósítás). A projekt részletes struktúráját a 7. ábra mutatja be. A projektben kiemelt hangsúlyt kap az újrapozicionált gyógyszerek betegközpontú fejlesztése és piacra lépésük támogatása is. Ez utóbbi célt több munkacsoport összehangolt munkája támogatja, mely feladatok vezetésével a magyar Syreon Kutató Intézetet bízta meg a konzorcium. A kutatócég munkatársaként én kaptam azt a kiemelkedő lehetőséget, hogy ezen munkafolyamatokat (WP 7, 8 és 9) a projekten belül szakmai és menedzsment szempontból is vezessem. Feladataink közé tartoznak a következők:

- a **klinikai fejlesztés és implementáció munkacsoportban (WP7)** a gyógyszerfejlesztési, ún. „demonstrátor” projektek támogatása korai egészségtechnológia értékelési módszerekkel,
- az **európai egészségpolitikai környezet fejlesztése (WP8)** munkacsoport vezetése, amely az újrapozicionált gyógyszerek regisztrációját, technológiaértékelését és közfinanszírozásba vételét segíti elő, és
- a **finanszírozási hálózat és kutatásfinanszírozási politika (WP9)** munkacsoportban egy olyan eszköz fejlesztése, amely a gyógyszer-újrapozicionálási projektek értékelését segíti elő a REMEDi4ALL platform és más kutatásfinanszírozó szervezetek számára.

A fenti lista szemlélteti, hogy az értéknövelt gyógyszerek fejlesztése (mint a gyógyszerfejlesztés minden ága) milyen széles szakértelmű multidiszciplináris csapatot és együttműködést igényel. A REMEDi4ALL projekteben végzett munkám és az általa nyert témaspecifikus szakmai tapasztalat nagyban segítette és formálta az értekezésben leírt kutatást. Továbbá, a doktori kutatásom eredményei egyaránt informálták a projekt pályázati és korai implementációs szakaszát is. Ennek köszönhetően elmondható, hogy az értekezésben ismertetett doktori kutatás eredményei és konklúziói már most hasznosulnak a gyakorlatban is az európai gyógyszerfejlesztés színterén.

5.4. Nemzeti adaptáció során alkalmazható szakpolitikai beavatkozási pontok

Bár a nemzetközi kezdeményezések megadhatják a kezdő löketet az értéknövelt gyógyszerek kutatás-fejlesztéséhez és piacra jutásához, ezen gyógyszercsoport valós és jelentős térnyeréséhez az egyes országok szintjén is jelentős közigazgatási változtatásokra lesz szükség. A pilot kutatás (ír, spanyol és lengyel) tapasztalatai nyomán a következő lehetséges beavatkozási pontokat fogalmaztuk meg, melyeket a nemzeti adaptáció(k) megtervezése során a VAM-ok sikeres piacra lépésében érdekelt szereplők számára (ideértve az állami és a magán pénzügyi befektetőket; gyógyszergyártó cégeket, start-upokat, egyetemeket és kórházakat) érdemesnek tartunk figyelembe venni:

- I. Összegyűjteni és tanulmányozni a sikeres referenciaeseteket és egészségpolitikai keretrendszereket. Ez megalapozhatja egy nemzeti szintű, értéknövelt gyógyszerekre specifikus keret- és ösztönzőrendszer kialakítását.
- II. Azonosítani az összes potenciális partnert nemzeti szinten, akik érdekeltek lehetnek az értéknövelt gyógyszerek kutatás-fejlesztésében vagy azok egészségügyi rendszerbe történő integrálásában. Ilyen partnerek lehetnek például az adott országban működő nemzeti kutatási és fejlesztési ügynökségek, technológia értékelő bizottságok, gyógyszer és élelmezésügyi hatóságok, orvosi/szakdolgozói kamarák és akadémiai központok.
- III. Célzott kommunikációs stratégiát kidolgozni a kulcsfontosságú érdekcsoportok elérése érdekében. Ehhez szükség lenne az értéknövelt gyógyszerek tudományos és jogi definícióit országos szinten is egységesíteni és rögzíteni.
- IV. Konszenzust kialakítani a nemzeti érdekcsoportok között a VAM-ok előnyeiről, a jelenlegi rendszer helyi problémáiról és a szükséges változtatásokról. Mindezt az érdekcsoportok képviselőinek társszerzőségével egy tudományos kézirat formájában kidolgozni és publikálni.
- V. A kielégítetlen terápiás szükségletet országos szinten számszerűsíteni és hitelesen bemutatni, különös tekintettel a ritka betegségek, gyermekbetegségek és onkológia területén.
- VI. A jó gyakorlatok feltárása a valós életbeli adatok gyűjtésére, elemzésére és felhasználásra vonatkozóan elősegítheti a VAM-ok hatékony országos adaptációját. Ezt a folyamatot a helyi IT cégekkel, digitális technológiák gyártóival és egészségügyi adatbázisok tulajdonosaival történő együttműködés elősegítheti. A VAM-ok befogadása során alkalmazható lenne egy feltételes befogadási algoritmus, amely szerint a gyártó a közfinanszírozási befogadást követően ex post állítja elő a (valós életbeli) tudományos bizonyítékok egy részét. A digitális egészségügyi megoldásokkal kombinált gyógyszerek kifejezetten jó lehetőséget nyújtanak az ilyen keretek között történő valós életbeli bizonyítékok generálására, mivel a digitális egészségügyi eszközök automatikusan gyűjtik ezeket az adatokat. Ilyen módon a helyi érdekcsoportok és orvostechikai eszközöket gyártók képviselőivel együttműködve speciális keretrendszert lehet

kidolgozni a kombinált gyógyszerek befogadáspolitikai döntéseinek támogatására. Egy ilyen előremutató keretrendszer-fejlesztés komoly ösztönző lehet a befektetők számára, így fellendítheti a helyi ipari tevékenységet is.

- VII.** Betegszervezetekkel, civil szervezetekkel és ipari partnerekkel együttműködve támogatni az olyan betegközpontú értékelési kritériumok helyi elfogadottságát (nem csak a VAM-ok értékelésére vonatkozóan), mint a gyógyszeres terápiával kapcsolatos betegtapasztalat, illetve a beteg és gondozóinak terhei. Az utóbbi kritérium azért is bír kiemelt jelentőséggel, mert világszerte megfigyelhető a trend, miszerint a betegellátás a teljes intézményi ellátásból az otthonápolásra helyezi át a hangsúlyt (ezzel a terhek egy részét is áthárítva a háztartásokra).
- VIII.** A kórházi szinten első lépésként a kórházi gyógyszerészek és a kórházak gyógyszer- és terápiás bizottságainak a VAM-ok hozzáadott értékéről szóló tájékoztatására és oktatására kellene nagyobb hangsúlyt fektetni. A megfelelő informálás mellett – az országos kórházi szövetségekkel együttműködve – érdemes lenne megvizsgálni a jogi lehetőségeket és ösztönzőket arra nézve, hogy az intézményi gyógyszer-tenderek során miként lehetne a legalacsonyabb árú gyógyszerek beszerzése helyett legalább részben a hozzáadott értékre áthelyezni a hangsúlyt. Ehhez szükség lehet a kórházak finanszírozási rendszerének módosítására is, hogy az értéknövelt gyógyszerek (generikusokhoz képest mérsékelten) magasabb árát hiánygazdálkodás és hitelek nélkül is meg tudják fizetni.

5.5. Az értéknövelt gyógyszerek lehetséges jövője Európában

A következő években várhatóan egyre több érdekcsoport ismeri majd fel a szabadalomvesztett gyógyszerek inkrementális innovációjának társadalmi és pénzügyi jelentőségét. A gyógyszeripari szabályozásokat kialakító gyógyszerhatóságok (nemzeti és EU-s szinten is) meg fogják vizsgálni, hogy hogyan lehet a potyautas jelenség kockázatát csökkenteni, különös tekintettel az értéknövelt gyógyszerek piaci kizárólagosságára.

Ennek első lépései már folyamatban vannak, hiszen 2023 áprilisában az Európai Bizottság bejelentette a gyógyszerekre vonatkozó uniós jogszabályok felülvizsgálatát, az

elmúlt 20 év legnagyobb jogszabályi reformját a szektorban. A bizottság nyilatkozata alapján a jogszabályok felülvizsgálatának az elsődleges célja, hogy az uniós jogszabályi környezet rugalmasabbá váljon, és jobban igazodjon a betegek és a vállalkozások igényeihez. Az Európai Parlament és Tanács két, gyógyszerekre vonatkozó jogszabálytervezetet hozott nyilvánosságra: egy irányelvet és egy rendeletet. Ezek első verzióiban a gyógyszer-újrapozicionálás kapcsán is új – a szektor ösztönzését célzó – jogszabályok tűntek fel. Az újrapozicionált gyógyszerekre vonatkozó részletszabályokat az irányelv 84-es cikke (*Az újrapozicionált gyógyszerekre vonatkozó adatvédelem* címmel) és a rendelet 48-as cikke (*Tudományos szakvélemény a nonprofit jogalanyok által az engedélyezett gyógyszerek újrapozicionálása céljából benyújtott adatokról* címmel) tárgyalja (Európai Parlament és a Tanács (2023a,b). A jogszabálytervezet két vonatkozó cikkének magyar nyelvű szövege a Függelékben olvasható.

Az érdekelt felek egyértelműen pozitív előrelepésnek tekintik, hogy a jogalkotó az új jogszabály tervezetben differenciálja az újrapozicionált gyógyszereket és fejlesztésüket ösztönző jogszabályokat fogalmazott meg. Ezen felül azonban több kritikát is megfogalmaztak a gyógyszergyártók a két vonatkozó cikkel kapcsolatban. Alapvető problémaként említhető, hogy a kielégítetlen egészségügyi szükséglet, mint feltétel nincs pontosan meghatározva a tervezet szövegében, emiatt bizonytalan, hogy milyen indikációk és jelentős klinikai előny esnek ebbe a kategóriába. A 84-es cikk előírja, hogy az unióban korábban nem engedélyezett új terápiás indikáció engedélyeztetése esetén négyéves szabályozási adatvédelmi időszakot kell biztosítani adott gyógyszer számára. Ezen tervezethez kapcsolódóan az érdekelt felek a 4 év adatvédelmet egyhangúan elégtelennek értékelik, mivel az azonos hatóanyagú, lejárt szabadalmú kompetitor készítmények széleskörben elterjedt off-label alkalmazása továbbra is bizonytalanná teszi a fejlesztésre fordított források megtérülését, mely problémát a jogalkotó nem orvosol. A 48-as cikk a forgalomba hozatali engedélyezéssel foglalkozik egy új indikációban, a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának bevonása és beleegyezése nélkül. A forgalomba hozatali engedély tulajdonosát viszont – bizonyos feltételek teljesülésekor – köteleznének az új indikáció engedélyeztetésére. Itt a jogalkotó egy fontos problémát céloz meg feloldani, miszerint a gyógyszer-újrapozicionálás területén sokszor nonprofit szervezetek vezetnek a fejlesztési projekteket, akiknek biztató vizsgálati eredmények esetén sincs jogosultságuk az új indikációban engedélyeztetést kezdeményezni, mivel ezt

a jogkört (aktuális jogi állás szerint) kizárólag a forgalomba hozatali engedély tulajdonosa gyakorolja. Az gyógyszergyártók (akiket elsősorban kötelezne az új jogszabály) úgy gondolják, hogy a forgalomba hozatali engedély tulajdonosának az új indikációra vonatkozó igény (EMA felé történő) benyújtásától kedve, végig részt kellene vennie ebben a folyamatban. Ezt elsősorban azzal indokolják, hogy a gyógyszer forgalmazásához kapcsolódó jogi felelősség a forgalmazót terheli, ezért számukra nagy kockázattal járna kizárólag külső szereplő által generált adatokra és tudományos bizonyítékokra támaszkodni az engedélyeztetés során. További kritika, hogy nem tisztázott, hogy a forgalomba hozatali engedélyeztetés költségeit (illetve a további, forgalmazáshoz kapcsolódó kötelezettségekkel járó költségeket) ez esetben ki fizeti meg. Sarkalatos kérdés továbbá, hogy milyen jogi eszközökkel tervezi az EMA szankcionálni az új indikáció engedélyeztetésében nem együttműködő cégeket.

Sajnálatos módon az értéknövelt gyógyszerek kapcsán a jogszabály tervezetek kizárólag az gyógyszer-újrapozicionálás szabályozási és ösztönzési módszereit taglalják, és nem foglalkoznak a gyógyszer-reformulálás és a kombinációs terápiák ösztönzési kérdéseivel. Az új jogszabályok életbelépésére – a megfelelő társadalmi és szakmai konzultációt követően – előreláthatólag 2025-ben kerülhet sor.

A gyógyszerregisztráció és piaci kizárólagossági szabályok felülvizsgálata mellett az értéknövelt gyógyszerek technológiaértékelésében is pozitív változásokra számíthatunk a következő években. Jóllehet az uniós országok HTA tevékenysége közti heterogenitás (részben a tevékenységek országspecifikus természetéből adódóan) csak nagyon lassan csökken, az elmúlt években ezen a területen is történtek biztató előrelépések. 2021 decemberében az Európai Parlament és Tanács kiadott egy rendeletet az egészségügyi technológiaértékelésről és a 2011/24/EU irányelv módosításáról (Európai Parlament és Tanács, 2021). A rendelet fő rendelkezései közé tartozik, hogy az egészségügyi technológiákat egy, a tagállamokon átívelő közös klinikai értékelés alá kell vetni és a fejlesztők számára közös tudományos konzultációt kell biztosítani. Fontos kiemelni, hogy az egységesített értékelés csak a klinikai értékdimenziókra terjed ki, így a további értékdimenziók felmérése, a közfinanszírozásba vételi döntések előkészítése és meghozatala továbbra is a tagállamok hatáskörébe fog tartozni. A rendelet egységesen minden gyógyszerre és orvostechnikai eszközre vonatkozik, azonban az értéknövelt gyógyszereket külön nem tárgyalja. A rendelet rendelkezéseit először 2025 januártól kell

alkalmazni az új onkológiai gyógyszerek és fejlett terápiás gyógyszerkészítmények esetében, 2030 januártól pedig minden új gyógyszerkészítményre kiterjed majd.

Várhatóan a következő években az értéknövelt gyógyszerek megítélése élesen el fog válni az originális és generikus/biohasznó gyógyszerektől. Elkerülhetetlen, hogy a HTA irodák, illetve döntéshozók számára világossá váljon, hogy önálló gyógyszercsoportként, specifikus értékdimenziók mentén érdemes értékelni az újrapozicionált, reformulált és kombinált gyógyszereket. Mind a gyógyszerekre, mind az technológiaértékelésre vonatkozó EUs jogszabálmódosítások célul tűzték ki, hogy az Európai Unión belül kialakulhasson egy egységes piac az egészségügyi technológiák számára. A kutatás során kifejlesztett értékelési keretrendszer – amennyiben széleskörben adaptálják az uniós országok – nagy mértékben segítheti egy ilyen, egységes uniós gyógyszerpiac létrejöttét, mely hosszútávon jobb tárgyalópozícióba helyezné az egészségügyi finanszírozókat és a gyártók számára is kiszámíthatóbb üzleti stratégiát biztosíthatna.

A gyógyszerregisztrációs és technológiaértékelési folyamatok módosítása mellett szükség lesz a tagállamokban érvényes gyógyszerárak és befogadáspolitikai szabályok és eszközök felülvizsgálatára is. Egy, a nemzeti igények mentén megfelelően adaptált technológiaértékelési folyamat hatására (illetve megfelelő mennyiségű referencia eset után) az értéknövelt gyógyszerek gyártói már a támogatási eljárás megkezdése előtt meg tudják majd ítélni gyógyszereik tisztességes (társadalmi szemszögből igazolható) prémium árát. Fontos a VAM-ok árprémiumával kapcsolatban a *tisztességes* és *mérsékelt* jelzőket kihangsúlyozni, hiszen az értéknövelt gyógyszerek csak akkor tudják beváltani a hozzájuk fűzött ígéreteket (mint a társadalmi hasznosság és a hozzáférési egyenlőség javítása), ha a gyártók nem az originális gyógyszerfejlesztés üzleti modelljét másolva, egyre magasabb gyógyszerárakat generálva léptetik piacra termékeiket, hanem képesek egy mérsékelt árprémiummal számolni, amely a kutatás-fejlesztési ösztönző funkcióját betölti, de a betegek hozzáférését az új, értéknövelt terápiákhoz nem gátolja. A pilot interjúk során megkérdezett szakértők szerint a közfinanszírozók hajlandóak mérsékelt árprémiumot fizetni az inkrementális innovációért (különösen az újrapozicionált és a reformulált gyógyszerek esetében) de amennyiben az árprémium az originális gyógyszerekre jellemző mértéket eléri vagy túllépi, számos esetben maguk kezdeményezik az olcsóbb, „potyautas” verzió off-label alkalmazását az egészségügyi ellátás során, lásd ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin) esete (Raftery

et al., 2007). Mivel ezt a közfinanszírozói attitűdöt a lejárt szabadalmú gyógyszerek gyártói nem hagyhatják figyelmen kívül az árstratégiájuk kialakításában, illetve számukra egy mérsékelt árprémium és/vagy a belső árreferencia rendszerből való kivétel már nagyságrendi bevételtöbbletet jelenthet, előnyben részesítik ezeket a kompromisszumos árazási megoldásokat.

Amennyiben a finanszírozó hatóságok döntéshozói specifikus piaci kizárólagossággal, a VAM-okra specifikus technológiaértékelési és gyógyszerbefogadási szabályokkal, illetve mérsékelt árprémiummal jutalmaznák a valóban értéknövelt fejlesztéseket, a mérsékelt magasabb bevétel kompenzálhatná a nyersanyag, munkaerő és energiaárak elmúlt években tapasztalt meredek növekedését és az adott gyártók üzleti modellje fenntarthatóbbá válna. Továbbá, az innovációba fektető gyártók nem csak extra bevételre, hanem komolyabb társadalmi megbecsültségre is szert tehetnének, amely a betegek bizalmát is növelhetné az értéknövelt gyógyszerek irányában.

Összeségében az értéknövelt gyógyszerek fejlesztésével minden érdekcsoport nyerhet, hiszen olyan gyógyszerek kerülhetnek piacra, amelyeket a betegigényeknek megfelelően fejlesztettek, az egészségügyi kasszákat mérsékelt árak miatt nem terhelnék nagy mértékben, a gyártók pedig motiváltak lennének a már piacon levő, régóta ismert hatóanyagok további kutatás-fejlesztésében. Az értéknövelt gyógyszerek Európa szerte fenntarthatóbbá tehetik a gyógyszerfejlesztést és gyógyszergyártást és ezáltal a jövőben csökkenthetik a gyógyszerellátási problémák lehetőségét.

A doktori kutatásom lehetőséget adott arra, hogy az értéknövelt gyógyszerek területén elmélyítsem szakmai tudásomat, melyet a REMEDi4ALL projektben a mindennapi munkám során is alkalmazni tudok. Bízom benne, hogy a megszerzett szakmai tapasztalatom és kutatásom eredményei hozzájárulhatnak valós értéket képviselő, szabadalomvesztett gyógyszerek piacra jutásához és végső soron egy fenntarthatóbb, illetve betegközpontúbb egészségügyi ellátórendszer kialakulásához Európában.

5.6. A kutatás korlátai

Annak ellenére, hogy kutatócsoportunk szigorú módszertani szabályok szerint végezte a publikációk feldolgozását, a keretrendszer fejlesztését és validálását, illetve a pilot adaptációs kutatás interjút, a bemutatott kutatómunkának vannak korlátai.

Limitációként említendő, hogy az irodalmi áttekintéshez futtatott szisztematikus keresés során csupán egy bibliográfiai adatbázist használtunk (MEDLINE), a többi forrásunk a szürkeirodalomból származott. Továbbá, az értéknövelő tényezőket kizárólag a keresés időpontja (2019) előtt közzétett szakirodalmi és szürkeirodalmi források feldolgozásával gyűjtöttük. Ennek megfelelően a keresés időpontja és a jelen időpont (2024) között eltelt 5 év tapasztalatait (ideértve a COVID-19 járvány és az egészségügyi technológiák környezeti fenntarthatósága kapcsán publikált irodalmat) a keretrendszer nem tükrözi. Ez a limitáció a statikus irodalmi áttekintésre alapozott egészségpolitikai kutatás természetéből fakad, azonban fontos kiemelni, mivel ennek eredményeként az értekezésben bemutatott alap értékelési keretrendszert időszakosan felül kell vizsgálni és frissíteni kell (Marsh et al., 2016).

További limitációt jelenthet a nemzetközi szakértői panelekbe (n=9) és interjúkba (n=11) bevont résztvevők relatíve alacsony száma. Annak érdekében, hogy ezt a korlátot ellensúlyozzuk, törekedtünk rá, hogy a külső szakértők különböző jövedelem szinttel rendelkező országokat és döntéshozatali rendszereket képviseljenek. Bár a pilot adaptációs kutatás során bevont interjúalanyok száma nem reprezentatív a vizsgált országok szempontjából, az egészségpolitikai szakértőkkel készített strukturált interjúk lehetőséget biztosítottak a részletek alapos megértésére az adott ország kontextusában. További korlátot jelenthet, hogy a pilot kutatás során az egyes országokon belül (részben az alacsony elemszám miatt) a különböző érdekcsoportok (finanszírozók és gyógyszergyártók) közti véleménybeli különbségeket nem vizsgáltuk.

További korlátként említhető meg, hogy annak ellenére, hogy a belső validáció során törekedtünk az értékelési kritériumok közti átfedések és kölcsönhatások minimalizálására, azok teljes mértékben nem eliminálhatók, mivel a különböző értékelési kritériumok között természetes interdependencia és ok-okozati kapcsolatok is előfordulnak. Például a mellékhatások vagy a gyógyszeres terápiához kapcsolódó betegtapasztalat befolyásolhatják a betegek terápiahűségét, ami értelemszerűen hatással

van a valós életbeli eredményességre is. Az ilyen és ehhez hasonló összefüggéseket az alap értékelési keretrendszerben nem tartottuk érdemesnek feloldani, hiszen az országos adaptációk során egyes kritériumok mérhetősége és relevanciája is befolyásolhatja azt, hogy az előnyöket mely szinten érdemes kifejezni az adott döntéshozatali rendszerben. Ennek köszönhetően a bemutatott értékelési kritériumok közti potenciális interdependenciák feltárását és feloldását az országos adaptációk részeként, további kutatások keretein belül javasoljuk elvégezni. Ezzel összhangban, a különböző kritériumok relevanciájának meghatározása, illetve pontozási rendszerének kialakítása is a nemzeti adaptáció folyamatába beágyazott további vizsgálatokat igényel. A nemzeti adaptáció(ka)t követően, a keretrendszer valós szakpolitikai döntéshozásban történő tesztelése után – de még a VAM-ok rutinszerű értékelésének megkezdése előtt – ismételten szükséges a kritériumokat felülvizsgálni a tesztüzem során gyűjtött tapasztalatok alapján. Ezeket a felülvizsgálatokat már az érintett érdekcsoportok nagy létszámú bevonásával ajánljuk elvégezni minden országban.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A modern gyógyszeripar nem képes lépést tartani az egyre növekvő és idősödő globális populáció egészségügyi szükségleteivel. A jelenleg két pólusú (originális és szabadalomvesztett gyógyszerek fejlesztésére fókuszáló) globális ipar nem képes minden betegségterületen, minden betegcsoport speciális igényeire időben terápiát fejleszteni, a gyógyszeripari innovációnak effajta kétpólusú megközelítése nem bizonyul a jövőben fenntartható stratégiának.

Az értéknövelt gyógyszerek egy speciális gyógyszerkategóriába esnek a kutatás-fejlesztés, a szabályozásba beépített ösztönzők, a többletértéküket alátámasztó bizonyítékok és a potenciális megtérülés tekintetében is. Ezen gyógyszerek nem sorolhatók egyértelműen sem a generikumok, sem az originális gyógyszerek csoportjába. Az értéknövelt gyógyszerek, mint egy különálló gyógyszeripari szegmens, jól kiegészíthetik az eddigi kétpólusú modellt, és a gyógyszerinnovációt egy fenntarthatóbb, betegcentrikusabb irányba vihetik el. Ennek ellenére, a legtöbb döntéshozó napjainkban mégsem ismeri el ezen gyógyszerek speciális jellegét. Ahogy ezt a COVID-19 járvány is bebizonyította, számos tényező hátráltatja egy életképes üzleti modell kialakítását és az értéknövelt gyógyszerek térnyerését. Ezek közül kiemelkedő problémakör a technológiaértékelési és árazási folyamatokhoz kapcsolódó problémák. A közfinanszírozási befogadást és árazást támogató értékelési folyamatokban a VAM-ok értékét többnyire kétféleképpen határozzák meg:

- előnyeiket az originális gyógyszerek előnyeikhez hasonlóan értékelik, így azonos erősségű és módszertanú bizonyítékokat várnak el a befogadási folyamat során; vagy
- generikus gyógyszerként kezelik őket és a hozzáadott értéket figyelmen kívül hagyva – csupán a költségminimalizációs potenciált tartva szem előtt – az elemzés kizárólag a többi, azonos hatóanyagú gyógyszerhez képest mérhető megtakarításra összpontosít.

A fenti megközelítésekben tehát a VAM-ok hozzáadott értéke nem kerül teljes mértékben elismerésre, ami negatív ösztönzőként hat az inkrementális gyógyszerinnovációban potenciálisan érdekelt befektetőkre. Az értekezésben bemutatott alap értékelési keretrendszer a VAM-ok potenciális előnyeinek mentén került kialakításra, így a benne

foglalt 11 értékelési kritérium kiindulási alapként szolgálhat azon országok döntéshozói számára, akik hajlandóak az értéknövelt készítményeket az originális és a generikus készítményektől megkülönböztetni és az azok által nyújtott előnyöket specifikus módon értékelni. Az értékelési keretrendszer egyaránt tartalmaz a HTA-ban tradicionálisnak mondható értékeket és újszerű, VAM-okra specifikus értékelési kritériumokat is. Továbbá, az értéknövelt gyógyszerek betegközpontú fejlesztési megközelítését tükrözi, hogy a betegközpontú értékelési dimenziók dominálják a keretrendszer összetételét. Míg a tradicionálisabb kritériumok segíthetik a már létező értékelési folyamatokhoz történő könnyebb adaptációt (pl. azok kiegészítésével), a betegközpontú kritériumok elősegíthetik az európai szintű paradigmaváltást a betegközpontúbb döntéshozás irányába.

Mivel az általunk tervezett keretrendszer különböző döntéshozói környezetekben egyaránt adaptálható, így potenciálisan alkalmas lehet arra is, hogy az Európai Unión belül mérsékelje a különböző tagállamok közti technológiaértékelési folyamatok heterogenitását, és következményesen – egy nagyobb és technológiaértékelési folyamataiban is egységesebb európai piac megteremtésével – ösztönözze a gyártókat a már forgalomban lévő gyógyszerészeti termékeik továbbfejlesztésére. Ez egyben előmozdíthatja olyan gyógyszeripari termékek időbeni piacra lépését, amelyek globális szinten javíthatják az egészségügyi rendszerek fenntarthatóságát, a megfizethető és egyre inkább szükségessé váló betegközpontú terápiákhoz való hozzáférést, illetve korai megoldást jelenthetnek újonnan jelentkező, modernkori globális egészségügyi problémákra is, mint az előregedő társadalmak, a klíma katasztrófák és esetleges jövőbeni járványok.

Annak érdekében, hogy az általunk fejlesztett keretrendszer a gyakorlatban is széleskörben alkalmazható legyen, az adott országos adaptációs folyamatokhoz további (lokális) egészségpolitikai kutatások elvégzése lesz szükséges. A korábban bemutatott nemzetközi kezdeményezéseken keresztül (mint a REMEDi4ALL projekt is) ugyanakkor a doktori kutatás eredményei már most is a gyakorlatban hasznosulnak, így hozzájárulva egy európai szintű, fenntarthatóbb gyógyszerinnovációs modell kialakulásához.

7. ÖSSZEFOGLALÁS

Napjainkban egyértelművé vált, hogy a jelenleg két pólusú (originális és generikus/biohasznló) gyógyszeripari innováció nem tud lépést tartani a 21. század meredeken növekedő terápiás igényeivel. A szabadalomvesztett gyógyszerek inkrementális innovációja ki tudná egészíteni a generikus és originális gyógyszerfejlesztési megközelítéseket, mindezt egy gyors, megfizethető és fenntartható módon, azonban, jelenleg az értéknövelt gyógyszereknek nincs működő üzleti modellje, így – befektetői ösztönzők hiányában – kevés ilyen gyógyszer van az európai piacon. Egy kiszámíthatóan működő üzleti modell létrejöttét napjainkban számos tényező gátolja, mindezek közül doktori kutatásom az egészségügyi technológiaértékelési és közfinanszírozásba vételi problémákkal foglalkozik. Fő problémaként megfogalmazható, hogy az értéknövelt gyógyszerek potenciális értéke korlátozottan megfogható a jelenleg használt technológiaértékelési keretrendszerekkel, mivel azok elsősorban originális gyógyszerekre lettek kifejlesztve. A kutatás során egy olyan értékelési keretrendszert fejlesztettünk, amely (országos igényeknek megfelelően adaptálva) az értéknövelt gyógyszerek technológiaértékelését és közfinanszírozásba vételét elősegítheti. Az értékelési keretrendszer fejlesztését egy átfogó szisztematikus irodalmi áttekintésre alapoztuk, mellyel a vizsgált gyógyszercsoport lehetséges előnyeit gyűjtöttük össze. Az értéknövelő tényezőkből egy iteratív folyamat során értékelési kritériumokat képeztünk, így megszületett a keretrendszer első verziója. Annak érdekében, hogy az értékelési keretrendszer nemzetközileg is használható legyen, egy külső, nemzetközi szakértőkből álló panelt kértünk fel a keretrendszer kritikus véleményezésére. A két virtuális szakértői panelt követően megszületett a végleges, 5 főcsoportból és 11 értékelési kritériumból álló alap értékelési keretrendszer. Ezt követően, a keretrendszer különböző országokban történő adaptációját akadályozó/elősegítő tényezőket és lehetséges beavatkozási pontokat vizsgáltuk meg. Ennek érdekében strukturált interjúkat készítettünk egészségpolitikai szakértőkkel és gyógyszeripari menedzserekkel három európai országban. A keretrendszer széleskörű alkalmazásához és adaptációjához további, országos szintű egészségpolitikai kutatások elvégzése szükséges, mely munkákhoz az értekezésben bemutatott kutatás kiindulási alapot szolgáltat. Végezetül a kutatás eredményei hozzájárulhatnak a jobb minőségű szabadalomvesztett gyógyszerek piacra kerüléséhez és egy fenntarthatóbb, betegközpontú egészségügyi ellátórendszer kialakulásához Európában.

SUMMARY

It has become unassailable that the currently dual world of pharmaceutical innovation (original versus generic) cannot keep up with the rapid pace of the growing therapeutic needs of the 21st century. Incremental innovation of off-patent medicines could complement both generic and original drug development approaches in a fast, affordable, and sustainable manner. However, at present, there is no viable business model for value-added medicines, therefore – because of the lack of incentives for investors – the market share of these medicines is negligible in the European market. The establishment of a predictably functioning business model is hindered by various factors. From these, my doctoral research focuses on the issues related to health technology assessment and reimbursement. The main problem in this area is that the potential value of VAMs is limitedly comprehensible within the currently used technology assessment frameworks, which were primarily developed for original medicines. To take the first step in tackling these issues, we developed an evaluation framework that – when adapted to national needs – can facilitate the value assessment processes and reimbursement decisions of VAMs. The development of the evaluation framework was based on a comprehensive systematic literature review, through which we collected the potential value propositions of VAMs. From these value propositions, we created value domains through an iterative process, resulting in the first version of the framework. To be internationally adaptable, we engaged an external panel of international experts to critically review the evaluation framework. Following two virtual expert panels, the final core evaluation framework was developed, consisting of 5 clusters and 11 value domains. Subsequently, we examined the opportunities and potential barriers to the adaptation of the framework in different countries and potential intervention points. We conducted structured interviews with recognised health policy experts and pharmaceutical managers in three European countries. To achieve a broad application and adaptation of the framework, further national-level health policy research is required. The research carried out and presented in this dissertation provides a suitable starting point for such additional policy work. Ultimately, the research results can contribute to the entry of high-quality, off-patent medicines to the market and finally, the establishment of a more sustainable, patient-centered healthcare delivery system in Europe.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- 333/2023. (VII. 20.) Korm. rendelete a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központról. *Magyar Közlöny*, 108. szám Magyarország Hivatalos Lapja Kiadva: 2023. július 20. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://magyarkozlony.hu/dokumentumok/9dfeaae2ddaa8c62c3b26f597e606d5ad4451ef4/megtekintes>
- 44/2004. (IV. 28.) ESzCsM rendelet, az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerek rendeléséről és kiadásáról.
- 536/2014/EU európai parlamenti és tanácsi rendelet. Retrieved 2023 Oct 27 from https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/reg_2014_536_hu_0.pdf
- Acosta, A., Ciapponi, A., Aaserud, M., Vietto, V., Austvoll-Dahlgren, A., Kösters, J. P., Vacca, C., Machado, M., Diaz Ayala, D. H., & Oxman, A. D. (2014). Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2014(10), CD005979. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005979.pub2>
- Acosta, A., Vanegas, E. P., Rovira, J., Godman, B., & Bochenek, T. (2019). Medicine Shortages: Gaps Between Countries and Global Perspectives. *Frontiers in pharmacology*, 10, 763. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00763>
- Ágh, T., Inotai, A., & Mészáros, Á. (2011). Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 82(4), 328–334. <https://doi.org/10.1159/000324453>
- American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) – *Drug shortage statistics*. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://www.ashp.org/Drug-Shortages /Shortage-Resources/Drug-Shortages-Statistics>
- Ashburn, T., & Thor, K. (2004). Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery volume 3*, 673–683. <https://doi.org/10.1038/nrd1468>
- Az Európai Gyógyszerügynökség és az Európai Bizottság (2019). *A biológiaiilag hasonló gyógyszerek helyzete az EU-ban*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_hu.pdf

- Bangalee, V., & Suleman, F. (2019). Pseudo-Generics in South Africa: A Price Comparison. *Value in health regional issues*, 19, 87–91. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2019.06.001>
- Barei, F., & Ross, M. (2015). The refinement of the super generic concept: semantic challenge for product re-innovation. *Generics Biosimilars Initiative J (Gabi Journal)*, 4(1), 25-32. <https://doi.org/10.5639/gabij.2016.0504.044>
- Berger, M.L., Binglefors, K., Hedblom, E.C., Pashos, C.L. & Torrance, G.W. (2003). Health care cost, quality and outcomes - ISPOR book of terms. Quality-adjusted life year (QALY). ISPOR, USA, pp. 195-197.
- Bochenek, T., Abilova, V., Alkan, A., Asanin, B., de Miguel Beriain, I., Besovic, Z., Vella Bonanno, P., Bucsis, A., Davidescu, M., De Weerd, E., Duborija-Kovacevic, N., Fürst, J., Gaga, M., Gailite, E., Gulbinovic, J., Gürpınar, E. U., Hankó, B., Hargaden, V., Hotvedt, T. A., Hoxha, I., ... Godman, B. (2018). Systemic Measures and Legislative and Organizational Frameworks Aimed at Preventing or Mitigating Drug Shortages in 28 European and Western Asian Countries. *Frontiers in pharmacology*, 8, 942. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00942>
- Bodrogi, J., & Kaló, Z. (2010). Principles of pharmacoeconomics and their impact on strategic imperatives of pharmaceutical research and development. *British journal of pharmacology*, 159(7), 1367–1373. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00550.x>
- Bramlage, P., März, W., Westermann, D., Weisser, B., Wirtz, J., Zeymer, U., Baumgart, P., Mark, G., Laufs, U., Krämer, B., & Unger, T. (2017). Management verschiedener kardiovaskulärer Risikofaktoren mit einem Kombinationspräparat („Polypill“). *Herz*. 43 (3): 246–257. <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4554-5>.
- Brown, D. G., Wobst, H. J., Kapoor, A., Kenna, L. A., & Southall, N. (2022). Clinical development times for innovative drugs. *Nature reviews. Drug discovery*, 21(11), 793–794. <https://doi.org/10.1038/d41573-021-00190-9>
- Bushardt, R. L., Massey, E. B., Simpson, T. W., Ariail, J. C., & Simpson, K. N. (2008). Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clinical interventions in aging*, 3(2), 383–389. <https://doi.org/10.2147/cia.s2468>

- Cookson, R., Culyer, A. J. & Norheim, O. F. (2020). Principles of health equity', in Richard Cookson, Culyer, A. J. & Norheim, O. F. (eds), *Distributional Cost-Effectiveness Analysis: Quantifying Health Equity Impacts and Trade-Offs*, Handbooks in Health Economic Evaluation (Oxford, 2020; online edn, Oxford Academic, 1 Oct. 2020), <https://doi.org/10.1093/med/9780198838197.003.0002>
- Creativ-Ceutical (2022). *New pricing models for generic medicines to ensure long-term healthy competitiveness in Europe*. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2022/06/New-pricing-models-for-generic-medicines.pdf>
- Daróczi K. (2009). *Trendek és taktikák – iparjogvédelem a gyógyszeriparban*. Retrieved 2023 Oct 27 from http://www.mie.org.hu/eloadasok_2009_konf/Daroczi_Klara_ea.pdf
- Diaby, V., Ali, A. A., & Montero, A. J. (2019). Value Assessment Frameworks in the United States: A Call for Patient Engagement. *PharmacoEconomics - open*, 3(1), 1–3. <https://doi.org/10.1007/s41669-018-0094-z>
- DiMasi, J. A., Grabowski, H. G., & Hansen, R. W. (2016). Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of health economics*, 47, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>
- Drummond, M., Griffin, A., & Tarricone, R. (2009). Economic evaluation for devices and drugs--same or different?. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 12(4), 402–404. https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00476_1.x
- Elek, P., Harsányi, A., Zelei, T., Csetneki, K., & Kaló, Z. (2017). Policy objective of generic medicines from the investment perspective: The case of clopidogrel. *Health policy*, 121(5), 558–565. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2017.02.015>
- Emberi Erőforrások Minisztériuma (2021). Egészségügyi szakmai irányelv az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. *Egészségügyi Közlöny*, LXXI. évfolyam 21. szám. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://metaweb.hu/iranyelv/>

- Európai Bizottság közleménye (2009). *Összefoglaló a gyógyszeriparra irányuló ágazati vizsgálatról COM (2009) 351 végleges*. Retrieved 2023 Oct 27 from http://ec.europa.eu/competition/sectors/pharmaceuticals/inquiry/communication_hu.pdf
- Európai Parlament és a Tanács (2009). 469/2009/EK rendelet, a gyógyszerek kiegészítő oltalmi tanúsítványáról. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:152:0001:0010:hu:PDF>
- Európai Parlament és a Tanács (2021). 2021/2282 rendelet, az egészségügyi technológiaértékelésről és a 2011/24/EU irányelv módosításáról. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R2282>
- Európai Parlament és a Tanács (2023a). Az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek uniós szintű engedélyezésére és felügyeletére vonatkozó uniós eljárások meghatározásáról és az Európai Gyógyszerügynökségre irányadó szabályok megállapításáról, az 1394/2007/EK rendelet és az 536/2014/EU rendelet módosításáról, valamint a 726/2004/EK rendelet, a 141/2000/EK rendelet és az 1901/2006/EK rendelet hatályon kívül helyezéséről. Retrived 04. May 2024 from https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:e3f40e76-e437-11ed-a05c-01aa75ed71a1.0020.02/DOC_1&format=PDF
- Európai Parlament és a Tanács (2023b). Az emberi alkalmazásra szánt gyógyszerek uniós kódexéről, valamint a 2001/83/EK irányely és a 2009/35/EK irányelv hatályon kívül helyezéséről. Retrived 2024 May 04 from https://eur-lex.europa.eu/resource.html?uri=cellar:bfc9e00-e437-11ed-a05c-01aa75ed71a1.0009.02/DOC_1&format=PDF
- European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) (2023). EAHP 2023 Shortage Survey Report. Retrived 2024 May 04 from https://www.eahp.eu/sites/default/files/shortages_survey_report_final.pdf
- European Commission (2020). *Funding programmes and open calls: Horizon Europe*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://research-and-innovation.ec.europa.eu/funding/funding-opportunities/funding-programmes-and-open-calls/horizon-europe_en

- European Commission (2021a). *Building a European innovation platform for the repurposing of medicinal products*. TOPIC ID: HORIZON-HLTH-2021-DISEASE-04-02. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/opportunities/topic-details/horizon-hlth-2021-disease-04-02>
- European Commission (2021b). *Proposal for a framework to support not-for-profit organisations and academia (institutions and individuals) in drug repurposing*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-10/pharm773_repurposing_annex_en_0.pdf
- European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety, Marjolein, W., Lisman, J., Hoebert, J. (2019). *Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report*, Publications Office. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://data.europa.eu/doi/10.2875/464022>
- European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety (2017). *STAMP - Off-label use of medicinal products*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://health.ec.europa.eu/system/files/201704/stamp6_off_label_use_background_0.pdf
- Fishkin, J., & Laslett, P. eds. (2003). *Debating Deliberative Democracy*. Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/9780470690734>
- Fogel D. B. (2018). Factors associated with clinical trials that fail and opportunities for improving the likelihood of success: A review. *Contemporary clinical trials communications*, 11, 156–164. <https://doi.org/10.1016/j.conctc.2018.08.001>
- Frieden T. R. (2017). Evidence for Health Decision Making - Beyond Randomized, Controlled Trials. *The New England journal of medicine*, 377(5), 465–475. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1614394>
- Garrison, L. P., Jr, Towse, A., Briggs, A., de Pouvourville, G., Grueger, J., Mohr, P. E., Severens, J. L., Siviero, P., & Sleeper, M. (2013). Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16(5), 703–719. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.011>

- Godman, B., Wilcock, M., Martin, A., Bryson, S., Baumgärtel, C., Bochenek, T., de Bruyn, W., Brkicic, L.S., D'Agata, M., Fogle, A., Fusté, A.C., Fraeyman, J., Fürst, J., Garuoliene, K., Herholz, H., Hoffmann, M., ayathissa, S., Kwon, H.-Y., Langner, I. ... Piessnegger, J., (2015). Generic pregabalin: current situation and implications for health authorities, generics and biosimilars manufacturers in the future. *GaBI Journal*, 4(3):125–135.
- Health Service Executive (2021). *Framework Agreement on the supply and pricing of non-originator, generic, biosimilar, and hybrid medicines*. Retrived 04 May 2024 from <https://www.hse.ie/eng/about/who/cpu/drugs-group-minutes/mfi%20agreement%202021%20-2025.pdf>
- Inotai, A. Csanádi, M. Vitezić, D., Francetic, I., Tesar, T., Bochenek, T., Lorenzovici, L., Dylst, P. & Kaló, Z. (2017). Policy Practices to Maximise Social Benefit from Biosimilars. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 9. 467-472. 10.4172/jbb.1000346.
- Inotai, A., Ágh, T., Karpenko, A. W., Zemplényi, A., & Kaló, Z. (2019). Behind the subcutaneous trastuzumab hype: evaluation of benefits and their transferability to Central Eastern European countries. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 19(2), 105–113. <https://doi.org/10.1080/14737167.2019.1554437>
- Inotai, A., Jakab, I., Brixner, D., Campbell, J. D., Hawkins, N., Kristensen, L. E., Charokopou, M., Mountian, I., Szegvari, B., & Kaló, Z. (2021). Proposal for capturing patient experience through extended value frameworks of health technologies. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 27(7), 936–947. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2021.27.7.936>
- Inotai, A., Nguyen, H. T., Hidayat, B., Nurgozhin, T., Kiet, P. H. T., Campbell, J. D., Németh, B., Maniadakis, N., Brixner, D., Wijaya, K., & Kaló, Z. (2018). Guidance toward the implementation of multicriteria decision analysis framework in developing countries. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 18(6), 585–592. <https://doi.org/10.1080/14737167.2018.1508345>
- IQVIA Consulting Services (2018). *Case studies for value added medicines*. 2019. Retrieved 2023 Oct 27 from <https://www.medicinesforeurope.com/wp->

content/uploads/2019/04/IQVIA-MFE_Case-Studies-for-VAMs_Final-Word-Document_vUpdate2019-v3.0.pdf

- Iyengar, Swathi & Hedman, Lisa & Forte, Gilles & Hill, Suzanne. (2016). Medicine shortages: a commentary on causes and mitigation strategies. *BMC medicine*. 14(1), 124. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0674-7>.
- Jakab, I., Dimitrova, M., Houřez, F., Bereczky, T., Fővényes, M., Maravic, Z., Belina, I., Andriciu, C., Tóth, K., Piniazhko, O., Hren, R., Gutierrez-Ibarluzea, I., Czech, M., Tesar, T., Niewada, M., Lorenzovici, L., Kamusheva, M., Manova, M., Savova, A., Mitkova, Z., ... Kaló, Z. (2023). Recommendations for patient involvement in health technology assessment in Central and Eastern European countries. *Frontiers in public health*, 11, 1176200. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1176200>
- Kaló, Z., Holtorf, A. P., Alfonso-Cristancho, R., Shen, J., Ágh, T., Inotai, A., & Brixner, D. (2015). Need for multicriteria evaluation of generic drug policies. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 18(2), 346–351. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.012>
- Kaló, Z., Inotai A. & Lukovics M. (2010). *Egészség-gazdaságtani fogalomtár II*. Professional Publishing Hungary.
- Kaló, Z., Petykó, Z. I., Fricke, F. U., Maniadakis, N., Tesař, T., Podrazilová, K., Espin, J., & Inotai, A. (2021). Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 2 on pharmaceutical policy perspectives. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*, 19(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00296-2>
- Kennedy, R. (2020). *Strategic Management*. Virginia Tech Publishing. <https://doi.org/10.21061/strategicmanagement>
- Klein M. B. (2019). Hepatitis C virus elimination: time for disruptive innovation. *Journal of the International AIDS Society*, 22(7), e25360. <https://doi.org/10.1002/jia2.25360>
- Labancz, A. (2017). Az innovatív gyógyszerek szabadalmának gazdaságra gyakorolt hatása. *Infokommunikáció és jog, Különszám* (47-53). Retrieved 2024 Jul 1 from <https://infojog.hu/labancz-andrea-az-innovativ-gyogyszerek-szabadalmanak-gazdasagra-gyakorolt-hatasa%20b9-2017-kulonszam-47-53-o/>
- Lehman, B. (2003). *The Pharmaceutical Industry and The Patent System*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://users.wfu.edu/mcfallta/DIR0/pharma_patents.pdf

- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS medicine*, 6(7), e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Linthicum, M. T., dosReis, S., Slejko, J. F., Mattingly, T. J., 2nd, & Bright, J. L. (2021). The Importance of Collaboration in Pursuit of Patient-Centered Value Assessment. *The patient*, 14(4), 381–384. <https://doi.org/10.1007/s40271-020-00446-3>
- Madhavan, A., LaGorio, L. A., Crary, M. A., Dahl, W. J., & Carnaby, G. D. (2016). Prevalence of and Risk Factors for Dysphagia in the Community Dwelling Elderly: A Systematic Review. *The journal of nutrition, health & aging*, 20(8), 806–815. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0712-3>
- Magyarországi Gyógyszergyártók Országos Szövetsége (MAGYOSZ) (2024). Retrieved 2024 May 2 from <https://www.magyosz.org/hu/oldal/mi-a-kulonbseg-az-originalis-es-a-generikus-gyogyszerek-kozott>
- Maniadakis, N., Holtorf, A. P., Otávio Corrêa, J., Gialama, F., & Wijaya, K. (2018). Shaping Pharmaceutical Tenders for Effectiveness and Sustainability in Countries with Expanding Healthcare Coverage. *Applied health economics and health policy*, 16(5), 591–607. <https://doi.org/10.1007/s40258-018-0405-7>
- Marsh, K., Ganz, M. L., Hsu, J., Strandberg-Larsen, M., Gonzalez, R. P., & Lund, N. (2016). Expanding Health Technology Assessments to Include Effects on the Environment. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 19(2), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.11.008>
- McQueen, R. B., Inotai, A., Zemplyenyi, A., Mendola, N., Németh, B., & Kalo, Z. (2023). Multistakeholder Perceptions of Additional Value Elements for United States Value Assessment of Health Interventions. *Value in Health*. S1098-3015(23), 06041-2. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.2910>
- McQueen, R. B., Mendola, N. D., Jakab, I., Bennett, J., Nair, K. V., Németh, B., Inotai, A., & Kaló, Z. (2023). Framework for Patient Experience Value Elements in Rare Disease: A Case Study Demonstrating the Applicability of Combined Qualitative

- and Quantitative Methods. *Pharmacoeconomics - open*, 7(2), 217–228. <https://doi.org/10.1007/s41669-022-00376-w>
- Murray, E., Hekler, E. B., Andersson, G., Collins, L. M., Doherty, A., Hollis, C., Rivera, D. E., West, R., & Wyatt, J. C. (2016). Evaluating Digital Health Interventions: Key Questions and Approaches. *American journal of preventive medicine*, 51(5), 843–851. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.06.008>
- Murteira, S., Ghezaiel, Z., Karray, S., & Lamure, M. (2013). Drug reformulations and repositioning in pharmaceutical industry and its impact on market access: reassessment of nomenclature. *Journal of market access & health policy*, 1, 10.3402/jmahp.v1i0.21131. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v1i0.21131>
- Napier, M., Kourouklis, D., Cole, A. & Cookson G. (2024). The dynamics of drug shortages. OHE Contract Research Report, London: Office of Health Economics. Retrieved 2024 May 2 from <https://www.ohe.org/wp-content/uploads/2024/01/Report-new.pdf>
- Németh, B., Kamusheva, M., Mitkova, Z., Petykó, Z. I., Zemplényi, A., Dimitrova, M., Tachkov, K., Balkányi, L., Czech, M., Dawoud, D., Goettsch, W., Hren, R., Knies, S., Lorenzovici, L., Maravic, Z., Piniashko, O., Zerovnik, S., & Kaló, Z. (2023). Guidance on using real-world evidence from Western Europe in Central and Eastern European health policy decision making. *Journal of comparative effectiveness research*, 12(4), e220157. <https://doi.org/10.57264/cer-2022-0157>
- OECD/Eurostat, Oslo Manual (2018). *Guidelines for Collecting, Reporting and Using Data on Innovation*, 4th Edition. The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities, OECD Publishing, Paris/Eurostat, Luxembourg. <https://doi.org/10.1787/9789264304604-en>
- Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (2022). *Indikáción túli gyógyszerrendelés*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://ogyei.gov.hu/indikacion_tuli_gyogyszerrendeles
- Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet [n.d.] - *Klinikai vizsgálatok*. Retrieved 2023 Oct 27 from https://ogyei.gov.hu/klinikai_vizsgalatok/
- Osterberg, L., & Blaschke, T. (2005). Drug Therapy: Adherence to Medication. *The New England Journal of Medicine*, 353(5), 487–497. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050100>

- Palumbo, A., Bringhen, S., Caravita, T., Merla, E., Capparella, V., Callea, V., Cangialosi, C., Grasso, M., Rossini, F., Galli, M., Catalano, L., Zamagni, E., Petrucci, M. T., De Stefano, V., Ceccarelli, M., Ambrosini, M. T., Avonto, I., Falco, P., Ciccone, G., Liberati, A. M., ... Italian Multiple Myeloma Network, GIMEMA (2006). Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 367(9513), 825–831. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68338-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68338-4)
- Papazisis, G., & Siafis, S. (2019). The Added Value of Liquid Antipsychotics: The Case of Quetiapine. *Current clinical pharmacology*, 14(2), 101–107. <https://doi.org/10.2174/1574884713666181102145236>
- Petykó, Z. I., Inotai, A., Holtorf, A. P., Brixner, D., & Kaló, Z. (2020). Barriers and facilitators of exploiting the potential of value-added medicines. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 20(3), 229–236. <https://doi.org/10.1080/14737167.2020.1758558>
- Petykó, Z. I., Kaló, Z., Espin, J., Podrazilová, K., Tesař, T., Maniadakis, N., Fricke, F. U., & Inotai, A. (2021). Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 1 on methodology and findings. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*, 19(1), 57. <https://doi.org/10.1186/s12962-021-00311-6>
- Phelps, C. E., Lakdawalla, D. N., Basu, A., Drummond, M. F., Towse, A., & Danzon, P. M. (2018). Approaches to Aggregation and Decision Making-A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [5]. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 21(2), 146–154. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.010>
- Pontes, C., Fontanet, J. M., Vives, R., Sancho, A., Gómez-Valent, M., Ríos, J., Morros, R., Martinalbo, J., Posch, M., Koch, A., Roes, K., Oude Rengerink, K., Torrent-Farnell, J., & Torres, F. (2018). Evidence supporting regulatory-decision making on orphan medicinal products authorisation in Europe: methodological uncertainties. *Orphanet journal of rare diseases*, 13(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0926-z>

- Raftery, J., Clegg, A., Jones, J., Tan, S. C., & Lotery, A. (2007). Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *The British journal of ophthalmology*, 91(9), 1244–1246. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.116616>
- Rémuzat, C., & Toumi, M. (2016). Value added medicines: the need to establish one common terminology for repurposed medicines. *ISPOR 19th Annual European Congress*; 2016 Oct 29–Nov 02; Vienna, Austria; p. PHP139.
- Rieckert, A., Trampisch, U. S., Klaaßen-Mielke, R., Drewelow, E., Esmail, A., Johansson, T., Keller, S., Kunnamo, I., Löffler, C., Mäkinen, J., Piccoliori, G., Vögele, A., & Sönnichsen, A. (2018). Polypharmacy in older patients with chronic diseases: a cross-sectional analysis of factors associated with excessive polypharmacy. *BMC family practice*, 19(1), 113. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0795-5>
- Stegemann, S., Klebovich, I., Antal, I., Blume, H. H., Magyar, K., Németh, G., Paál, T. L., Stumptner, W., Thaler, G., Van de Putte, A., & Shah, V. P. (2011). Improved therapeutic entities derived from known generics as an unexplored source of innovative drug products. *European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences*, 44(4), 447–454. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2011.09.012>
- Talevi, A., & Bellera, C. L. (2020). Challenges and opportunities with drug repurposing: finding strategies to find alternative uses of therapeutics. *Expert opinion on drug discovery*, 15(4), 397–401. <https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1704729>
- TEVA (2024). *Teva Critical Medicines Health Check. Teva Europe 2024 Data Analysis*. Retrieved 2024 May 03 from https://www.tevapharm.com/globalassets/tevapharm-vision-files/critical-medicines-health-check-2024_website.pdf
- Toumi, M., & Rémuzat, C. (2016). Value added medicines: what value repurposed medicines might bring to society?. *Journal of market access & health policy*, 5(1), 1264717. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1264717>
- van der Palen, J., Cerveri, I., Roche, N., Singh, D., Plaza, V., Gonzalez, C., Patino, O., Scheepstra, I., Safioti, G., & Backer, V. (2020). DuoResp®Spiromax® adherence, satisfaction and ease of use: findings from a multi-country observational study in patients with asthma and COPD in Europe (SPRINT). *The Journal of asthma*:

- official journal of the Association for the Care of Asthma*, 57(10), 1110–1118.
<https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1634097>
- Vargesson N. (2015). Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth defects research. Part C, Embryo today: reviews*, 105(2), 140–156.
<https://doi.org/10.1002/bdrc.21096>
- Wimmer, B. C., Cross, A. J., Jekanovic, N., Wiese, M. D., George, J., Johnell, K., Diug, B., & Bell, J. S. (2017). Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(4), 747–753. <https://doi.org/10.1111/jgs.14682>
- Wouters, O. J., McKee, M., & Luyten, J. (2020). Estimated Research and Development Investment Needed to Bring a New Medicine to Market, 2009-2018. *JAMA*, 323(9), 844–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166>
- World Health Organization (WHO) (2023). Retrived May 13, 2024, from <https://www.who.int/news/item/26-07-2023-who-endorses-landmark-public-health-decisions-on-essential-medicines-for-multiple-sclerosis>
- Zemplényi, A., Tachkov, K., Balkanyi, L., Németh, B., Petykó, Z. I., Petrova, G., Czech, M., Dawoud, D., Goettsch, W., Gutierrez Ibarluzea, I., Hren, R., Knies, S., Lorenzovici, L., Maravic, Z., Piniazhko, O., Savova, A., Manova, M., Tesar, T., Zerovnik, S., & Kaló, Z. (2023). Recommendations to overcome barriers to the use of artificial intelligence-driven evidence in health technology assessment. *Frontiers in public health*, 11, 1088121. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1088121>

9.SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értékezéshez kapcsolódó publikációk:

Petykó, Z. I., Inotai, A., Holtorf, A. P., Brixner, D., & Kaló, Z. (2020). Barriers and facilitators of exploiting the potential of value-added medicines. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 20(3), 229–236. **IF: 2,217**

Petykó, Z. I., Kaló, Z., Espin, J., Podrazilová, K., Tesař, T., Maniadakis, N., Fricke, F. U., & Inotai, A. (2021). Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 1 on methodology and findings. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*, 19(1), 57. **IF: 2,803**

Kaló, Z., **Petykó, Z. I.,** Fricke, F. U., Maniadakis, N., Tesař, T., Podrazilová, K., Espin, J., & Inotai, A. (2021). Development of a core evaluation framework of value-added medicines: report 2 on pharmaceutical policy perspectives. *Cost effectiveness and resource allocation: C/E*, 19(1), 42. **IF: 2,803**

Az értekezéshez kapcsolódó publikációk, összes IF: 7,823

Az értekezés témájától független publikációk:

Jakab, I., Dimitrova, M., Houýez, F., Bereczky, T., Fövényes, M., Maravic, Z., Belina, I., Andricu, C., Tóth, K., Piniazhko, O., Hren, R., Gutierrez-Ibarluzea, I., Czech, M., Tesař, T., Niewada, M., Lorenzovici, L., Kamusheva, M., Manova, M., Savova, A., **Petykó, Z.I., ...** Kaló, Z. (2023). Recommendations for patient involvement in health technology assessment in Central and Eastern European countries. *Frontiers in public health*, 11, 1176200. **IF: 3,0**

Zemplényi, A., Tachkov, K., Balkanyi, L., Németh, B., **Petykó, Z. I.,** Petrova, G., Czech, M., Dawoud, D., Goettsch, W., Gutierrez Ibarluzea, I., Hren, R., Knies, S., Lorenzovici, L., Maravic, Z., Piniazhko, O., Savova, A., Manova, M., Tesař, T., Zerovnik, S., & Kaló, Z. (2023). Recommendations to overcome barriers to the use of artificial intelligence-driven evidence in health technology assessment. *Frontiers in public health*, 11, 1088121. **IF: 3,0**

- Németh, B., Kamusheva, M., Mitkova, Z., **Petykó, Z. I.**, Zemplényi, A., Dimitrova, M., Tachkov, K., Balkányi, L., Czech, M., Dawoud, D., Goettsch, W., Hren, R., Knies, S., Lorenzovici, L., Maravic, Z., Piniashko, O., Zerovnik, S., & Kaló, Z. (2023). Guidance on using real-world evidence from Western Europe in Central and Eastern European health policy decision making. *Journal of comparative effectiveness research*, 12(4), e220157. **IF: 1,9**
- Wennekes, M. D., Almási, T., Eilers, R., Mezei, F., **Petykó, Z. I.**, Timen, A., Vokó, Z., & VITAL Consortium (2024). Effectiveness of educational interventions for healthcare workers on vaccination dialogue with older adults: a systematic review. *Archives of public health*, 82(1), 34. **IF: 3,2**
- Zelei, T., Vokó, Z., Németh, B., **Petykó, Z.**, Banerjee, G., & Sikirica, V. (2024). Survival of propionic acidemia patients with liver transplant. *Molecular genetics and metabolism reports*, 40, 101093. **IF: 1,8**
- Elvidge, J., Hawksworth, C., Avşar, T. S., Zemplenyi, A., Chalkidou, A., Petrou, S., **Petykó, Z.**, Srivastava, D., Chandra, G., Delaye, J., Denniston, A., Gomes, M., Kniea, S., Nousios, P., Siirtola, P., Wang, J., Dawoud, D. (2024). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards for Interventions that Use Artificial Intelligence (CHEERS-AI). *Value in Health*, (article in press) **IF: 4,9**
- Inotai, A., Kaló, Z., **Petykó, Z.**, Gyöngyösi, K., O’Keeffe, D.T., Czech, M., Ágh, T. (2024) Facilitators and Barriers of Incremental Innovation by Fixed Dose Combinations. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 11, 186. (article in press) **IF: 2,4**
- Tachkov, K., Somolinos-Simón, F., Tapia-Galisteo, J., Hernando, M. E., García-Sáez, G., Dimitrova, M., Kamusheva, M., Zornitsa, M., **Petykó, Z.**, Németh, B., Kaló, Z., Tesar, T., Paveliu, MS., Piniashko, O., Lipska, I., Turcu-Stiolica, A., Savova, M., Manova, M., Hren, R., Došenović Bonča, P., Knies, S., Stanak, M., Doležal, T., Vitezic, D., Petrova, G. (2024) Transferability of new methods for health technology assessment in the field of diabetes between early and late adopters’ countries. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 38(1). **IF: 1,5**
- Az értekezéshez témájától független publikációk, összes IF: 21,7**

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Kiemelt köszönet illeti témavezetőmet, **Kaló Zoltán** professzor urat, aki nem csak bevezetett az egészség-gazdaságtan és egészségpolitika világába, hanem szakmai és emberi tanácsaival minden helyzetben és időben rendelkezésemre állva, mentorként kísért az úton. Egy olyan megközelítésben mutatta be nekem ezt a szakterületet, amely az objektív szakmai tartalmakat és a társadalompolitikai értékrend elveit harmonikusan ötvözi és mindig az *embert* helyezi fókuszba. A tőle tanult szakmai, és életleckék örökérvényűek számomra.

Köszönöm **Inotai András** docens úrnak, hogy megnyerő oktatóként felkeltette bennem az érdeklődést az egészségpolitika és gyógyszerpolitika iránt, majd témavezetőként őszinte, de mindig építőjellegű tanácsaival és töretlen biztatásával formálta a doktori kutatásomat és értekezésemet. Pozitív visszajelzései átsegítettek a nehezebb időszakokon. Mindkét témavezetőmnek hálás vagyok, hogy doktori kutatásom alatt nem csak kutathattam a szeretett szakterületemen, hanem az Egészségügyi Technológiaértékelő és Elemzési Központ (ETEK) kurzusaiban oktatóként is kipróbálhattam magam, mely tapasztalatok által még inkább elmélyíthettem tudásomat.

Köszöneti illeti még **Almási Tímeát** és **Jakab Ivettet**, akik egykori kollegáimként, azóta pedig közeli barátaimként támogattak, hol szakmai, hol emberi minőségben. Szeretetteljes nyitottságuk és emberi közelségük nélkül ez a munka nem születhetett volna meg.

Hálásan köszönöm még a Syreon Kutató Intézetben és az ETEK-ben dolgozó kollegáimnak (kiemelten **Hosszú Dalmának**, **Erdősi Dalmának**, **Ádám Ildikónak**, **Vokó Zoltánnak** és **Csanádi Marcellnek**) a sok közös gondolkodást, amelyek a doktori kutatásomat nagyban előre mozdították.

Köszönöm **Fekete Éminek**, hogy éveken át türelmesen és kitartóan támogatott a szakmai és emberi önismereti utamon.

Tiszta szívvel köszönöm **Dancsa Eszternek** azt a kitartó szeretetet, vidámságot és állandó gondoskodást, amivel a dolgozó kutatói mindennapokat széppé varázsolja számomra.

11. FÜGGELÉK

1. számú melléklet: Visszajelző űrlap

Feedback Report Sheet

Evaluation framework for value-added medicines (VAMs)

- potential domains –

Please provide feedback on the presented evaluation framework using tracked changes and comments, regarding the

- *structure*
- *phrasing/nomenclature*
- *definition*
- *value propositions* of individual value domains as listed below.
- *evidence generation*
- *applicability*
- *manuscript/co-authorship*

Please record any additional questions or comments regarding each section in the text boxes.

Structure (clusters and individual domains)

Reducing unmet medical need

1. Extending treatment options in new indication (incl. rare disease)
2. Individual needs/special needs of patient subpopulation

Health gain (measured by health care professionals)

3. Efficacy/Effectiveness
4. Patient safety

Patient centricity (reported directly or indirectly by patients)

5. Patient experience
6. Adherence/Persistence
7. Quality of life

Burden on households

8. Patient's financial burden
9. Caregiver burden (financial and health)

Optimization of healthcare resources

10. Health care costs or efficiency
11. Burden on health care professionals (HCPs)
12. Technological improvement contributing to sustainability of health systems

Please comment or approve the **structure of the evaluation framework** in the text box:
Click or tap here to enter text.

Details

1. Extending treatment options in new indication (incl. rare disease)

Definition: VAM reduces the unmet medical need for patients in a new indication.

Published value propositions:

- extending treatment options in new indication or patient population
- provides greater choice to doctors
- limit off-label use of medicines
- provide new treatment option with orphan designation (drug previously used in a common disease)

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

2. Individual needs/special needs of patient subpopulation

Definition: VAM reduces the unmet medical need in patients with special needs in the original indication (e.g. treatment resistant patients, vulnerable patients, etc.).

Published value propositions:

- individualization of treatment options
- provides greater personalization
- increased number of available dosing options
- encourage children's compliance
- pediatric formulation available
- tailor therapies to specific patient populations
- new treatment option for drug resistant patients
- expanding access of vulnerable patient groups
- equity in access living in rural areas

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

3. Efficacy/Effectiveness

Definition: VAM improves the clinical outcomes of a pharmaceutical treatment (e.g. extending survival, stabilizing disease, improving treatment response, etc.) in trial and real-world settings.

Published value propositions:

- improved efficacy
- increased OS/PFS
- fewer exacerbations
- reduced use of rescue medicine
- superior efficacy
- improved cure-rate
- reduction in therapeutic escalation
- delay disease progression
- shortened therapy response induction
- decreased mortality
- decreased resistance

- reducing relapse event
- improved remission
- stabilizing disease
- better recurrence rate
- prophylactic effect
- improved overall response rate
- improved treatment response
- improved intermediate, clinical outcomes
- synergistic effect
- better on-site dose, with dose increase
- improved topical efficacy
- therapeutic dose-monitoring to avoid suboptimal dosing
- improved effectiveness/ real world outcomes
- public health impact (herd immunity)

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

4. Patient safety

Definition: VAM improves the safety and/or tolerability of the pharmaceutical treatment.

Published value propositions:

- reduced side-effects
- reduction in drug related problems
- improved safety
- improved tolerability
- eliminating unwanted effects
- less contamination of the device
- increased selectivity
- less systemic side-effect
- limit off-label use of adult medicines in pediatric patients
- optimal formulation for patients requiring higher doses
- better on-site dose, with dose reduction
- therapeutic dose-monitoring to avoid toxicity

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

5. Patient experience

Definition: VAM improves the patient's satisfaction, acceptance, convenience with the pharmaceutical therapy.

Published value propositions:

- improved patient experience
- convenient dosing
- medicine suitable for home/self-administration
- medicine + device provides additional information to the patient
- reduction in drug related problems

- improved health literacy
- improved patient participation/engagement
- greater ease of use
- convenient administration schedule
- improved patient acceptance
- simplified dosing
- easier to take
- greater patient satisfaction
- reduced pill burden
- confirming dose intake
- more convenient treatment administration
- feeling secured and supported
- improved taste
- shorter administration time
- easier to remember to take
- painless and comfortable application
- medicine can be used in outpatient setting
- faster symptom relief
- reduced uncertainty for the patient
- improved patient preference

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

6. Adherence/Persistence

Definition: VAM improves the adherence and/or persistence of patients with the prescription guidelines (including duration, timing, dosage and frequency of medication use).

Published value propositions:

- improved compliance
- increased adherence
- avoid intake errors
- reduce medication errors
- enhance persistence
- minimize communication disruptions
- sustained drug release with longer treatment effect

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

7. Quality of life

Definition: VAM improves the health-related quality of life reported by patients.

Published value propositions:

- improved quality of life
- improved ability to perform routine activities (e.g. exercise, sleeping, etc.)
- improvement of well-being and symptoms
- return to previous living conditions
- reduced symptom burden
- improved functionality
- less pain
- greater mobility
- better mental state
- symptom relief

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

8. Patient's financial burden

Definition: VAM improves productivity of patients and/or reduces health and non-health care resource use (such as travel time) covered by patients.

Published value propositions:

- reduced travel time
- reduced number of missed days at work
- reduced out of pocket cost of treatment
- become productive earlier
- enhance work productivity
- shorter self-administration time
- decreased treatment burden for the patient

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

9. Caregiver burden (financial and health)

Definition: VAM improves the quality of life of family caregivers and/or reduces the financial or non-financial burden on households.

Published value propositions:

- reduced care burden
- require less additional care
- decreased treatment burden for caregiver
- less associated cost of care
- less patient supervision required

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

10. Health care costs or efficiency

Definition: VAM reduces the utilization of health care cost and/or resources.

Published value propositions:

- save resources
- reduced hospitalization rates
- reduced cost of treatment
- improved efficiency of HCP resources
- reduction in health care use
- reduction in budget impact
- improve rational use of medicines
- reduce drug wastage
- provide intermediate step before switching to costly products (reimbursement)
- enhancing health care system efficiency
- contributing to the sustainability of health care system
- positive impact on current health care organizations
- positive impact on patient pathway
- reduced cost of treatment administration
- decreased treatment burden
- non-drug costs
- health care cost
- less associated cost of care
- societal level savings from avoided disability

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

11. Burden on health care professionals (HCPs)

Definition: VAM reduces the workload on HCPs and/or reduces the safety risks on HCPs carried by pharmaceutical therapies.

Published value propositions:

- safer administration (for HCPs)
- save preparation time
- simplify medicine handling
- reduce needle injuries
- improvement of health care provider efficiency
- ease of use for HCPs
- less patient supervision required

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:
Click or tap here to enter text.

12. Technological improvement contributing to sustainability of health systems

Definition: VAM improves the stability and/or shelf life of pharmaceuticals through technological improvement.

Published value propositions:

- improved product stability
- medicine usable in a wide range of climates
- medicine does not require special storage conditions
- improved shelf life

Please comment or approve the **value domain** (phrasing, definition, value propositions) in the text box:

Click or tap here to enter text.

Evidence generation

Please provide any comments on the **evidence generation section of the presentation** in the text box:

Click or tap here to enter text.

Applicability

Please provide any comments on the **applicability (deliberative decision-making, augmented cost-effectiveness framework, MCDA) section of the presentation** in the text box: Click or tap here to enter text.

Manuscript

Please highlight key-points that we should address in the manuscript:

Please comment on the **introduction** section of the manuscript in the text box:

Click or tap here to enter text.

Please comment on the **methods** section of the manuscript in the text box:

Click or tap here to enter text.

Please comment on the **results** section of the manuscript in the text box:

Click or tap here to enter text.

Please comment on the **conclusion/discussion** section of the manuscript in the text box:

Click or tap here to enter text.

Do you recommend presenting the findings through one or two separate manuscript(s)?

Are you interested in co-authoring the manuscript presenting the evaluation framework?

2. számú melléklet: Interjú-vezérfonal

Value-added (repurposed) medicines – Barriers and policy interventions

Interview guide

In scope: value-added medicines based on established (off-patent) active product ingredients after regulatory decisions.

Out of scope: repurposed originator medicines before patent expiry ('evergreening').

Topic 1. Defining value-added medicines (VAMs)/repurposed medicines and differentiating them from originator and off-patent medicines (Please refer to example cases of value added/repurposed medicines in the Appendix)

- Do you have a regulatory or policy framework for repurposed/value-added medicines in your country that defines value-added/repurposed medicines?

[If yes, please provide a definition with a reference (preferably in English)]

- In which policy areas are value-added/repurposed medicines differentiated from off-patent medicines? (i.e., pricing regulation, reimbursement decisions, tendering rules, pharmacy level substitution etc.)

[please list relevant policy areas]

- If a medicine is acknowledged as repurposed/value added by a relevant public body, can an exemption from off-patent policy rules be granted **without further scientific evidence on the differential value by the manufacturer** (see section A), or should the **manufacturer provide scientific evidence/guarantee on the differential value** first (see section B)?

Section A. Defined and differentiated by the innovation model (i.e., repositioning, reformulation, or combination of off-patent medicines):

- Which of the incremental innovation models (listed below) fall into the special regulatory, pricing, reimbursement or procurement mechanism (e.g., exclusion from pharmacy level substitution, internal price referencing, lowest-price-wins tender rule) **without further scientific evidence on the differential value provided by the manufacturer?**

[1] Repositioning **off-patent** medicines to

- A) new indications or
- B) target patient groups (e.g., pediatrics)

[2] Reformulation of **off-patent** medicines

[3] A) Combination of **off-patent** medicines

- B) Combination of off-patent medicine with **diagnostics** (e.g. personalized medicine with molecular diagnostics)
- C) Combination of off-patent medicine with **medical devices** (e.g. asthma drugs with inhalers)

D) Combination of off-patent medicine with **digital health solutions** (e.g. adherence enhancing mobile apps, smart medicines)

[4] #1 and #2

[5] #1 and #3

[6] #2 and #3

[7] All (#1-#3)

[Please provide your choice(s) and justification below]

	Type of incremental innovation / repurposing model	Mark your choice(s) [X]	Justification/comment
1	#1 Repositioning off-patent medicines to 1A) new indications or 1B) target patient groups (e.g. pediatrics)		
2	#2 Reformulation of off-patent medicines		
3	#3A) Combination of off-patent medicines #3B) Combination of off-patent medicine with diagnostics #3C) Combination of off-patent medicine with medical devices #3D) Combination of off-patent medicine with digital health solutions		
4	#1 and #2		
5	#1 and #3		
6	#2 and #3		
7	All (#1-#3)		

Section B. Defined and differentiated through the **incremental/differential value**:

- Which type of differential value of incremental innovation (listed below) is acknowledged by special regulatory, pricing, reimbursement, national procurement or institutional procurement mechanisms (e.g., exclusion from pharmacy level substitution, internal price referencing, lowest-price-wins tender rule) in your country?

[Please rate value elements of the table below in the right columns per the perceived relevance (from 0 to 3*) of each value domains in your country (currently and in the near future, for national level and institutional (i.e. hospital) level decision-making).

*(3 - high relevance; 2 – medium relevance; 1 – low relevance; 0 – negligible relevance; NA – not applicable in my country/institute – this is to be excluded from the framework adaptation – please justify)

Feel free to add additional domains if you feel something has not been captured].

Cluster name	ID	Domain name	Definition	Currently relevant*	Potentially relevant in the future*	Currently relevant*	Potentially relevant in the future*	Instead of prior scientific evidence, is coverage with evidence development or outcome guarantee also acceptable?
				national level		institutional (hospital) level		
Unmet medical need	1	Extending treatment options in new indication with unmet medical need	Reduction of the unmet medical need for patients in a new indication due to additional therapeutical value					
	2	Individual needs/special needs of patient (sub)population	Reduction of the unmet medical need in patients with special needs in the original indication (e.g., treatment resistant patients, vulnerable patients, etc.).					
Health gain (measured by health care professionals)	3	Efficacy/Effectiveness	Improved clinical outcomes of a pharmaceutical treatment (e.g., extending survival, stabilizing disease, improving treatment response, etc.) in trial and real-world settings.					
	4	Patient safety and tolerability	Improved safety and/or tolerability of the pharmaceutical treatment.					
	5	Patient experience related to the therapy	Improved patient's satisfaction, acceptance, convenience with the pharmaceutical therapy.					

Cluster name	ID	Domain name	Definition	Currently relevant*	Potentially relevant in the future*	Currently relevant*	Potentially relevant in the future*	Instead of prior scientific evidence, is coverage with evidence development or outcome guaranteed also acceptable?
				national level		institutional (hospital) level		
Patient Reported Outcomes	6	Adherence and Persistence	Improved adherence and/or persistence of patients with the prescription guidelines (including duration, timing, dosage and frequency of medication use).					
	7	Quality of life	Improved health-related quality of life reported by patients.					
Burden on households	8	Patient's economic burden	Improved productivity of patients and/or reduced health and non-health care resource use (such as travel time) covered by patients.					
	9	Economic and health burden on informal caregiver	Improved quality of life of family caregivers and/or reduced financial or non-financial burden on households.					
Burden on health care system	10	Health care resource utilization, costs or efficiency	Reduced utilization of health care cost and/or resources.					
	11	Technological improvement with logistical considerations	Improved stability and/or shelf life of pharmaceuticals through technological improvement.					

*(3 - high relevance; 2 – medium relevance; 1 – low relevance; 0 – negligible relevance; NA – not applicable in my country/institute – this is to be excluded from the framework adaptation – please justify)

Topic 2. Barriers of VAM differentiation and policy interventions

Please have a look at the table below identifying potential policy barriers related to differentiating VAMs from

1) other off-patent pharmaceuticals,

2) patented originator pharmaceuticals.

- What are the **main barriers** that hinder patients from benefiting from VAMs in your country?
- What are the **possible intervention** points where barriers may be overcome? Which **incentives** might be introduced at which stages?

Regulatory	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
Pharmacy level substitution is applied for value-added medicines					
Any other (if yes, please specify):					
HTA – National	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
Clinical trial evidence is expected to justify the incremental clinical value of VAMs					
The widely used type of economic evaluation for off-patent pharmaceuticals is CMA, which cannot capture the differential value of VAMs with the same active product ingredient					

VAMs are managed equally with originator medicines (e.g., full economic evaluation is needed, managed entry agreements are expected)					
Only real-world evidence can prove the superiority of VAMs (e.g., improved adherence), however, real-world evidence generation is difficult ex ante					
It is hard to translate the differential value (expressed through surrogate outcomes) to hard health economic endpoints (e.g., QALY gain, cost savings, improved adherence).					
Any other (if yes, please specify):					
HTA – Institutional (hospital level)	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
The hospital-based/mini HTA framework (e.g. scorecard) does not differentiate VAMs from other medicines with the same active product ingredient)					
Any other (if yes, please specify):					
Price setting	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		

General internal price referencing rules are applied for VAMs (resulting in increased out-of-pocket payments for VAM users)					
General off-patent price revision rules are applied for VAMs					
Rules for exclusion of medicines from the internal price referencing system are not transparent and predictable					
Rules for exclusion of medicines from price revision are not transparent and predictable					
Rules for acknowledgement of the fair price premium of VAMs are not transparent and predictable					
Any other (if yes, please specify):					
Reimbursement	Please mark [X] if barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g. If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
VAMs with price premiums can be delisted from reimbursement (resulting in significant out-of-pocket payments for VAM users)					
Exclusion of VAMs from delisting for a certain period is not based on transparent and predictable rules					
Any other (if yes, please specify):					

National-level formulary listing (i.e., therapeutic guidelines / financial protocols)	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
There is no room for the preferred positioning of VAMs in therapeutic guidelines/financing protocols					
Any other (if yes, please specify):					
Institutional formulary listing (i.e., only these medicines can be procured by hospital pharmacy)	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
There is no room for the preferred positioning of VAMs in the institutional formulary listing					
Any other (if yes, please specify):					

Purchasing — National tender	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
Lowest-price-wins pharmaceutical tenders (in the off-patent sector) prevent VAMs (with price premium) to win a tender					
Hard to add new criteria to multiple criteria tenders.					
Any other (if yes, please specify):					
Purchasing - Institutional	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
Lowest-price-wins pharmaceutical tenders (in the off-patent sector) prevent VAMs with price premium to win a tender					
Hard to add new criteria to multiple criteria tenders					
Prospective payment for hospitals is calculated based on the lowest price off patent medicine with the same API (no extra payment for using VAM with additional value)					
Any other (if yes, please specify):					

Purchasing – Individual patient	Please mark [X] if a barrier exists in your country related to VAMs			Please comment (e.g., If there is no barrier, what are the current good practices in your country?)	Can you recommend any policy interventions to overcome the barrier?
Barrier	No barrier	Minor barrier	Major barrier		
In case of using internal price referencing, patients might not be informed of the incremental value of VAMs (e.g., due to financial incentives of pharmacists)					
Any other (if yes, please specify):					

3. számú melléklet

12. táblázat – Az irodalomkutatás során gyűjtött értéknövelő tényezők az értékelési keretrendszer egyes kritériumaiban

Értékelési kritérium neve	Példák az irodalomban talált értéknövelő tényezőkre (eredeti nyelven)
A kezelési lehetőségek bővítése egy új indikációban	- provides greater choice to doctors - limit off-label use of medicines - provide new treatment option with orphan designation (medicine previously used in a common disease)
Indikáción belül egy beteg alcsoport egyéni, speciális szükségletei	- provides greater personalization - increased number of available dosing options - tailor therapies to specific patient populations - new treatment option for drug-resistant patients
Hatásosság/Eredményesség	- increased OS/PFS - fewer exacerbations - decreased mortality - delay disease progression - reducing relapse events
Betegbiztonság és tolerálhatóság	- improved tolerability - less side-effects - therapeutic dose-monitoring to avoid toxicity - better on-site dose, with dose reduction
Terápiával kapcsolatos betegtapasztalatok	- greater ease of use - reduced pill burden - improved taste - painless and comfortable application
Terápiahűség (adherencia és perzisztencia)	- improved compliance - reduce medication errors - sustained drug release with longer treatment effect - enhanced persistence
Életminőség	- improvement of well-being and symptoms - improved functionality - greater mobility - better mental state - less pain
Beteg anyagi terhei	- shorter self-administration time - reduced the number of missed days at work - enhanced work productivity
Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei	- decreased treatment burden for caregiver - less associated out-of-pocket cost of care - less patient supervision is required
Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága	- less associated cost for the healthcare system - positive impact on patient pathway - reduce drug wastage
Logisztika és gyakorlati felhasználás	- improved product stability - medicine does not require special storage conditions - improved shelf life

(Forrás: Saját készítés)

4. számú melléklet

13. táblázat – Példaesetek és a hozzájuk kapcsolódó többletérték a keretrendszer egyes értékelési kritériumaiban

Példa	Hatóanyag(ok)	A kezelési lehetőségek bővítése egy új indikációban	Indikáción belül egy beteg alcsoport speciális szükségletei	Hatásosság/Eredményesség	Betegbiztonság és tolerálhatóság	Terápiával kapcsolatos betegtapasztalatok	Terápiahűség	Életminőség	Beteg anyagi terhei	Beteg nem-hivatásos gondozójának egészségügyi és anyagi terhei	Egészségügyi rendszer erőforrás felhasználása és hatékonysága	Logisztika és gyakorlati felhasználás
Újrapozícionált gyógyszer	<i>guanfacin</i>	✓				✓	✓					
Reformulált gyógyszer	<i>paklitaxel</i>			✓					✓		✓	
Fix-dózisú kombináció (2 orálisan szedhető hatóanyag)	<i>oxikodon</i> + <i>naloxon</i>				✓	✓	✓				✓	
Kombináció (új inhalátorral)	<i>budezonid</i> + <i>formoterol</i> + <i>eszköz</i>		✓			✓	✓			✓		

✓ A pipák jelzik azokat az értékelési kritériumokat, amelyekben a példa gyógyszerek hozzáadott értékkel bírhatnak
(Forrás: Saját készítés)

5. számú melléklet: Az újrapozicionált gyógyszerekre vonatkozó EU-s jogszabályok tervezete

Irányelv 84. cikk (Európai Parlament és a Tanács (2023b))

Az újrapozicionált gyógyszerekre vonatkozó adatvédelem

- (1) Az Unióban korábban nem engedélyezett új terápiás javallat tekintetében **négyéves szabályozási adatvédelmi időszakot** kell biztosítani adott gyógyszer számára, feltéve, hogy:
 - a) a terápiás javallattal kapcsolatban megfelelő, nem klinikai vizsgálatokat vagy klinikai kutatást végeztek, amelyek igazolják, hogy a terápiás javallat **jelentős klinikai előnnyel jár**; és
 - b) a gyógyszert a 9–12. cikknek megfelelően engedélyezték, és korábban nem részesült adatvédelemben, vagy 25 év telt el az érintett gyógyszer forgalombahozatali engedélyének első alkalommal történő megadása óta.
- (2) Az (1) bekezdésben említett adatvédelmi időszak egy adott gyógyszer esetében csak egyszer biztosítható.
- (3) Az (1) bekezdésben említett adatvédelmi időszak alatt a forgalombahozatali engedélyben fel kell tüntetni, hogy a gyógyszer olyan meglévő, az Unióban engedélyezett gyógyszer, amelyet további terápiás javallatra engedélyeztek.

Rendelet 48. cikk (Európai Parlament és a Tanács (2023a))

Tudományos szakvélemény a nonprofit jogalanyok által az engedélyezett gyógyszerek újrapozicionálása céljából benyújtott adatokról

- (1) Egy gazdasági tevékenységet nem folytató jogalany (a továbbiakban: **nonprofit jogalany**) az Ügynökségnek vagy a tagállam illetékes hatóságának **érdemi, nem klinikai vagy klinikai bizonyítékokat nyújthat be egy olyan új terápiás javallatra vonatkozóan, amely várhatóan kielégítetlen egészségügyi szükségletet elégít ki.**
 Az Ügynökség – valamely tagállam vagy a Bizottság kérésére, illetve saját kezdeményezésére és az összes rendelkezésre álló bizonyíték alapján – **tudományos értékelést készíthet egy új, kielégítetlen egészségügyi szükségletre irányuló terápiás javallatú gyógyszer alkalmazásának előny-kockázat viszonyáról.**
 Az Ügynökség véleményét nyilvánosan hozzáférhetővé kell tenni, és arról tájékoztatni kell a tagállamok illetékes hatóságait.
- (2) Kedvező vélemény esetén **az érintett gyógyszerekre vonatkozó forgalombahozatali engedélyek jogosultjai módosítást nyújtanak be a kísérőiratoknak az új terápiás javallat tekintetében történő aktualizálása céljából.**
- (3) A [felülvizsgált 2001/83/EK irányelv] 81. cikke (2) bekezdésének c) pontja az e cikk szerinti módosításokra nem alkalmazandó.

NYILATKOZAT EREDETISÉGRŐL ÉS SZERZŐI JOGRÓL

a PhD disszertáció elkészítésére vonatkozó szabályok betartásáról

Alulírott **Dr. Petykó Zsuzsanna Ida** jelen nyilatkozat aláírásával kijelentem, hogy a **Értékelési keretrendszer fejlesztés az értéknövelt (value-added) gyógyszerek technológiaértékelésének és közfinanszírozásba vételének elősegítésére** című PhD értekezésem önálló munkám, a dolgozat készítése során betartottam a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI tv. vonatkozó rendelkezéseit, a már megjelent vagy közlés alatt álló közlemény(ek)ből felhasznált ábra/szöveg nem sérti a kiadó vagy más jogi vagy természetes személy jogait.

Jelen nyilatkozat aláírásával tudomásul veszem, hogy amennyiben igazolható, hogy a dolgozatban nem saját eredményeimet használtam fel vagy a dolgozattal kapcsolatban szerzői jog megsértése merül fel, a Semmelweis Egyetem megtagadja PhD dolgozatom befogadását, velem szemben fegyelmi eljárást indít, illetve visszavonja a már odaítélt PhD fokozatot.

A dolgozat befogadásának megtagadása és a fegyelmi eljárás indítása nem érinti a szerzői jogsértés miatti egyéb (polgári jogi, szabálysértési jogi, büntetőjogi) jogkövetkezményeket.

Tudomásul veszem, hogy a PhD értekezés nyilvánosan elérhető formában feltöltésre kerül az Országos Doktori Tanács honlapjára.

Budapest, 2024.06.24.

aláírás