

Gyógyszerek terjedésének vizsgálata Cox-regresszióval*

Keresztúri Judit Lilla,

a Budapesti Corvinus Egyetem
tudományos segédmunkatársa

E-mail: lilla.kereszturi@uni-corvinus.hu

Lublóy Ágnes,

a Budapesti Corvinus Egyetem
docense

E-mail: agnes.lubloy@uni-corvinus.hu

Benedek Gábor,

a szingapúri Thesys SEA Ltd.
üzletfejlesztési igazgatója és a
Budapesti Corvinus Egyetem
adjunktusa

E-mail: gabor.benedek@thesys.com

A szerzők célja azon tényezők azonosítása, amelyek szignifikánsan befolyásolják új, innovatívnak számító készítmények terjedési folyamatát. A gyógyszercegek számára a terjedési folyamat ismerete a marketing-költségvetés célirányos elköltése miatt fontos. Ezen túl, a tényezők ismerete költséghatékonyabb egészségügyi gazdálkodást és pontosabb gyógyszerhasználati előrejelzést tehet lehetővé, valamint segíthet a terjedési folyamat felgyorsításában is. Tanulmányukban a két legsikeresebb orális antidiabetikum terjedési folyamatát veszik górcső alá. A túlélési analízis eszköztárába tartozó semi-paraméteres modellek az új gyógyszerek elfogadásáig eltelt időtartamra ható tényezők szakszerű vizsgálatát teszik lehetővé, amelyek közül választásunk Cox regressziós modelljére esett. A Cox-modellt alkalmazva mind az *Eucreas*, mind a *Janumet* gyógyszerek esetében négy olyan változót azonosítottak, amelyek szignifikánsan befolyásolták az új gyógyszer felírásának az esélyét. Mindkét készítmény esetében szignifikáns változónak bizonyult a felírt gyógyszer márkák száma, illetve az inzulinos kezelésben részesülő betegek aránya. A kapott összefüggések javarészt összhangban vannak a hasonló nemzetközi kutatások eredményeivel.

TÁRGYSZÓ:

Cox-modell.

Gyógyszerterjedési folyamat.

* A szerzők közötti munkamegosztás a következő módon történt: *Benedek Gábor* szolgáltatta a cikk alapját jelentő ötletet, tisztította az adatokat, valamint kritikai szemmel átolvasta a kéziratot. *Keresztúri Judit Lilla* végezte a Cox-modellhez kapcsolódó számításokat, értelmezte a kapott eredményeket, valamint fogalmazta a cikk szövegét. *Lublóy Ágnes* kidolgozta a cikk alapját nyújtó koncepciót, tisztította és transzformálta az adatokat, valamint fogalmazta a cikk szövegét. *Lublóy Ágnes* részéről a kutatást két éves poszt-doktori ösztöndíj formájában az AXA Research Fund támogatta. A kutatás során felhasznált jövedelmi adatokat a GeoX Kft. (<http://www.geoindex.hu/>) térítésmentesen bocsátotta rendelkezésünkre, amelyért köszönettel tartozunk *Prajczer Tamásnak* és *Géczy Juditnak*.

A gyógyszercegek legújabb, innovatív készítményeinek elterjesztése nem egy piaci szereplő számára fontos. Az új gyógyszer révén az orvosok számos esetben a betegek állapotának gyorsabb stabilizálásával, illetve akár tünetmentessé tételével tudnak gyógyítani. A betegek az új hatóanyagokból készített gyógyszerek segítségével magasabb életszínvonalon élhetnek az esetleges krónikus betegségükkel együtt. Az államnak fontos, hogy a munkaerőpiac szereplői munkavégzésre képes emberek legyenek. A gyógyszercegeknek pedig a realizált profitjuk révén lehetőségük van kutatásra és fejlesztésre, valamint növekedésre.

A gyógyszerek elterjedését meghatározó tényezők ismerete több szempontból is kiemelkedő fontosságú. Egyrészt, ha egy gyógyszerceg egy új gyógyszert szeretne a piacra bevezetni, akkor a tényezők ismerete elősegíti a marketing költségvetését célirányos elköltését, annak megállapítását, hová kell helyezni a hangsúlyt, hogy a szakorvosok minél hamarabb alkalmazzák a szóban forgó készítményt. Másrészt, a tényezők ismeretének birtokában a terjedés folyamata felgyorsítható. Ugyan a gyógyszergyártó cégek gyakorta jelennek meg valamely új gyógyszerrel, és mindent megtesznek ezeknek gyors bevezetése érdekében, a készítmények orvosi gyakorlatba való bevezetése mégis sokszor elhúzódik (*Berwick [2003]*). Amennyiben egy újonnan kifejlesztett gyógyszer olyan terápiát tesz lehetővé, amelyre eddig igény ugyan volt, de kínálat nem, akkor a gyógyszer gyors bevezetéséből mind az orvostudomány, mind a társadalom profitálhat. Harmadrészt, a tényezők ismerete költséghatékonyabb egészségügyi gazdálkodást tehet lehetővé: két azonos hatásossággal bíró készítmény közül annak terjedését kell elősegíteni, amelyik olcsóbb, illetve a drágább készítményeket csak jelentős terápiás javulás esetén szabad terjeszteni. Negyedrészt, a tényezők függvényében pontosabban előre jelezhetővé válik a gyógyszerhasználat. A gyógyszerhasználat előrejelzése nemcsak a gyógyszergyártó cégek, hanem a gyógyszerkassza tervezői számára is fontos. Végezetül, a tényezők ismerete fontos lehet a szakmai célú, tudományos reklámanyagok megtervezésénél és az orvos-továbbképzések lefolytatásánál. A korai és a késői elfogadó orvoscsoportok eltérő megközelítést igényelnek, azok egymástól való megkülönböztetésének idő- és pénzértéke is van. Az egészségpolitikusoknak a korai elfogadó, sokat felíró orvosokra érdemes elsősorban figyelniük (*Groves et al. [2010]*); azokra, akik vélhetően a legerősebb csoportnyomást váltják ki. Mind a tudományos ismertető anyagoknak, mind a továbbképzéseknek azt kellene eredményezniük, hogy az orvosok a lehető leghatékonyabb, és legkevésbé drága készítményeket írják fel.

Tanulmányunk célja azon tényezők feltárása, amelyek szignifikánsan befolyásolták két innovatív, eddig nem létező ATC-kódon nyilvántartott készítmény felírásának

esélyét.¹ A nemzetközi trendekkel összhangban a cukorbetegségben szenvedő betegek száma Magyarországon is folyamatosan növekszik, és a nagy piaci potenciál miatt a gyógyszergyártó cégek a közelmúltban számos új készítményt fejlesztettek ki. A magyar piacra 2008 és 2011 áprilisa között tizenegy új, a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére alkalmas gyógyszert vezettek be támogatott formában. A gyógyszerek támogatott formában való bevezetésével az Országos Egészségügyi Pénztár (OEP) nemcsak a gyógyszer hatásosságát ismeri el, hanem annak társadalmi fontosságát is. A tizenegy új antidiabetikum közül tanulmányunk elsősorban a két legsikeresebb készítménnyel foglalkozik. A metformin és vildagliptin hatóanyagokból álló Eucrast a Novartis 2008 novemberében vezette be a magyar piacra, és bevezetését követően röviddel piacvezetővé vált és pozícióját azóta is tartja. A metformin és sitagliptin hatóanyagú Janumet készítménnyel a Merck Sharp & Dohme cég pár hónappal később, 2009 februárjában jelent meg a piacon, és jelenleg a második helyet foglalja el az értékesítési rangsorban.

Egy innovatív készítmény felírásánál a szakorvosnak két dolgot kell mérlegelnie: felírhatja a gyógyszert korán, amikor a gyógyszer lehetséges mellékhatásai még kevésbé ismertek, vagy kitolhatja a gyógyszerfelírást későbbre, és ekkor ugyan a gyógyszer mellékhatásairól már több információval rendelkezik, de a beteg ez idő alatt elesik az új készítmény biztosította potenciális előnyöktől. Egy gyógyszer elfogadásának folyamata meglehetősen összetett, és noha minden orvos az adott beteg egészségi állapotát véve figyelembe dönt az elfogadásról, mégis úgy tűnik, hogy néhány orvos inkább hajlandó az innovatív készítményeket korábban felírni, mint a többiek.

A gyógyszerek terjedését számos tényező befolyásolhatja mikro-, mezo- és makroszinten (erről részletesen lásd *Lublós* [2014] szisztematikus szakirodalom-összefoglalóját). A mikroszintű tényezők a szakorvosok szociodemográfiai adatait, orvosképzéssel kapcsolatos karakterisztikáit, illetve receptfelírási szokásait, a mezoszintű tényezők a gyógyszergyártó cégek célzott marketingtevékenységét, az orvosok közötti társadalmikapcsolat-hálót, a munkahely/szakrendelés jellemzőit, illetve a gyógyszerek és a betegek sajátosságait foglalják magukban. A makroszintű tényezők a szabályozó hatóságok, például az OEP intézkedéseit ölelik fel. Tanulmányunkban a mikroszintű tényezőket, illetve a mezoszintű tényezők közül a munkahely és a szakrendelés jellemzőit, valamint a betegportfólió sajátosságait helyezük a középpontba.

A gyógyszerterjedést meghatározó tényezők elemzésére a túlélési analízis a legmegfelelőbb statisztika eljárás, amely lehetővé teszi egy adott esemény bekövetkezé-

¹ Az ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) betűszó a WHO által ellenőrzött olyan anatómiai, gyógyászati és kémiai osztályozási rendszert jelent, amit gyógyszervegyületek osztályozására fejlesztettek ki. Az osztályozási rendszeren belül a gyógyszerek a hatás kifejtésének helye, a terápiás és a kémiai tulajdonságaik alapján kerülnek csoportokba.

séig, jelen esetben egy új gyógyszer elfogadásáig eltelt időtartamra ható tényezők vizsgálatát. A túlélési analízis paraméteres és nemparaméteres modelljeinél, azoknak a tanulmány módszertani részben ismeretett hiányossága miatt, a semi-paraméteres modellek szakszerűbb statisztikai vizsgálatát teszik lehetővé. A semi-paraméteres modellek közül választásunk Cox [1972] regressziós modelljére esett, amelyet napjainkban egyre több tudományágban – bár igen eltérő típusú események bekövetkezésének vizsgálatára – alkalmaznak a kutatók. A Cox regressziós modellről, annak növekvő népszerűsége ellenére, kevés magyar nyelvű közgazdaság-tudományi írás található, így cikkünkben fontosnak tartjuk a modell részletes bemutatását is.

Tanulmányunkban mindenekelőtt ismertetjük a túlélési analízis eszköztárát: a túlélési analízis vizsgálatára készített három fő modell típus közül a saját kutatásunk alapját jelentő semi-paraméteres Cox regressziós modellt részleteiben is bemutatjuk. Ezt követően, a cikk középső harmadában, az elemzéshez felhasznált adatok körére térünk ki; bemutatjuk a vizsgálat tárgyát képező gyógyszerek és orvosok legfőbb karakterisztikáit. Az öt csoportba sorolt tizenkilenc magyarázóváltozó közül néhány egymással szorosan korrelál, ennek kezelési módjára szintén kitérünk. A cikk utolsó harmadában kutatásunk eredményét mutatjuk be: az Eucreas és a Janumet esetében négy olyan változót azonosítottunk, amelyek szignifikánsan befolyásolták az új gyógyszer felírásának az esélyét. A kapott eredményeket a nemzetközi szakirodalomban tapasztaltakkal is összevetjük, illetve azok alapján egészségügyi szakpolitikai javaslatokat fogalmazunk meg. Tanulmányunkat főbb eredményeink összefoglalásával és jövőbeli kutatási irányok kijelölésével zárjuk.

1. A túlélési analízis és a Cox regressziós modell

A túlélési analízis olyan statisztikai eljárás, amelyet akkor szükséges alkalmazni, amikor egy adott esemény bekövetkezéséig eltelt időtartamra ható tényezőket vesszünk vizsgálat alá (*Nagy et al.* [2002]). Fontos kiemelni, hogy olyan esetekben használhatók ezek a modellek, amikor nem visszafordítható eseményt vizsgálunk. Ha például az adott szakorvos már legalább egyszer felírta a készítményt, akkor ezt követően nem kerülhet olyan megítélés alá, mintha még nem alkalmazta volna ezt a gyógyszert. A túlélési analízis vizsgálatára készített modelleket három fő csoportra oszthatjuk: nemparaméteres, paraméteres és semi-paraméteres modellekre.

A nemparaméteres modellek segítségével csak a túlélési idő eloszlásának alakját tudjuk vizsgálni. Ugyanakkor az eljárás előnye, hogy nem kell különböző feltételezésekkel élni a túlélési idő eloszlásáról. A nemparaméteres modellek estében könnyen

ábrázolható, értelmezhető ábrát kapunk a túlélési és a hazardfüggvényekről.² Jellemzően különböző csoportok, illetve kezelési módszerek eloszlásfüggvényét hasonlíthatjuk össze ezeknek a modelleknek a segítségével. Legelterjedtebb változata *Kaplan és Meier* [1958] modellje. A nemparaméteres modellek legfőbb hátránya egyrészt az, hogy sok megfigyeléssel kell rendelkezünk, másrészt pedig az, hogy nem képes számszerű eredményt adni arról, hogy milyen kapcsolat található a kovariánsok és a túlélési idő között.

A paraméteres modellek abban az értelemben hasonlítanak a regressziós eljárásra, hogy minden változó esetén kapunk koefficienset. A regresszióhoz hasonlóan azzal a feltételezéssel kell élnünk, hogy a hibatagok, az /1/ egyenletnek megfelelően, normális eloszlású valószínűségi változók (*Cleves et al.* [2010]).

$$\text{Túlélési idő}_j = \beta_0 + \beta_1 x_j + \varepsilon_j, \quad \varepsilon_j \sim N(0, \sigma^2), \quad /1/$$

ahol

- β_0 – a konstans paraméter, β_1 a regressziós együttható, amely a regressziós egyenlet meredekségét adja meg,
- x – a magyarázóváltozó,
- ε – a hibatag pedig egy normális eloszlású valószínűségi változó nulla várható értékkel és σ^2 varianciával.

A paraméteres modellek legelterjedtebb fajtái azok, amelyek kapcsán a túlélési függvényről (lásd /3/ egyenlet) exponenciális, *Weibull*-, *Gompertz*- vagy lognormális eloszlást feltételezünk. Mindebből következik a modellek legfőbb hátránya is: feltételezéssel kell élnünk a túlélési és a hazardfüggvény alakjára. Az esemény bekövetkezésének statisztikai vizsgálata a paraméteres modellek említett hiányosságai miatt szakszerűen semi-paraméteres modellel végezhető el.

A semi-paraméteres modellek közül *Cox* [1972] regressziós modellje a legismertebb, a modellt 2014. január 20-án, a Google Scholar alapján közel 36 ezer másik írás hivatkozza. David Cox a *Journal of the Royal Statistical Society Series*-ben publikálta 1972-ben azt a modelljét (*Cox* [1972]), amely Cox proporciónális hazardmodell néven vált ismertté a statisztikai szakirodalomban. *Cox* [1972] regressziós modelljére a továbbiakban Cox-modellként, Cox-regresszióként vagy Cox regressziós modellként utalunk. A Cox-regresszió alkalmazásával arra a kérdésre kapunk választ, hogy egy adott esemény mikor következik be az ismert változók

² A magyar szakirodalomban nincs elfogadott megfelelője a hazard function-nak. Bizonyos szerzők hazardfüggvénynek (*Mickelwright-Nagy* [1998]) hívják, de megtalálható a hazardfüggvény (*Fertő* [2008]) kifejezés is, míg mások kockázati függvénynek (*Kovács* [2006]) nevezik. Cikkünkben, *Mickelwright* és *Nagy* [1998] terminológiáját átvéve, szintén hazardfüggvénynek fordítjuk a hazard function-t.

függvényében. A magyarázóváltozókat kovariánsoknak nevezzük. A becslés eredménye megmutatja, hogy az esemény bekövetkezésére milyen hatással van a kovariánsra, annak esélyét növeli-e, vagy éppen csökkenti (Fox [2002]).

A Cox regressziós modell előnye a paraméteres modellekkel szemben az, hogy nem feltételez semmilyen eloszlást a túlélési időről, illetve a baseline hazardfüggvény sem előre meghatározott, hiszen az minden kovariáns esetén újra-becslésre kerül. Emellett a Cox regressziós modell kezelni tudja az adatok cenzorálását is. A cenzorálás egyik lehetséges oka az, hogy bizonyos megfigyelési egységek esetében korlátozott ismerettel rendelkezünk.³ Számításaink során mi jobb oldalról fogunk cenzorálni, ami azt jelenti, hogy azokhoz a szakorvosokhoz fogunk egy dummy változót rendelni, akik a vizsgált időszak végéig nem írták fel az új gyógyszert. A cenzorálásra esetünkben azért van szükség, mert azokról az orvosokról, akik a megfigyelési időszak alatt nem írták fel a gyógyszert, nem tudjuk, hogy a megfigyelési időszak után vajon felírták-e, és ha igen, mikor. A modellezés során így a cenzorált orvosoknak az adatait is fel tudjuk használni a paraméterek becsléséhez, amelynek köszönhetően növelni tudjuk a minta elemszámát, és így pontosabb eredményeket kapunk, mint amit a cenzorálás nélkül kapnánk.

Számításaink során a paraméterek meghatározására a semi-paraméteres Cox-regressziót alkalmazzuk jobboldali cenzorálással.

1.1. A túlélési analízis alapfogalmai

A Cox regressziós modell szakszerű ismertetéséhez szükséges a túlélési analízis legfontosabb alapfogalmainak definiálása. A következőkben a túlélési analízis alapfogalmait Rodríguez [2007] alapján mutatjuk be.

1. *A sűrűségfüggvény – $f(t)$.* A sűrűségfüggvény az esemény bekövetkezési idejének valószínűségi eloszlását leíró, egységnyi időintervallumra vetített valószínűséget megadó mérték.

2. *Az eloszlásfüggvény – $F(t)$.* Legyen T a vizsgált esemény bekövetkezési ideje, $f(t)$ pedig a folytonos sűrűségfüggvény, ekkor az eloszlásfüggvény a következő formában írható fel:

$$F(t) = Pr(T \leq t) = \int_0^t f(s) ds, \quad /2/$$

³ A cenzorálás fajtáiról és lehetséges okairól lásd Garson [2013], illetve Klein–Moeschberger [2013] könyveit.

ahol

t – egy bizonyos idő,

T – egy valószínűségi változó, amely az esemény bekövetkezésének idejét jelöli,

Pr – egy valószínűség. Az eloszlásfüggvény azt mutatja meg, hogy egy t időpontig mekkora valószínűséggel (Pr) következik be az esemény.

3. A túlélési függvény – $S(t)$ az eloszlásfüggvény komplementere; a túlélési függvény annak valószínűségét adja meg, hogy az esemény a t időpontig bezárólag nem következik be.

$$S(t) = 1 - F(t) = Pr(T \geq t) \quad /3/$$

4. A hazardfüggvény (hazard function) – $h(t)$ a t időpontot közvetlenül követő bekövetkezés egységnyi időintervallumra eső valószínűségét adja meg, arra feltételeken, hogy a t időpontig bezárólag nem következett be az esemény. A hazardfüggvény minden t időpontra kifejezi a hazardarány (hazard rate) értékeit. A hazardarány segítségével – például az orvostudományban – azt lehet összehasonlítani, hogy azok, akik részesültek bizonyos kezelésben, és azok, akik nem, milyen valószínűséggel élnek túl az adott t napot. Formálisan a hazardfüggvény:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{Pr(t \leq T \leq t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}. \quad /4/$$

A /2/ és a /4/ egyenletet felhasználva a hazardfüggvény az /5/ egyenletben látható alakban írható fel:

$$h(t) = -\frac{d}{dt} \log(S(t)). \quad /5/$$

A hazardfüggvény az idő függvényében bármilyen alakot felvehet; például növekedhet, csökkenhet, vagy akár U alakot is formázhat.

5. A baseline hazardfüggvény – $h_0(t)$ minden t időpontra kifejezi a baseline hazardarány értékét. Egy adott időpontra a baseline

hazardarány úgy határozható meg, hogy minden kovariáns előrejelző szerepét nullának tekintjük.

1.2. A Cox regressziós modell bemutatása

Ahogy már korábban is írtuk, Cox [1972] arra a kérdésre kereste a választ, hogy egy adott esemény mikor következik be az ismert változók függvényében. Ha regresszióval szeretnénk az esemény bekövetkezésének időpontja és az arra ható tényezők kapcsolatát feltárni, akkor azt a /6/ egyenlettel írhatjuk fel:

$$h(x) = \beta_0 + \beta_1 x, \quad /6/$$

ahol a hazardfüggvény (h) a magyarázóváltozótól (x) függ. A baseline hazardfüggvény $h_0(t)$, amely a regressziós egyenlet alapján nem más, mint (β_0) tag, nem függ az magyarázóváltozótól, és minden t időpontra konstans. A modellben a hazardfüggvény negatív értéket is fel tud venni, ami valószínűségekről lévén szó, nem lehetséges. Az /6/ egyenletet azonban könnyedén átalakíthatjuk úgy, hogy a negativitást feloldjuk:

$$h(x) = \exp(\beta_0 + \beta_1 x) = \exp(\beta_0) \cdot \exp(\beta_1 x) = h_0 \exp(\beta_1 x) > 0. \quad /7/$$

Cox [1972] az $\exp(\beta_0) = h_0$ jelölést alkalmazza a modell könnyebb átláthatósága érdekében, hiszen $\exp(\beta_0)$ konstans értékeket vesz fel.

Mátrix alakban a hazardfüggvény a /8/ egyenletben látható formában írható fel:

$$h(\mathbf{x}) = h_0 \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}). \quad /8/$$

Az /7/ egyenletbeli átalakítással exponenciális eloszlást kapunk a túlélési függvényre, amely azonban nem realiztikus. Cox [1972] ötlete alapján a problémát úgy tudjuk kezelni, hogy a /9/ egyenletben látható általánosítással élünk:

$$h(t, \mathbf{x}) = h_0(t, \alpha) \exp(\boldsymbol{\beta}^T \mathbf{x}), \quad /9/$$

ahol α a baseline értékét befolyásoló tényező. Cox modelljében a $h_0(t, \alpha)$, azaz a baseline hazardfüggvény függ az időtől, de nem függ a magyarázóváltozótól,

$\exp(\beta^T \mathbf{x})$ pedig nem függ az időtől, csak a magyarázóváltozótól. Ennek az átalakításnak köszönhetően a hazardfüggvény az időtől is függ, így a valósághoz közelibb a modell. A x_1 és x_2 magyarázóváltozókra felírható hazardarány ekkor a /10/ egyenletben látható módon fejezhető ki:

$$\frac{h(t|x_1)}{h(t|x_2)} = \frac{h_0(t, \alpha) \exp(\beta x_1)}{h_0(t, \alpha) \exp(\beta x_2)} = \frac{\exp(\beta x_1)}{\exp(\beta x_2)} = \exp\{\beta(x_1 - x_2)\}. \quad /10/$$

A /10/ egyenletből láthatjuk, hogy a hazardarány nem függ az időtől. A Cox-modell tehát azzal a feltételezéssel él, hogy hazardarány azonos a különböző időpontokra. A Cox-modell legfontosabb tulajdonsága, hogy nem kell előre meghatározni a baseline függvényt, anélkül is meg lehet β -t becsülni. A Cox regressziós modellt tulajdonképpen e miatt a tulajdonsága miatt nevezzük semi-paraméteres modellnek. Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy Cox [1972] publikálta a (β) meghatározásához szükséges parciális likelihood becslést is, amelyet a terjedelmi határok miatt jelen írásunkban nem mutatunk be részletesen.

A β paramétert a /10/ egyenlet fényében könnyen értelmezhetjük, hiszen $\exp(\beta)$ a hazardarányt adja meg, azaz annak a valószínűségét, hogy egy adott esemény bekövetkezik. Ha β_i egyenlő nullával, akkor a hazardarány $\exp(\beta_i)$ egyenlő eggyel, így az adott kovariánsnak nincs hatása az esemény bekövetkezésére. Ha β_i pozitív (negatív) értéket vesz fel, akkor a hazardarány nagyobb (kisebb) lesz, mint 1, ami azt jelenti, hogy ha a kovariáns ceteris paribus egy egységgel nő, akkor az esemény bekövetkezésének a valószínűsége nő (csökken), azaz sokkal valószínűbb (kevésbé valószínű) az esemény bekövetkezése ahhoz képest, mintha a kovariáns nem változna.

A Cox-modellnek számos kiterjesztése létezik; mind folytonos, mind kategóriaváltozóra felírhatjuk az egyenletet, illetve a változók függhetnek az időtől is.

A regressziószámításhoz hasonlóan a magyarázóváltozók szignifikanciáját a Cox-modellben is tesztelnünk kell. A β_i paramétert úgy tudjuk tesztelni, hogy H_0 hipotézisnek azt tesszük fel, hogy nullával egyenlő, és ezt szeretnénk elvetni. Omnibusz tesztnek nevezzük, ha valamennyi β_i paraméterre teszteljük azt a H_0 hipotézist, hogy a β_i paraméterek egyenlők nullával (Fox [2002]).

Számításaink során mi az SPSS programcsomag 22. verzióját használtuk fel, és Cox időtől nem függő magyarázóváltozókat tartalmazó, /9/ egyenletében látható regressziós alapmodelljét alkalmazzuk. A modellbecslés során az SPSS alapbeállítását jelentő Enter-módszert alkalmaztuk, azaz az összes kovariánst bevontuk a modellbe, és ezek együttes hatását vizsgáltuk.

2. Az adatok

A gyógyszerterjedési vizsgálat alapadatait, azaz a receptadatokat a DoktorInfo Kft. biztosította, amely adatbázisba 2011 és 2012 során közel 900 háziorvos szolgáltatott adatot. Az adatbázisba a hazánkban praktizáló háziorvosok közel negyede önkéntesen küldi be a vényköteles recepten szereplő, adatvédelmi törvényt nem sértő adatokat, amelyért cserébe díjazásban részesül. A beküldött receptadatok tartalmazzák a felíró háziorvos nevét, pecsétszámát és rendelési címét, a felírás dátumát, a felírt készítmény jellemzőit (név, ATC-kód, adagolás módja), a gyógyszertámogatás mértékét, illetve a beteg jellemzői közül a beteg korát és nemét.⁴

2.1. Orvosok és gyógyszerek

A háziorvosok mintája reprezentatív a nem, a régió, a településtípus és a belgyógyász-szakvizsga megléte tekintetében. 2009. január 1-jétől a háziorvosoknak a recepten kötelező a közös beteggondozásban részt vevő betegek esetében a recepten azon szakorvos nevét vagy pecsétszámát kellett feltüntetni, aki az adott terápia háziorvosi utánírását a betegnek elrendelte. Ily módon, közvetetten ugyan, de ismerjük a beteg szakorvosát is.

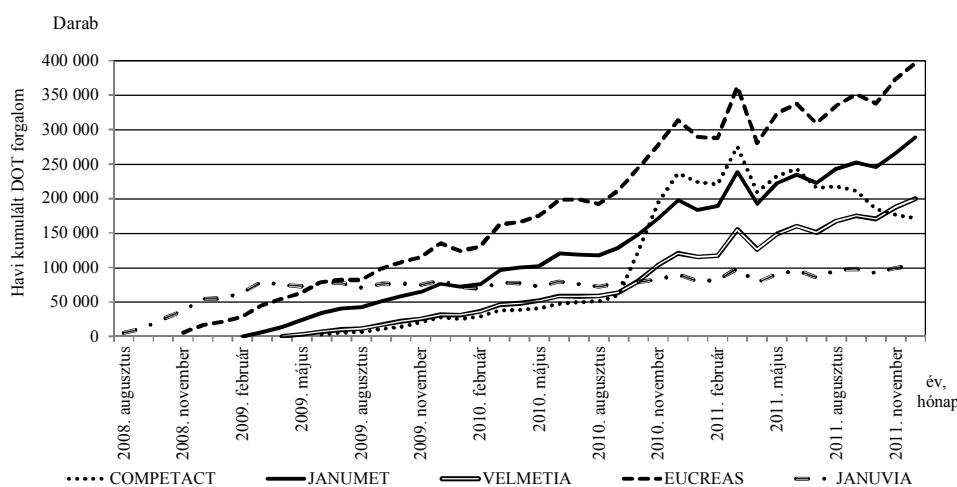
A gyógyszerterjedési vizsgálat 318 diabetológus szakorvosra és az általuk ellátott betegekre terjedt ki. A vizsgálatba bevont 318 diabetológus szakorvos a mintában szereplő receptek 80 százalékának felírásáért felelős. Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a diabetológus szakorvosok összes felírt receptjét nem láttuk, csak azokat, amelyeket háziorvosi utánírásra javasolt. A közös beteggondozásban részt vevő betegeknek felírt receptek alapján meg tudtuk határozni, hogy egy adott szakorvos mikor javasolta először utánírásra az általunk elemezni kívánt készítményt. A 11 új antidiabetikum közül két gyógyszer képezi az elemzés tárgyát, az Eucreas és a Janumet.

Az Eucreas terméket (forgalmazója a Novartis cég) 2008 novemberében vezették be a magyar piacra. A legsikeresebb újonnan bevezetett antidiabetikum, bevezetését követően egy évvel, 2009 júniusában piacvezetővé vált, és jelenleg is ez a készítmény a piacvezető. Az egy napra jutó kezelési költség az adott termék esetében 416 forint (OEP [2013a]). A 1. ábrán láthatjuk a kumulált DOT-forgalom függvényében az újonnan bevezetett antidiabetikum forgalmának alakulását 2008 augusztusa és 2011 decembere között. A DOT az angol days of therapy rövidítése, amely az OEP

⁴ Az OEP felé a háziorvosok kötelező jelleggel jelentik a beteg identitására (beteg TAJ-száma, neve és lakcíme) is kiterjedő receptadatokat, ezen adatok azonban szigorúan bizalmasak, így azokra a DoktorInfo Kft. Adatvédelmi Biztos Irodája által auditált adatgyűjtési tevékenysége nem terjed ki.

definíciója alapján azt mutatja, hogy egy kiváltott doboz várhatóan hány napig tartja terápián a betegeket (*OEP* [2013b]). A DOT révén az adagolásban és a darabszám-ban különböző, azonos hatóanyag tartalmú kisserelések összehasonlíthatóvá és összehadhatóvá válnak.

1. ábra. Az öt legsikeresebb újonnan bevezetett antidiabetikum kumulált havi DOT-forgalmának alakulása



Forrás: Saját számítás az OEP gyógyszerforgalmi adatai alapján (*OEP* [2013b]).

A Janumet márkájú terméket a Merck Sharp & Dohme cég fejlesztette ki. A terméket Magyarországra 2009 februárjában vezették be. Az értékesített mennyiség folyamatosan növekedett, de a termék sohasem lett piacvezető, az Eucreas mindig megelőzte. 2010 novembere és 2011 júniusa között a Competact nevű termék is megelőzte a Janumet eladási mennyiségét, de 2011 júliusától a Janumet visszavette második helyét. A bevezetés napján 397 forintot tett ki az egy napra jutó kezelés költség (*OEP* [2013a]).

2.2. A magyarázóváltozók

Számításaink során a vizsgálatba bevont 318 diabetológus szakorvos esetében azon tényezőket kerestük, amelyek pozitívan befolyásolják az új gyógyszerek felírásának esélyét. A szakorvosokról 19 magyarázóváltozóval rendelkezünk, amelyet öt csoportra osztottunk: *a)* szociodemográfiai változók, *b)* munkahellyel kapcsolatos változók, *c)* a szakrendelés jellemzői, *d)* a szakorvos felírási szokásai, valamint *e)* a szakorvos betegportfóliójának jellemzői.

A szakorvosok szocio-demográfiai, illetve a munkahellyel és a szakrendeléssel kapcsolatos adatainak forrása az Egészségügyi Engedélyezési és Közigazgatási Hivatal (EEKH [2013]) jogszabály által meghatározott, bárki számára hozzáférhető adatgyűjteménye. A szakorvosokról a következő adatokat használtuk fel az EEKH-adatbázisból.

Szociodemográfiai változók: a szakorvos neme, kora, és szakvizsgáinak száma, A szakorvosok nemét egy dummy változóval jelöltük; a mintában szereplő orvosok 48 százaléka férfi. A szakorvosok átlagosan 52 évesek, 10 év szórással. A legfiatalabb szakorvos 32, a legidősebb 78 éves. A szakorvosok átlagosan 1,78 szakvizsgával rendelkeznek.

Munkahellyel kapcsolatos változók: munkahelyek száma, a szakorvos beosztása, a szakorvos munkahelyéül szolgáló intézmény mérete. Az EEKH alapján egy szakorvos átlagosan 1,46 helyen dolgozott. Az elemzés céljából a szakorvosokat a beosztásuk alapján három kategóriába soroltuk: 1 – vezető beosztás (osztályvezető, osztályvezető-helyettes, járóbeteg-szakellátás vezetője) 2 – főorvos, 3 – szakorvos. A szakorvosok munkahelyéül szolgáló intézményeket négy csoportba soroltuk: 1 – klinika, 2 – egyetemi vagy más oktató kórház, 3 – kórház, 4 – járóbeteg-szakrendelés. A szakorvosok szocio-demográfiai és munkahellyel kapcsolatos legfőbb leíró statisztikai mutatói az 1. táblázatban találhatóak.

1. táblázat

A szakorvosok szocio-demográfiai és munkahellyel kapcsolatos változói

Változó	Átlag	Minimum	Maximum	Szórás
Szakorvos neme (0- férfi, 1 – nő)	0,48	0,00	1,00	–
Szakorvos kora (év)	51,92	32,00	78,00	9,94
Orvosi szakvizsgák száma (darab)	1,78	1,00	4,00	0,78
Munkahelyek száma (darab)	1,46	0,00	5,00	0,69
Beosztás (1 – vezető beosztás, 2 – főorvos, 3 – szakorvos)	–	1,00	3,00	–
Intézmény mérete (1 – klinika, 2 – egyetemi vagy más oktató kórház, 3 – kórház, 4 – járóbeteg-szakrendelés)	–	1,00	4,00	–

Forrás: Saját számítás 2011. decemberi adatok alapján.

A szocio-demográfiai és munkahelyi adatok mellett, a Doktorinfo Kft. adatai alapján összegyűjtöttük a szakrendelésnek, a szakorvos felírási szokásainak, illetve a szakorvos betegportfóliójának legfőbb jellemzőit.

A szakrendelés jellemzői: betegek száma, betegenkénti kontaktusok számának átlaga, a szakrendelő városának mérete, javaslati receptek száma összesen, egy betegre jutó javaslati receptek száma, lojális betegek aránya, a szakorvoshoz beutaló háziorvosok száma. A 2. táblázatban található a változók legfőbb leíró statisztikai jellemzői.

2. táblázat

A szakorvosok szakrendeléssel kapcsolatos változói

Változó	Átlag	Minimum	Maximum	Szórás
Betegek száma (fő)	123,48	14,00	784,00	114,71
Betegenkénti kontaktusok számának átlaga (darab)	1,68	1,00	2,85	0,37
Település mérete (1 – Budapest, 2 – Nagyváros, 3 – Közepes méretű város, 4 – Egyéb település)	–	1,00	4,00	–
Javaslati receptek száma összesen (darab)	1 569,59	315,00	12 262,00	1 618,11
Egy betegre jutó javaslati receptek száma (darab)	12,71	4,63	30,93	3,72
Lojális betegek aránya (százalék)	70,77	17,54	100,00	19,76
Beutaló háziorvosok száma (fő)	21,56	1,00	84,00	15,95

Forrás: Saját számítás 2010. január és 2011. december közötti kétéves időintervallumra.

A mintabeli szakorvosok átlagosan 123 különböző beteget látnak el, akikkel a szakorvosok két év alatt átlagosan 1,68-szor találkoztak. A betegenkénti kontaktusok számára a rendelkezésre álló adataink alapján egy alsó becslést tudunk adni: azt határoztuk meg, hogy egy adott betegnél két év alatt hány különféle javaslati dátum szerepel. A hatályos magyar egészségügyi szabályozás értelmében ugyanis a betegeknek meghatározott időközönként (évente, vagy félévente egyszer) fel kell keresni egy szakorvost, hogy a szakorvos ekkor adott javaslata alapján a háziorvos támogatott formában fel tudja írni a készítményt a betegnek. Számításaink során fontosnak tartottuk annak figyelembe vételét is, hogy az adott szakorvos mekkora településen végzi a munkáját. Így a pontos munkahelyi címek mellé a *KSH* [2011] adatbázisa alapján népességszámot rendeltünk, és ennek a segítségével négy csoportba soroltuk a városokat: 1 – Budapest, 2 – Nagyváros (100 ezer feletti lakosság), 3 – Közepes méretű város (40 ezer és 100 ezer közötti lakosság), 4 – Egyéb település (40 ezer alatti lakosság). A mintában szereplő szakorvosok javaslata alapján átlagosan 1570 javaslati receptet ír fel egy háziorvos. A receptek számát felhasználtuk arra, hogy kiszámítsuk az egy betegre jutó javaslati receptek számát, amire átlagosan 12,7 értéket kapunk. A lojális betegek arányának a minimuma 17,54 százalék, de van olyan szakorvos, akinél a betegeinek 100 százaléka lojális; átlagosan pedig a betegek 71 százaléka lojális. A lojális betegek arányát úgy határoztuk meg, hogy megnéztük, kik azok a betegek, akik valamennyi vizsgált évben csak az adott szakorvost keresték fel.

Ezeknek a betegeknek vélhetően fontos az adott orvos személye, bíznak benne, és ragaszkodnak hozzá (akkor mennek a szakrendelőbe, amikor biztosan tudják, hogy az adott szakorvos rendel). A szakorvoshoz beutaló házi orvosok száma átlagosan 21,6, azaz egy szakorvoshoz átlagosan ennyi házi orvos utalja be a betegeit.

Felírási szokások: felírt gyógyszer márkák száma, régi típusú orális antidiabetikumok aránya.

A szakorvosok 4–25 közötti gyógyszer márkát írnak fel a cukorbeteg részére; és átlagosan 16,7 márkát választanak. (Lásd a 3. táblázatot.) A régi típusú orális antidiabetikumok aránya magyarázóváltozót azért tartjuk fontosnak, mert ez megmutatja, hogy a szakorvos receptjei közül arányaiban mennyi a régi (nem innovatív) orális antidiabetikum. Átlagosan 3 százalék ez az arány, de van olyan szakorvos, aki 33,3 százalék régiebbi fejlesztésű orális antidiabetikumot ír fel a betegeinek.

3. táblázat

A szakorvosok gyógyszer-felírási szokásai

Gyógyszer-felírási jellemző	Átlag	Minimum	Maximum	Szórás
Felírt gyógyszer márkák száma (darab)	16,66	4,00	25,00	4,13
Régi típusú orális antidiabetikumok aránya (százalék)	2,99	0,00	33,33	4,66

Forrás: Saját számítás 2010. január és 2011. december közötti két éves időintervallumra.

Betegportfólió karakterisztikái: a betegek átlagéletkora 2013-ban, a férfi betegek aránya, az inzulinkezelésben részesülő betegek aránya, az egy betegre jutó átlagjövedelem. A 4. táblázatban található a betegportfólió leírására szolgáló legalapvetőbb statisztikai mutatók.

4. táblázat

A szakorvosok betegportfóliójának jellemzői

Betegek jellemzői	Átlag	Minimum	Maximum	Szórás
Betegek átlagéletkora (években)	64,20	44,00	72,87	2,84
Férfi betegek aránya (százalék)	47,07	7,02	70,37	7,39
Inzulint használó betegek aránya (százalék)	79,10	0,00	100,00	20,84
Egy betegre jutó éves átlagjövedelem (ezer forint)	930,98	380,06	1511,87	179,24

Forrás: Saját számítás.

Az adatbázisban szereplő összes beteg átlagéletkora 64 év, közöttük a férfi betegek aránya átlagosan 47 százalék. Az inzulinos kezelésben részesülő betegek arányával az adott szakorvos betegeinek a súlyosságára tudunk egy közelítő becslést

adni. A betegek átlagosan 79 százalékban inzulinos kezelésben részesülnek. Ezek az arányszámok orvosonként eltérő mértékűek, amit a 4. táblázatban látható magas szórás jól alátámaszt. A háziorvosok irányítószáma, illetve nagyvárosok esetében a rendelő utcája alapján – a GeoX Kft. adatbázisát felhasználva (*GeoIndex* [2013]) – meghatároztuk, hogy az adott irányítószám alatt, illetve néhány utcányi környéken (100×100 méter területen) mekkora a betegek átlagos jövedelme. Ezt követően a betegeket hozzárendeltük a szakorvosokhoz, és becslést adtunk a szakorvos betegeknek átlagjövedelméről. A betegek jövedelmét tehát nem ismerjük, azzal a feltételezéssel élünk, hogy a betegek a háziorvosi rendelő közelében laknak, így minden betegre a háziorvosi rendelő címe alapján becsültük meg az átlagjövedelmet, azaz minden beteg címét azonosnak feltételeztük a háziorvos rendelőjének címével. A betegek jövedelmének nagysága azért lehet fontos, mert elképzelhető, hogy egy alacsonyabb átlagjövedelmű régióban a szakorvos várhatóan olcsóbb gyógyszert ír fel, azaz inkább a 100 százalék térítésben részülő inzulint írja fel akkor is, amikor még az orális kezelés is sikeres lehetne.

2.3. A korreláció kezelése

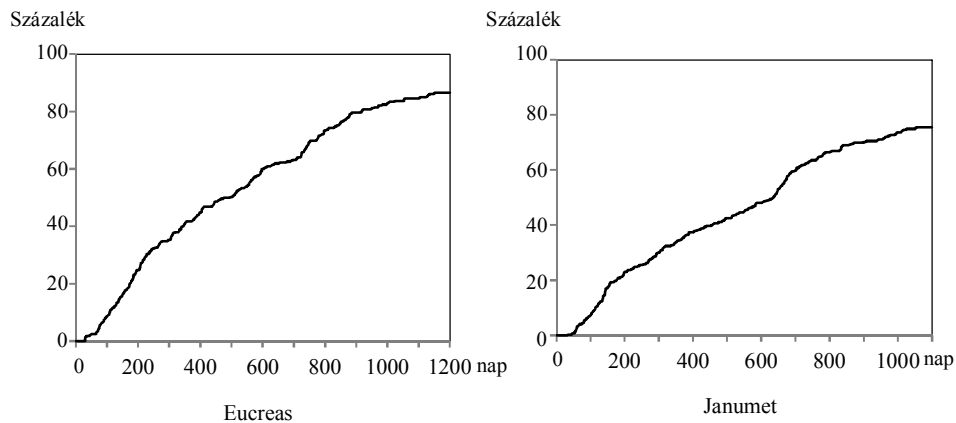
Garson [2013] tanulmánya alapján a Cox-modellben a 0,85 feletti korrelációs párokat együttesen nem célszerű magyarázóváltozóként használni, még annak ellenére sem, hogy ez nem előfeltétele egy megbízható modellnek. A kutatásunkban mi abszolút értékben 0,65-ös korrelációs küszöböt határoztuk meg: azoknál a változópároknál, ahol a korreláció értéke ennél magasabb volt, ott kizártuk a modellből az egyik változót. A betegek száma és a javaslati receptek száma között a korreláció 0,95, azaz a betegek számából meglehetősen jól lehet következtetni arra, hogy hány javaslati receptet tartozik az adott orvoshoz, aminek hatására az elemzésünkben a javaslati receptek számát kizártuk. Ennek a változónak a kizárásával összesen 18 magyarázóváltozót használtunk fel a modellezés során. Fontos kiemelni, hogy két-két változópár (betegenkénti kontaktusok számának átlaga és egy betegre jutó javaslati receptek száma, illetve a betegek száma és a felírt gyógyszermarkák száma) között 0,60–0,65 közötti korreláció áll fent. A modellből ezeknek a változópároknak egyikét sem zártuk ki, de az eredmények értelmezésénél ennek lehetséges hatására visszatérünk.

3. Eredmények

A túlélési függvényt ábrázolhatjuk úgy, hogy az értékeit 1-ből kivonjuk. Ebben az esetben azt kapjuk meg, hogy adott nap után a szakorvosok hány százaléka javasolta

utánírásra az új gyógyszert. Az Eucreast 1200 nap után a szakorvosok 86 százaléka javasolta, míg a később bevezetésre kerülő Janumetet 1100 nap után az orvosok 75 százaléka javasolta. Az 2. ábrán egyenletes ütemű növekedés látható, nagyobb törések, illetve kiugrások a terjedési folyamatban nincsenek.

2. ábra. Egy mínusz túlélési függvény



Mindkét gyógyszer esetében megvizsgáltuk a túlélési idő eloszlását, és a vonatkozó (ebben a tanulmányban nem szereplő) Q-Q ábrák alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy sem a gyakorta feltételezett exponenciális, sem a lognormális, sem a Weibull-eloszlás nem írja le megfelelően a gyógyszerek bevezetési idejének empirikus kumulatív valószínűségi eloszlását. Így esetünkben Cox semi-modelljének alkalmazása kimondottan indokolt, hiszen – szemben a paraméteres modellekkel – nem kell feltételezéssel élnünk a túlélési függvény eloszlásáról.

Az Eucreast a 318 szakorvosból 275 írta fel a vizsgált időszakban. A gyógyszer elfogadását szignifikánsan befolyásoló tényezőket az 5. táblázatban tüntettük fel.

A táblázatban látható adatokból azt a következtetés vonhatjuk le, hogy ha a betegek száma *ceteris paribus* 1-gyel nő, akkor 0,31 százalékkal nő a valószínűsége annak, hogy a szakorvos korán javasolja utánírásra az Eucreast. Ha a szakorvos a betegekkel átlagosan 1-gyel többször találkozik, akkor 136,09 százalékkal nő az új gyógyszer korai javaslásának esélye, amelyből arra következtethetünk, hogy egy szorosabb orvos-beteg kapcsolatban a szakorvos a beteg számára leghatásosabb terápia megtalálása érdekében az átlagosnál több készítménnyel kísérletezik. Az eddig felírt gyógyszer márkák számából is lehet következtetni arra, hogy az új gyógyszert korán be fogja-e vezetni a szakorvos: ha egy szakorvosnak 1-gyel több gyógyszer márkája szerepel a felírási portfóliójában, akkor 12,2 százalékkal magasabb a valószí-

nüsege az új orális antidiabetikum korai javasolásának. Ezen felül, ha egy százalékkal alacsonyabb az inzulinos kezelésben részesülők aránya, akkor ceteris paribus 2,1 százalékkal valószínűbb, hogy a szakorvos korán felírásra javasolja az újonnan bevezetett orális készítményt. Az orvosok között ugyan a mai napig is tart a vita a megfelelő kezeléstről, de az adatok alapján megállapítható, hogy azok a szakorvosok, akik kevesebb inzulinkezelést alkalmaznak, nagyobb valószínűséggel írnak fel korán új orális készítményeket. A gyógyszer elfogadására az 5. táblázatban látható négy tényezőtől kivül más nem hat szignifikánsan.

5. táblázat

*Az Eucreas terjedését meghatározó szignifikáns tényezők**

Tényező	Béta	Standard hiba	Wald-statisztika értéke	Szabadságfok	Szignifikanciaszint	Exp(Béta)
Inzulint használó betegek aránya (százalék)	-0,0213	0,0040	28,45	1	0,0000	0,9790
Felírt gyógyszerárak száma (darab)	0,1159	0,0224	26,74	1	0,0000	1,1229
Betegek száma (fő)	0,0031	0,0008	15,83	1	0,0001	1,0031
Betegenkénti kontaktusok számának átlaga (darab)	0,8590	0,2486	11,94	1	0,0005	2,3609

Megjegyzés. A modell omnibusz-tesztje alapján a modellt 0,000 szignifikanciaszinten el kell fogadnunk. A teljes modellre 18-as szabadságfok mellett χ^2 értéke 154,063, míg a $-2 \log$ likelihood értéke 2654,596.

Forrás: Saját számítás.

Fontosnak tartjuk megjegyezni, hogy a betegek száma és a felírt gyógyszerárak száma közül mindkét változó annak ellenére szignifikánsan és pozitívan növeli a gyógyszerfelírás korai valószínűségét, hogy azok egymással közepesen korreláló változók. A betegenkénti kontaktusok számának átlaga és az egy betegre jutó javaslati receptek száma változók szintén közepesen korrelálnak egymással, azonban a két változó közül csak az előbbi szerepel a végső modellben. A közepes korreláció miatt ugyanakkor vélhetően az egy betegre jutó javaslati receptek száma is növeli a gyógyszer korai felírásának valószínűségét, még ha az a végső modellben a szoros korreláció miatt nem is szerepel mint szignifikáns változó.

A Janumet márkájú gyógyszert a 318 szakorvosból 240 írta fel a vizsgált időszakban. A Cox regressziós modell a 6. táblázatban látható változókat azonosította szignifikáns változóként.

A Janumet esetében, az Eucreashoz hasonlóan, szignifikáns változó a felírt gyógyszerárak száma és az inzulinos kezelésben részesülő betegek aránya. A felírt gyógyszerárak száma nagyobb mértékben hat a Janumetre, mint az

Eucreasra. Ennek magyarázata az lehet, hogy a Janumet az Eucreas követője (mind időben, mint pedig a termék jellegét illetően), és egy eleve több márkát használó orvos inkább ki fog próbálni követő termékeket is korán. Az inzulinos kezelésben részesülő betegek arányának növekedése valamivel nagyobb mértékben csökkenti a Janumet korai felírásának esélyét, mint ahogy az Eucreasét csökkentette. A Janumet esetében a betegek száma és a betegenkénti kontraktusok számának átlaga nem bizonyult szignifikánsnak, de a lojális betegek aránya és az egy betegre jutó javaslati receptek száma igen. A lojális betegek arányának 1 százalékos növekedése ceteris paribus 1,26 százalékkal csökkenti annak a valószínűségét, hogy korán felírja a Janumetet a szakorvos. Ennek az lehet az oka, hogy a lojális betegeknek a hatékony orvos-beteg együttműködésből fakadóan vélhetően sikerült már a szakorvosnak a Janumet relatíve későbbi bevezetését megelőzően beállítania a megfelelő terápiát, és így nem kell ezeknek a betegek esetében új készítményekkel próbálkoznia. Ha ceteris paribus 1-gyel nő az egy betegre jutó javaslati receptek száma, akkor az 8,15 százalékkal növeli annak a valószínűségét, hogy a szakorvos korán felírja az új orális antidiabetikumot. Az Eucreasnál az egy betegre jutó javaslati receptek száma nem, hanem a betegenkénti kontaktusok számának átlaga lett szignifikáns, amely azonban közepesen korrelál a javaslati receptek számával.

6. táblázat

A Janumet terjedését meghatározó szignifikáns tényezők

Tényező	Béta	Standard hiba	Wald-statisztika értéke	Szabadságfok	Szignifikanciaszint	Exp(Béta)
Felírt gyógyszer márkák száma (darab)	0,1879	0,0239	61,63	1	0,0000	1,2068
Inzulin használó betegek aránya (százalék)	-0,0271	0,0045	36,94	1	0,0000	0,9732
Lojális betegek aránya (százalék)	-0,0127	0,0042	9,29	1	0,0023	0,9874
Egy betegre jutó javaslati receptek száma (darab)	0,0784	0,0302	6,74	1	0,0094	1,0815

Megjegyzés. A modell omnibusz tesztje alapján a modellt 0,000 szignifikanciaszinten el kell fogadnunk. A teljes modellre 18-as szabadságfok mellett χ^2 értéke 150,798, míg a-2 log-likelihood értéke 2356,785.

Forrás: Saját számítás.

4. Nemzetközi kitekintés

Lublóy [2014] szisztematikus irodalom-feldolgozása a nemzetközi szakirodalomban harmincöt olyan tanulmányt azonosított, amely receptadatok alapján vizsgálja az

új gyógyszerek terjedésének meghatározó tényezőit. A 35 tanulmány többsége a logisztikus és lineáris regresszió eszköztárára épít, és csupán nyolc, főként a 2010-es évek elején publikált tanulmány alkalmazza a túlélési analízis módszerét.

7. táblázat

Az új gyógyszerek terjedését meghatározó tényezők

A gyógyszert felíró orvos jellemzői	Szakrendelés jellemzői
Szocio-demográfiai tényezők	Terület (város v/s. vidék) (3/7)
Nem (7/15)	Típus (egyedüli v/s. több orvossal közös rendelés) (4/7)
Kor (9/14)	Méret (2/6)
Szakterületen eltöltött évek száma (4/5)	A tulajdonosi struktúra, a menedzsment és a gazdasági beállítottság típusa (3/4)
Képzés helye (4/5)	Régió (1/4)
Aktuális munkahelyek száma (1/2)	Akkreditációs szint (1/2)
Nemzetiség (1/1)	Diagnosztikai aktivitás (2/2)
Tudományos beállítottság	A szakrendelés dolgozóinak összetétele (1/2)
Szakovizsga (10/16)	Egyéb tényezők (2/2)
Kórházzal való munkakapcsolat (4/8)	
Klinikai kísérletekben való részvétel (3/3)	
Továbbképzés és farmakoterápiás megbeszélések (2/3)	
Olvasott szaklapok száma (2/3)	Gyógyszerjellemzők
Észlelt tudományos beállítottság (2/3)	Az új gyógyszert gyártó cég marketing költségvetésének nagysága (5/7)
Szakrendezvények látogatása (2/3)	Gyógyszer általános elfogadottsága (5/6)
Beosztás (1/1)	Gyógyszer terápiás újdonságértéke (2/3)
Felírási szokások	Verseny (1/1)
Az új gyógyszer terápiás osztályán belüli gyógyszer-felírásának mennyisége (10/11)	
Betegek vagy receptek száma (6/9)	A betegportfólió karakterisztikái
Az új gyógyszer gyógyszergyártójától származó felírt gyógyszerek mennyisége (4/4)	Kor (6/9)
Felírási portfólió szélessége (1/1)	Nem (1/6)
Orvosokat megcélzó reklámtevékenység	Egészségi állapot (3/4)
Orvoslátogatás (4/6)	Társadalmi-gazdasági státus (jövedelem, végzettség, egészségügyi biztosítás) (3/4)
Termékinta (2/2)	Családi állapot (1/2)
Társadalmi célú reklám (1/1)	Faji/etnikumi hovatartozás (2/2)
Társadalmi kapcsolathálón keresztüli fertőzés (5/6)	

Megjegyzés. Zárójelben, az adott tényező hatását szignifikánsnak találó tanulmányok számának és az adott tényező hatását vizsgáló tanulmányok számának hányadosa szerepel

Forrás: Lublőy [2014] 3. táblázatának magyar nyelvű adaptációja.

A 7. táblázat a nemzetközi szakirodalom eddigi állása alapján azon gyógyszerterjedést meghatározó tényezőket tartalmazza, amelyet legalább egy tanulmány szignifikánsként azonosított.

A kutatásunk eredménye az Eucreas orális antidiabetikum esetében összhangban van a nemzetközi szakirodalom betegszámra vonatkozó eredményével; kilencből hat tanulmány szignifikáns pozitív kapcsolatot azonosított a betegszám és az új gyógyszer korai felírására való hajlam között (*Inman–Pearce* [1993], *Corrigan–Glass* [2005], *García et al.* [2000], *Glass* [2004], *Glass–Rosenthal* [2004], *Glass–Dalton* [2006]). A Janumet esetében a betegek számát ugyan nem, de az azzal közepesen korreláló egy betegre jutó javaslati receptek számát azonosítottuk a terjedési folyamat meghatározó tényezőjének. Eredményeink mindkét gyógyszer esetében egybevágóak más szerzők azon megállítással, mely szerint a felírt gyógyszertermékek számának, azaz a felírási portfólió szélességének növekedése növeli az új gyógyszer korai felírásának valószínűségét (*Bourke–Roper* [2012]). Amennyiben igaz az a feltevésünk, hogy a betegenkénti kontaktusok számának átlaga szorosan korrelál a diagnosztikai aktivitásával, úgy a betegenkénti kontaktusok számának gyógyszerterjedési folyamatban játszott meghatározó szerepe szintén egybeesik a nemzetközi eredményekkel (*Álvarez–Hernández* [2005], *Steffensen–Sørensen–Olesen* [1999]).

Mindkét gyógyszer esetében szignifikáns negatív kapcsolatot azonosítottunk az inzulinos kezelésben részesülő betegek aránya és az új orális készítmények felírásának valószínűsége között. Ezt az összefüggést ugyan egyetlen szakcikk sem vizsgálta, de meglátásunk szerint négy oka lehet annak, hogy az inzulinban részesülő betegek magasabb aránya miatt késlelteti az új orális készítmények elfogadását. Az első a szakorvos meggyőződéséhez kapcsolódik. Elképzelhető, hogy a szakorvos nem tartja az orális antidiabetikumokat megfelelő terápiás módszernek – a megfelelő terápia mibenléte jelenleg még vitatott a szakirodalomban (*Davis–Abraham* [2011], *Scheen* [2005], *Krentz–Bailey* [2005]). Másodikként elképzelhető, hogy a szakorvosnak olyan betegek vannak, akiknél már jóval korábban diagnosztizálták a cukorbetegséget. Ebben az esetben a beteg valószínűleg az új készítmények bevezetését megelőzően kapott már inzulint, amit követően nem lehet áttérni orális készítmények alkalmazására (*Korytkowski* [2002], *Krentz–Bailey* [2005]). Harmadrészt elképzelhető, hogy a szakorvosnak súlyosabb betegek vannak, azaz az új készítmények nem tudnak megfelelő szinten tartani a vércukorszintet. Negyedrészt elképzelhető, hogy a szakorvosnak szegényebb betegek vannak, akik nem tudják megvásárolni maguknak az új orális készítményeket, szemben a teljes támogatást élvező inzulinnal. Orvosokkal folytatott konzultációk alapján az első és az utolsó magyarázat valószínűsíthető, azaz az orvosok terápiás meggyőződése és a betegek jövedelme határozza meg azt, hogy egy szakorvos felír-e újonnan

bevezetett készítményeket, ami összhangban van a Lublőy [2014] irodalmi összefoglalójával.

Kutatásunk során több olyan változó nem bizonyult szignifikánsnak, amelyet a nemzetközi szakirodalom többsége a gyógyszerterjedést szignifikánsan befolyásoló tényezőként azonosított. Mi például nem találtunk arra utaló jelet, hogy a fiatalabb orvosok innovatívabbak, mint az idősebb társaik, szemben például Bourke–Roper [2012] és Corrigan–Glass [2005] írásával). A szakirodalom alapján nemcsak az orvosok, hanem a betegek kora is meghatározónak bizonyult: inkább fiatalabb betegek részesülnek innovatívabb terápiában (lásd például Greving *et al.* [2006], Mark *et al.* [2002]). Mi erre bizonyítékot nem találtunk, vélhetően azért, mert a diabetes tipikus időskori betegség.⁵

Van den Bulte–Lilien [2001] tanulmányával ellentétben e tanulmány szerzői a magasabb pozícióban lévő orvosokról sem tudták igazolni, hogy korábban elfogadták volna az új gyógyszereket, mint az alacsonyabb pozícióban lévő kollégáik. (Tekintve, hogy a szakirodalomban az orvosok beosztásának gyógyszerterjedési folyamatban játszott szerepét más tanulmány nem taglalja, így további adatbázisokra kiterjedő kutatást igényelne annak megállapítása, hogy vajon Van den Bulte–Lilien [2001] avagy ennek a kutatásnak az eredményei a mérvadók-e.)

A beteg jövedelme, mint a társadalmi-gazdasági státus egyik mérőszáma, a szakirodalomban látottakkal (Kozyrskyj *et al.* [2007], Liu–Gupta [2012], Ohlsson *et al.* [2009]) és várakozásokkal ellentétben nem lett szignifikáns, holott tudomásunk szerint sok esetben azért kap a beteg inzulinos kezelést, mert elutasítja a drágább orális készítményeket. (Néhány háziorvossal folytatott szakmai beszélgetés során egybehangzóan azt hallottuk, hogy az alacsony jövedelmű betegek nem képesek megfizetni a drágább, új antidiabetikum-kezelést.) Ez esetben a szakirodalommal és a várakozásainkkal ellentétes eredmény nagy valószínűséggel abból ered, hogy a betegek pontos jövedelmét nem ismertük, hanem helyette egy adott régióra jellemző jövedelemindexet használtunk, és ezt átlagoltuk szakorvosi szinten.

⁵ Az említett két változó esetében a nemzetközi és hazai eredmények eltérésének oka lehet az is, hogy a nemzetközi szakirodalomban a tanulmányok alig több mint fele igazolta az adott változók várakozásoknak megfelelő előjelű szignifikanciáját (Lublőy [2014]). A nemzetközi szakirodalomban a kutatók a szakorvosok korát tizenötötől kilenc tanulmányban találták meghatározó tényezőnek, és a kilenc tanulmányból hétszer bizonyultak a fiatalabb orvosok korai elfogadónak. A mi kutatásunk eredménye inkább a maradék, inszignifikanciát bizonyító hat tanulmány eredményével van összhangban: az orvos kora az elfogadási folyamat nem meghatározó tényezője. Hasonlóan, a nemzetközi szakirodalomban kilencből öt tanulmány, tehát a tanulmányok kicsit több mint fele igazolta azt, hogy az orvosok inkább a fiatalabb betegeknek írják fel új gyógyszert (Lublőy [2014]). (Egy, a beteg korát szignifikánsnak találó tanulmány az idősebb betegek preferálását bizonyította.) E tanulmány szerzői a beteg korát nem találták meghatározónak, ahogy kilencből négy nemzetközi tanulmány sem.

5. Gyakorlati következtetések és szakpolitikai javaslatok

Eredményeink alapján a gyógyszercégeknek a sok diabeteses beteggel rendelkező szakorvosokat kell megcélozniuk személyre szabott marketing-tevékenységükkel. Mégpedig olyanokat, akik vagy gyakorta hívják vissza a betegeiket kontrollra (magas a betegenkénti kontaktusok számának átlaga, lásd az Eucreas esete), vagy akik ugyan ritkábban hívják vissza a betegeiket, de javaslatuk alapján a háziorvos relatíve hosszabb ideig írja után az új antidiabetikumot (magas az egy betegre jutó javaslati receptek száma, lásd a Janumet esetét).

A korai elfogadásra inkább hajlamos orvosok másik fontos jellemzője, hogy széles a felírási portfóliójuk, azaz betegek kezelése során számos, azonos tünet együttes kezelésére szolgáló gyógyszer közül válogatnak.

Végezetül az innovatív orvosok harmadik közös, betegportfóliójukkal kapcsolatos jellemzője, hogy magas az inzulin-kezelésben részesülő betegek aránya, akiknek gyógyszerköltségeik jelentős részét az állam magára vállalja. Az ilyen jellemzőkkel rendelkező szakorvosokat és praxisokat, a Doktorinfo Kft. adatait megvásárló gyógyszercégek, adatbányászati eszközökkel könnyen azonosítani tudják. A marketing-költségvetés célirányos elköltését szem előtt tartva az orvoslátogatóknak az így azonosított szakorvosokat érdemes gyakorta felkeresni, és az új készítmény felírására ösztönözni.

Egészségügyi szakpolitikai szempontból a szakpolitikuskoknak a gyógyszerterjedési folyamat felgyorsítása és a kezdeti időszakban levő diabetes-betegek állapotának stabilizálása érdekében az új készítményekről tájékoztató, ismeretterjesztő, figyelemfelkeltő anyagot, illetve szakorvosi továbbképzést három orvostípus számára kellene biztosítani. Egyrészt a diabetológia véleményvezéreinek, akiknek javaslatait és tanácsait leginkább követi az orvostársadalom. Másrészt a tanulmányunkban azonosított jellemzőkkel (sok beteg, széles felírási portfólió) jellemezhető orvosoknak, akik a terjedési folyamatot praxisjellemzőikből adódóan gyorsítják fel, és vélhetően szintén jelentős csoportnyomást gyakorolnak kollégáikra. Harmadrészt pedig azon szakorvosoknak, akiket a gyógyszergyártó cégek orvoslátogatói kevésbé preferálnak: ők a kevesebb diabeteses beteggel rendelkező, relatíve kevés típusú készítményt felíró, arányaiban több inzulinos kezelésben részesülő beteggel rendelkező szakorvosok.

Amennyiben a szakpolitikuskok a gyógyszerkassza korlátos voltának figyelembe vétele mellett szeretnék minél több arra rászoruló betegnek az antidiabetikumot biztosítani, úgy az Eucreas és a Janumet közül inkább a Janumet elterjedését kellene propagálni. Így napi szinten, betegenként kiemelt támogatást alapul véve, 13 forintos megtakarítás érhető el, ami havi szinten már közel 400 forintost megtakarítás. Fontosnak tartjuk a javasolt szakpolitikai intézkedés kapcsán megemlíteni, hogy az Eucreas és a Janumet hatásmechanizmusa és hatásossága a vércukorszint csökkené-

sét illetően közel azonos, a két gyógyszer között eltérés a gyakori mellékhatásokban mutatkozik (EMA [2014]).

*

A kutatásunknak célja az volt, hogy két orális antidiabetikum (Eucreas, Janumet) esetében azonosítsuk azokat a tényezőket, amelyek meghatározzák a gyógyszerterjedési folyamatot. A tényezők azonosítására Cox regressziós modellt építettünk, melynek előnye egyrészt, hogy nem kellett semmilyen feltételezéssel élni a túlélési függvényről, másrészt pedig az, hogy a cenzorálás révén a mintát nem kellett a gyógyszert felíró orvosokra szűkíteni, hanem valamennyi orvos adatát felhasználhattuk a modellezés során.

Az Eucreas esetében annak korai elfogadását szignifikánsan befolyásoló tényezőnek bizonyult a betegek száma, a betegenkénti kontaktusok számának átlaga, a felírt gyógyszer márkák száma, illetve az inzulinos kezelésben részesülő betegek aránya. A Janumet esetében szignifikáns változó lett az egy betegre jutó javaslati receptek száma, a lojális betegek aránya, a felírt gyógyszer márkák száma, és az inzulinos kezelésben részesülő betegek aránya. Valamennyi szignifikáns változó esetében (betegek száma, betegenkénti kontaktusok számának átlaga, felírt gyógyszer márkák száma) a nemzetközi szakirodalommal azonos eredményre jutottunk. A nemzetközi szakirodalomtól eltérő eredményeket kaptunk ugyanakkor az orvosok korát, illetve pozícióját, valamint a betegek korát és jövedelmét illetően. Kitértünk ezeknek a különbözőségeik okaira is: a tanulmányok csak alig több mint fele igazolta az adott változó megfelelő előjelű szignifikanciáját (orvos, illetve beteg kora), csupán egyetlen tanulmány igazolta a változó szignifikanciáját (orvos beosztása), illetve egy mérési hibát (beteg jövedelme). Elképzelhető az is, hogy az eredmények különbözősége az általunk nem kontrollált tényezők együttes hatásának eredője. A különbözőségeket minden bizonytalansággal összefügghetnek a vizsgált gyógyszerek jellemzőivel, illetve a magyar piac sajátosságaival is. Végezetül nem zárható ki az sem, hogy a magyarázóváltozók részbeni korrelációja miatt számos változó más változó szignifikanciája miatt nem lett szignifikáns.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy kutatásunk során csak a szakorvosok azon receptfelírásait tudtuk figyelembe venni, amelyet az adott szakorvos a mintában szereplő háziorvosok valamelyikének utánírásra javasolt. A szakorvosok saját hatáskörben történő felírásáról, illetve a mintában nem szereplő háziorvosoknak történő javasolásról adatokkal nem rendelkezünk. Így elképzelhető, hogy némely szakorvos korábban kezdte el az új készítményt alkalmazni, mint ahogy azt mi észleltük.

Kutatásunk legfőbb hiányossága az, hogy jelen stádiumban nem foglalkoztunk az orvosok közötti szakmai vagy személyes kapcsolatok befolyásoló erejével, illetve a gyógyszergyártó cégek marketing-tevékenységének hatásával, holott számos korábbi

kutatás igazolta ezek fontosságát (Coleman et al. [1966], Iyengar et al. [2011], Kremer et al. [2008], Manchanda et al. [2008]). A jövőben az orvosok közötti kapcsolatokat több dimenzió mentén készülünk vizsgálni: osztálytársi, társszerzői, illetve földrajzi közelség alapján feltételezhető a kapcsolat. Emellett, az eddigi két új orális antidiabetikum mellett még a másik kilenc új készítmény esetén is tervezzük azoknak a változóknak az azonosítását, amelyek az új készítmények terjedését szignifikánsan befolyásolják.

Függelék

F1. táblázat

Az Eucreas terjedését meghatározó tényezők szignifikanciaszint alapján sorba rendezve

Tényező	Béta	Standard hiba	Wald-statisztika értéke	Szabadságfok	Szignifikanciaszint	Exp(Béta)
Inzulint használó betegek aránya (százalék)	-0,0213	0,0040	28,45	1	0,0000	0,9790
Felírt gyógyszermarkák száma (darab)	0,1159	0,0224	26,74	1	0,0000	1,1229
Betegek száma (fő)	0,0031	0,0008	15,83	1	0,0001	1,0031
Betegenkénti kontaktusok számának átlaga (darab)	0,8590	0,2486	11,94	1	0,0005	2,3609
Beutáló háziorvosok száma (fő)	-0,0120	0,0068	3,14	1	0,0766	0,9881
Orvosi szakvizsgák száma (darab)	0,1291	0,0839	2,37	1	0,1238	1,1378
Egy betegre jutó javaslati receptek száma (darab)	-0,0347	0,0272	1,62	1	0,2034	0,9659
Intézmény mérete (1 – klinika, 2 – egyetemi vagy más oktató kórház, 3 – kórház, 4 – járóbeteg-szakrendelés)	-0,1097	0,0882	1,54	1	0,2139	0,8961
Egy betegre jutó éves jövedelem (átlag, ezer forintban)	0,0000	0,0000	0,81	1	0,3688	1,0000
Városméret (1 – Budapest, 2 – Nagyváros, 3 – Közepes méretű város, 4 – Egyéb település)	-0,0539	0,0737	0,53	1	0,4648	0,9475
Szakorvos neme (0 – férfi, 1 – nő)	-0,0698	0,1300	0,29	1	0,5913	0,9326
Régi típusú orális antidiabetikumok aránya (százalék)	-0,0093	0,0196	0,22	1	0,6360	0,9908
Szakorvos beosztása (1 – vezető beosztás, 2 – főorvos, 3 – szakorvos)	0,0424	0,0980	0,19	1	0,6651	1,0433
Lojális betegek aránya (százalék)	0,0013	0,0039	0,11	1	0,7357	1,0013
Férfi betegek aránya (százalék)	0,0024	0,0088	0,07	1	0,7850	1,0024
Betegek átlagéletkora 2013-ban (években)	-0,0059	0,0241	0,06	1	0,8064	0,9941
Munkahelyek száma (darab)	-0,0233	0,0965	0,06	1	0,8094	0,9770
Szakorvos kora (években)	-0,0014	0,0083	0,03	1	0,8702	0,9987

Forrás: Saját számítás.

F2. táblázat

A Janumet terjedését meghatározó tényezők szignifikanciaszint alapján sorba rendezve

Tényező	Béta	Standard hiba	Wald-statisztika értéke	Szabadságfok	Szignifikanciaszint	Exp(Béta)
Felírt gyógyszermarkák száma (darab)	0,1879	0,0239	61,63	1	0,0000	1,2068
Inzulint használó betegek aránya (százalék)	-0,0271	0,0045	36,94	1	0,0000	0,9732
Lojális betegek aránya (százalék)	-0,0127	0,0042	9,29	1	0,0023	0,9874
Egy betegre jutó javaslati receptek száma (darab)	0,0784	0,0302	6,74	1	0,0094	1,0815
Szakorvos neme (0 – férfi, 1 – nő)	-0,2681	0,1391	3,71	1	0,0540	0,7649
Férfi betegek aránya (százalék)	-0,0183	0,0101	3,33	1	0,0681	0,9818
Orvosi szakvizsgák száma (darab)	0,1503	0,0939	2,56	1	0,1094	1,1621
Intézmény mérete (1 – klinika, 2 – egyetemi vagy más oktató kórház, 3 – kórház, 4 – járóbeteg-szakrendelés)	0,1293	0,0902	2,05	1	0,1518	1,1380
Betegek száma (fő)	0,0010	0,0009	1,25	1	0,2643	1,0010
Régi típusú orális antidiabetikumok aránya (százalék)	0,0165	0,0197	0,70	1	0,4015	1,0166
Betegenkénti kontaktusok számának átlaga (darab)	-0,2364	0,2901	0,66	1	0,4151	0,7894
Egy betegre jutó éves jövedelem (átlag, ezer forintban)	0,0000	0,0000	0,38	1	0,5401	1,0000
Beutaló háziorvosok száma (fő)	0,0037	0,0075	0,24	1	0,6253	1,0037
Betegek átlagéletkora 2013-ban (években)	-0,0091	0,0249	0,14	1	0,7131	0,9909
Munkahelyek száma (darab)	0,0244	0,0962	0,06	1	0,7997	1,0247
Városméret (1 – Budapest, 2 – Nagyváros, 3 – Közepes méretű város, 4 – Egyéb település)	-0,0126	0,0780	0,03	1	0,8718	0,9875
Szakorvos beosztása (1 – vezető beosztás, 2 – főorvos, 3 – szakorvos)	-0,0082	0,1012	0,01	1	0,9351	0,9918
Szakorvos kora (években)	-0,0007	0,0086	0,01	1	0,9370	0,9993

Forrás. Saját számítás.

Irodalom

ÁLVÁREZ, M. J. L. – HERNÁNDEZ, M. J. R. [2005]: Variabilidad en la Utilización de Nuevos Medicamentos en un Área de Atención Primaria (in Spanish with abstract available in English). *Revista Española de Salud Pública*. Vol. 79. No. 3. pp. 379–389.

- BERWICK, D. M. [2003]: Disseminating Innovations in Health Care. *Journal of the American Medical Association*. Vol. 15. No. 289. pp. 1969–1975.
- BOURKE, J. – ROPER, S. [2012]: In with the New: The Determinants of Prescribing Innovation by General Practitioners in Ireland. *The European Journal of Health Economics*. Vol. 13. No. 4. pp. 393–407.
- CLEVES, M. – GOULD, W. – GUTIERREZ, R. – MARCHENKO, Y. [2010]: *An Introduction to Survival Analysis Using Stata*. Third Edition. Stata Press. Texas.
- COLEMAN, J. S. – KATZ, E. – MENZEL, H. [1966]: *Medical Innovation: A Diffusion Study*. Bobbs-Merrill Company. New York.
- CORRIGAN, M. H. – GLASS, H. E. [2005]: Physician Participation in Clinical Studies and Subsequent Prescribing of New Drugs. *Pharmacy and Therapeutics*. Vol. 30. No. 1. pp. 60–66.
- COX, D. R. [1972]: Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society Series B Methodological*. Vol. 34. No. 2. pp. 187–220.
- DAVIS, C. – ABRAHAM, J. [2011]: The Socio-political Roots of Pharmaceutical Uncertainty in the Evaluation of “Innovative” Diabetes Drugs in the European Union and the US. *Social Science & Medicine*. Vol. 72. No. 9. pp. 1574–1581.
- EEKH (EGÉSZSÉGÜGYI ENGEDÉLYEZÉSI ÉS KÖZIGAZGATÁSI HIVATAL) [2013]: *Működési Kereső*. <http://kereso.eekh.hu>.
- EMA (EUROPEAN MEDICINES AGENCY) [2014]: *Human Medicines*. Eucreas: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000807/human_med_000770.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, Janumet: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000861/human_med_000864.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
- FERTŐ I. [2008]: *A magyar agrárexport kereskedelmi előnyei és versenyképessége az EU piacán*. Műhelytanulmányok MT-DP 17. sz. MTA Közgazdaságtudományi Intézet. Budapest.
- FOX, J. [2002]: *Cox Proportional-Hazards Regression for Survival Data The Cox Proportional-Hazards Model*. <http://cran.r-project.org/doc/contrib/Fox-Companion/appendix-cox-regression.pdf>.
- GARCÍA, L. M. – CABEZA, B. J. – RODRÍGUEZ, E. M. – ALEGRE, D. R. E. – RABADÁN, A. A. [2000]: Adoption of New Medications by Prescribing Physicians. *The innovator physician. Atención Primaria*. Vol. 25. No. 1. pp. 22–28.
- GARSON, G. D. [2013]: *Cox Regression: 2013 Edition* (Statistical Associates Blue Book Series). Statistical Associates Publishers. Asheboro.
- GEOINDEX [2013]: *A GeoIndex komplex térinformatikai adatbázis és szolgáltatásrendszer*. <http://www.geoindex.hu/temakorok/jovedelem>.
- GLASS, H. E. [2004]: Do Clinical Grant Payment Practices in Phase 3 Clinical Trials Influence Subsequent Clinical Investigator Prescribing Behavior? *Disease Management*. Vol. 7. No. 1. pp. 77–87.
- GLASS, H. E. – DALTON, D. W. [2006]: Profiles of Phase IV Investigators and Subsequent Prescribing of the Study Drug. *Journal of Pharmaceutical Marketing & Management*. Vol. 17. No. 3–4. pp. 3–17.
- GLASS, H. E. – ROSENTHAL, B. [2004]: Demographics, Practices, and Prescribing Characteristics of Physicians Who Are Early Adopters of New Drugs. *Pharmacy and Therapeutics*. Vol. 29. No. 11. pp. 2–8.

- GREVING, J. P. – DENIG, P. – VAN DER VEEN, W. J. – BELTMAN, F. W. – STURKENBOOM, M. C. J. M. – HAAIJER-RUSKAMP, F. M. [2006]: Determinants for the Adoption of Angiotensin II Receptor Blockers by General Practitioners. *Social Science & Medicine*. Vol. 63. No. 11. pp. 2890–2898.
- GROVES, K. E. M. – SCHELLINCK, T. – SKETRIS, I. – MACKINNON, N. J. [2010]: Identifying Early Prescribers of Cyclooxygenase-2 Inhibitors (COX-2s) in Nova Scotia, Canada: Considerations for Targeted Academic Detailing. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. Vol. 6. No. 3. pp. 257–267.
- HELIN-SALMIVAARA, A. – HUUPPONEN, R. – VIRTANEN, A. – KLAUKKA, T. [2005]: Adoption of Celecoxib and Rofecoxib: A Nationwide Database Study. *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*. Vol. 30. No. 2. pp. 145–152.
- INMAN, W. – PEARCE, G. [1993]: Prescriber Profile and Post-marketing Surveillance. *The Lancet*. Vol. 342. No. 8872. pp. 658–661.
- IYENGAR, R. – VAN DEN BULTE, C. – VALENTE, T. W. [2011]: Opinion Leadership and Social Contagion in New Product Diffusion. *Marketing Science*. Vol. 30. No. 2. pp. 195–212.
- KAPLAN, E. L. – MEIER, P. [1958]: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. Vol. 53. No. 282. pp. 457–481.
- KLEIN, J. P. – MOESCHBERGER, M. L. [2005]: *Survival Analysis: Techniques for Censored and Truncated Data*. Springer. New York.
- KORYTKOWSKI, M. [2002]: When Oral Agents Fail: Practical Barriers to Starting Insulin. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. Vol. 26. No. 3. pp. 18–24.
- KOVÁCS, S. [2006]: Az eseménytörténet-analízis módszertana és alkalmazása a nyerstej minőségének vizsgálataiban. Debreceni Egyetem Agrártudományi Közlemények – *Acta Agraria Debreceniensis*. 6. évf. 20. különszám 74–79. old.
- KOZYRSKYJ, A. – RAYMOND, C. – RACHER, A. [2007]: Characterizing Early Prescribers of Newly Marketed Drugs in Canada: A Population-based Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 63. No. 6. pp. 597–604.
- KRENTZ, A. J. – BAILEY, C. J. [2005]: Oral Antidiabetic Agents: Current Role in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. Vol. 65. No. 3. pp. 385–411.
- KREMER, S. T. M. – BIJMOLT, T. H. A. – LEEFLANG, P. S. H. – WIERINGA, J. E. [2008]: Generalizations on the Effectiveness of Pharmaceutical Promotional Expenditures. *International Journal of Research in Marketing*. Vol. 25. No. 4. pp. 234–246.
- KSH (KÖZPONTI STATISZTIKAI HIVATAL) [2011]: Minden helység adata. www.ksh.hu/docs/hun/hnk/Helysegnevkonyv_adattar_2011.xls.
- LIU, Y. M. – KAO, Y. Y. H. – HSIEH, C. R. [2011]: The Determinants of the Adoption of Pharmaceutical Innovation: Evidence from Taiwan. *Social Science & Medicine*. Vol. 72. No. 6. pp. 919–927.
- LIU, Q. – GUPTA, S. [2012]: A Micro-level Diffusion Model for New Drug Adoption. *Journal of Product Innovation Management*. Vol. 29. No. 3. pp. 372–384.
- LUBLÓY, Á. [2014]: *Factors Affecting the Uptake of New Medicines: A Systematic Literature Review*. BMC Health Services Research. <http://www.uni-corvinus.hu/index.php?id=50863>.
- MANCHANDA, P. – XIE, Y. – YOUN, N. [2008]: The Role of Targeted Communication and Contagion in Product Adoption. *Marketing Science*. Vol. 27. No. 6. pp. 961–976.

- MARK, T. L. – DIRANI, R. – SLADE, E. – RUSSO, P. A. [2002]: Access to New Medications to Treat Schizophrenia. *Journal of Behavioural Health*. Vol. 29. No. 1. pp. 15–29.
- MICKLEWRIGHT, J. – NAGY GY. [2006]: Az álláskeresés ellenőrzése és a munkanélküliség időtartama. *Közgazdasági Szemle*. LIII. évf. 7. sz. 641–660. old.
- NAGY I. – CSATÓ L. – FARKAS J. – RADNÓCZI L. – VÍGH ZS. [2002]: A magyar nagy fehér hússertés és magyar lapálysertés központi hízekonyságvizsgálatának (HVT) elemzése túlélésbecslés (survival analysis) alkalmazásával. Debreceni Egyetem Agrártudományi Közlemények – *Acta Agraria Debreceniensis*. 2. évf. 3. sz. 37–40. old.
- OEP (ORSZÁGOS EGÉSZSÉGBIZTOSÍTÁSI PÉNZTÁR) [2013a]: *Publikus gyógyszerterzs*. http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,20982634&_dad=portal&_schema=PORTAL.
- OEP [2013b]: *Gyógyszerforgalmi adatok*. http://www.oep.hu/portal/page?_pageid=35,21341107&_dad=portal&_schema=PORTAL.
- OHLSSON, H. – CHAIX, B. – MERLO, J. [2009]: Therapeutic Traditions, Patient Socioeconomic Characteristics and Physicians Early New Drug Prescribing – A Multilevel Analysis of Rosuvastatin Prescription in South Sweden. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Vol. 65. No. 2. pp. 141–150.
- RODRÍGUEZ, G. [2007]: *Lecture Notes on Generalized Linear Models*. <http://data.princeton.edu/wws509/notes/>.
- SCHEEN, A. J. [2005]: Drug Interactions of Clinical Importance with Antihyperglycaemic Agents: An Update. *Drug Safety*. Vol. 28. No. 7. pp. 601–631.
- STEFFENSEN, F. H. – SÖRENSEN, H. – OLESEN, F. [1999]: Diffusion of New Drugs in Danish General Practice. *Family Practice*. Vol. 16. No. 4. pp. 407–413.
- VAN DEN BULTE, C. – LILIE, G. L. [2001]: Medical Innovation Revisited: Social Contagion versus Marketing Effort. *American Journal of Sociology*. Vol. 106. No. 5. pp. 1409–1435.

Summary

This article identifies micro- and meso-level characteristics of early prescribers of newly marketed innovative drugs. The diffusion of the two most popular new blood glucose lowering oral antidiabetic drugs is assessed. The ensuing diffusion process is complex; although doctors consider each new drug on its individual merits, some seem more predisposed to adopt new drugs than others. Understanding the mechanisms leading to early adoption of new drugs is highly relevant for speeding up the diffusion of medical innovations, for promoting cost-effective prescriptions, for developing targeted detailing and for predicting the utilization of new drugs. Cox's proportional hazard model is adopted to examine factors influencing the likelihood of a specialist's initial adoption. Proportional hazards models are a class of survival models in statistics which relate the time that passes until new drug uptake to several covariates that may be associated with that quantity of time. The Cox model results in four significant covariates for Euxreas and in six significant covariates for Janumet. For both medications the portfolio width of a specialist and the proportion of patients with 90% state subsidy are significant determinants of new drug prescribing. In contrast, working for an academic medical center and being in a high position do not increase the likelihood of adoption. Our results are in line with the findings of similar empirical studies.