

UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI

COLLEGIUM MEDICUM

Katedra Toksykologii

Pracownia Farmakoepidemiologii i Farmakoekonomiki

**Farmakoekonomiczna analiza chemioterapii
raka jajnika**

Praca doktorska

Jolanta Paździora

Promotor

Prof. dr hab. Jerzy Brandys

KRAKÓW 2006

Spis treści	
1. RAK JAJNIKA	3
1.1 EPIDEMIOLOGIA RAKA JAJNIKA	3
1.2 CZYNNIKI RYZYKA RAKA JAJNIKA	4
1.3 KLASYFIKACJA RAKA JAJNIKA WEDŁUG FIGO	5
1.4 WYKRYWANIE RAKA JAJNIKA	7
1.5 LECZENIE RAKA JAJNIKA	8
1.6 LECZENIE CHIRURGICZNE RAKA JAJNIKA	9
1.7 PROGRAMY CHEMIOTERAPII STOSOWANEJ W RAKU JAJNIKA	11
1.7.1 Leki cytostatyczne stosowane w raku jajnika	12
1.7.2 Charakterystyka wybranych chemioterapeutyków	15
1.7.3 Skuteczność stosowanego leczenia	17
2. ZNACZENIE BADAŃ FARMAKOEKONOMICZNYCH	19
2.1 ANALIZY FARMAKOEKONOMICZNE	20
2.2 ETAPY ANALIZ FARMAKOEKONOMICZNYCH	22
2.3 OCENY EKONOMICZNE RAKA JAJNIKA	27
3. CEL PRACY	31
4. METODYKA ANALIZY	32
4.1 PERSPEKTYWA ANALIZY	32
4.2 WYBÓR PROCEDUR ALTERNATYWNYCH	32
4.3 OKREŚLENIE ZUŻYTYCH ZASOBÓW	33
4.4 OCENA EFEKTYWNOŚCI LECZENIA	35
4.5 DYSKONTOWANIE	35
4.6 PREZENTACJA WYNIKÓW	35
4.7 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	36
5. WYNIKI	37
5.1 CHARAKTERYSTYKA PACJENTÓW	37
5.2 BEZPOŚREDNIE KOSZTY MEDYCZNE	38
5.2.1 Koszty hospitalizacji	38
5.2.2 Koszty wizyt ambulatoryjnych	39
5.2.3 Koszty diagnostyki	42

5.2.4. Koszty leków	46
5.2.4.1 Koszty cytostatyków	46
5.2.4.2 Koszty leków przeciwwymiotnych	49
5.2.4.3 Koszty czynników wzrostu dla kolonii granulocytów	51
5.2.5 Koszty całkowite	53
5.3 OCENA EFEKTYWNOŚCI LECZENIA	55
5.4 WSPÓLCZYNNIKI KOSZT - EFEKTYWNOŚĆ	60
5.5 ANALIZA INKREMENTALNA	60
5.6 ANALIZA WRAŻLIWOŚCI	62
6. DYSKUSJA	66
7. WNIOSKI	71
8. STRESZCZENIE	72
9. PIŚMIENNICTWO	75
SPIS TABEL	84
SPIS WYKRESÓW	85

1. Rak jajnika

Pomimo stałego postępu w zakresie wczesnego rozpoznawania nowotworów i ich leczenia, nowotwory złośliwe stanowią wciąż wielkie wyzwanie. Nowoczesne metody diagnostyczne i terapeutyczne stwarzają realne nadzieje poprawy wyników leczenia, zwiększając jednocześnie ogólne wydatki finansowe [76].

1.1 Epidemiologia raka jajnika

Rak jajnika znajduje się na 4-tym miejscu jako przyczyna zgonów na nowotwory u kobiet i na 1-szym miejscu jako przyczyna zgonów na nowotwory złośliwe narządów płciowych. Podobnie podają statystyki angielskie, amerykańskie i szwedzkie [88,97]. W Polsce w roku 1999 zachorowało na raka jajnika 3030 kobiet, z czego 1957 kobiet zmarło [6].

Przeprowadzone na świecie badania epidemiologiczne wykazały, że liczba zachorowań na raka jajnika u kobiet w różnych rejonach geograficznych jest inna, a występowanie tej choroby zależy od wieku i środowiska. Najczęściej nowotwór ten występuje wśród rasy białej w północnej i zachodniej Europie oraz w Ameryce Północnej.

Wysoka umieralność na raka jajnika jest wynikiem braku objawów choroby w jej wczesnych stadiach, nieobecność łatwych do rozpoznania zmian przedrakowych, brak swoistych i czułych badań przesiewowych. W 70% przypadków nowotwór ten rozpoznaje się w stadium zaawansowanym, w którym doszło już do przerzutów. Rokowanie w rakach jajnika jest niepomyślne, bowiem przeżycia 5-letnie, we wszystkich stopniach klinicznych rzadko przekraczają 30%. Raki jajnika należą do nowotworów mogących występować w każdym wieku, ale najczęściej pojawiają się między 40 a 60-tym rokiem życia [14,31,35,48,128].

1.2 Czynniki ryzyka raka jajnika

Za jeden z najistotniejszych czynników rozwoju raka jajnika uważa się obciążenie rodzinne, wśród pozostałych wymienić należy przede wszystkim [49,73,92,110,113,114]:

- wiek powyżej 40 lat, największą liczbę zachorowań stwierdza się w przedziale wiekowym 50-59 lat, występowanie zaś do 80 roku życia
- występowanie w rodzinie raka jajnika lub raka endometrium, okrężnicy lub sutka
- nierództwo (brak ciąży)
- większą liczbą poronień
- mieszkanie w mieście, więcej zachorowań stwierdza się w populacji miejskiej niż wiejskiej
- przebyte napromienianie jajników
- stan cywilny kobiet
- lepsze warunki socjoekonomiczne
- wyższe wykształcenie
- dietę bogatą w tłuszcze zwierzęce oraz laktozę
- przebyte stany zapalne miednicy mniejszej w młodym wieku
- gruczolistość jajników
- grupę krwi A₂.

Przeżycia kobiet chorych na raka jajnika są zróżnicowane geograficznie w zależności od kraju, regionu czy populacji. W Polsce, dla chorujących na ten nowotwór mieszkanki Krakowa, 5-letnie przeżycia bez względu na wiek i stopień zaawansowania choroby w latach 1989–1990 wyniosły 37,4 %, zaś dla kobiet mieszkających w Warszawie dla wieku 50–64 lata – 31,8 %.

Obszarem najwyższego ryzyka jest region Wielkopolski, a Polska centralna i północna to województwa o przeciętnych wartościach współczynnika umieralności na raka jajnika [125].



Wykres 1. Częstość występowania raka jajnika w Polsce



1.3 Klasyfikacja raka jajnika według FIGO

Klasyfikacja wg Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (FIGO) bazuje na badaniach klinicznych, opisie zaistniałego stanu w jamie brzusznej i miednicy małej w trakcie zabiegu operacyjnego, wynikach badań cytologicznych i histopatologicznych. Sklasyfikowanie operowanych przypadków guzów jajnika do odpowiedniego stadium klinicznego według klasyfikacji FIGO ułatwia opisanie tempa rozwoju poszczególnych typów histologicznych raka.

W klasyfikacji wg FIGO wyróżnia się 4 stopnie raka jajników [40,55,63]:

<u>Stopień I</u>	
- guz ograniczony do jajników	
IA	- guz ograniczony do jednego jajnika, bez wysięku otrzewnowego zawierającego komórki nowotworowe, bez nacieku na torebce guza, torebka gładka, nieprzerwana
IB	- guz ograniczony do obu jajników bez wysięku otrzewnowego zawierającego komórki nowotworowe, bez nacieku na torebce guza, torebka gładka, nieprzerwana
IC	- guzy jak w stopniu IA i IB, ale z przejściem nacieku przez torebkę guza na powierzchnię guza jednego lub obu jajników lub pęknięta torebka guza lub obecność wodobrzusza
<u>Stopień II</u>	
- guz jednego lub obu jajników z zajęciem narządów miednicy mniejszej	
IIA	- nacieczenie lub przerzuty do macicy i / lub jajowodów
IIB	- zajęcie innych tkanek miednicy mniejszej
IC	- guz jak w stopniu IIA lub IIB, ale z przejściem nacieku przez torebkę na powierzchnię guza jednego lub obu jajników, lub pęknięta torebka guza, lub obecność wodobrzusza, lub komórki nowotworowe w rozmazie cytologicznym z płynu otrzewnowego [74]
<u>Stopień III</u>	
- guz jednego lub obu jajników z wszczepami otrzewnowymi poza terenem miednicy mniejszej i/lub przerzutami do węzłów zaotrzewnowych lub pachwinowych, powierzchowne przerzuty do wątroby, guz ograniczony do miednicy mniejszej z histopatologicznie potwierdzonym zajęciem jelita cienkiego lub przerzutami do sieci.	
IIIA	- guz ograniczony głównie do miednicy mniejszej bez przerzutów w węzłach chłonnych, ale ze stwierdzonymi mikroskopowo wszczepami na powierzchni otrzewnej jamy brzusznej,
IIIB	- guz jednego lub obu jajników z histopatologicznie potwierdzonymi wszczepami otrzewnej jamy brzusznej nieprzekraczające średnicy 2 cm, węzły chłonne nie zajęte
IIIC	- wszczepy do otrzewnej ściany o średnicy przekraczającej 2 cm i /lub przerzuty do węzłów chłonnych poza otrzewnowych lub pachwinowych

Stopień IV

- guz jednego lub obu jajników z przerzutami odległymi, wysięk w opłucnej o charakterze nowotworowym potwierdzony badaniem cytologicznym, przerzuty do wątroby [1,52]

1.4 Wykrywanie raka jajnika

Jedną z głównych przyczyn dużej umieralności kobiet z rakiem jajnika jest to, że chorobę rozpoznaje się późno, gdy jest już w zaawansowanym stadium rozwoju. Około 75 % kobiet zgłasza się do lekarza, gdy nowotwór jest już w III lub IV stopniu rozwoju. Wpływa na to utajony rozwój, późne występowanie objawów oraz okres menopauzy, w którym wszelkie dolegliwości pacjentek przypisuje się innym narządom niż płciowym. Z tego też powodu rak jajnika jest nazwany „cichym zabójcą”. Na całym świecie poszukuje się metod i wskaźników, które pozwoliłyby na stwierdzenie (rozpoznanie) nowotworu w okresie przedklinicznym choroby nowotworowej, dającym szansę pełnego wyleczenia [64,68]. Sonda dopochwowa przyczynia się do wczesnego wykrycia raków jajnika. Duża precyzja w ocenie wielkości i umiejscowienia zmiany w miednicy mniejszej, szybkość, łatwość i niska cena powoduje, że ultrasonografia dopochwowa jest stawiana na pierwszym miejscu wśród metod wykrywania raka jajnika [16,111]. Z kolei, markery nowotworowe odzwierciedlają różne procesy zachodzące w komórkach nowotworowych, np. proliferację, różnicowanie lub procesy obumierania komórek nowotworowych. Antygen karcinoembrionalny (CEA) oraz antygen Ca -125 odzwierciedlają różnicowanie komórek nowotworowych, a ich stężenia zależą w znacznym stopniu od masy żywych komórek nowotworowych [29,45,67].

Niestety rak jajnika nie stanowi „wdzięcznego” materiału do badań przesiewowych. Brak stadium przedinwazyjnego, trudno dostępna w badaniu lokalizacja, a przede wszystkim zbyt niska czułość i swoistość opisywanych powyżej testów to powody, dla których skuteczność badań przesiewowych okazuje się wątpliwa, a same badania nieopłacalne.

Teoretycznie, usunięcie jajników powinno zabezpieczać przed powstaniem raka jajnika. Niestety nabłonek pokrywający jamę otrzewnej podlega jednak podobnym procesom nowotworzenia. To zjawisko jest prawdopodobnie powodem braku 100 % skuteczności wyleczenia po chirurgicznym usunięciu jajników, potwierdzają to liczne doniesienia oparte na obserwacjach klinicznych [36,92].

1.5 Leczenie raka jajnika

W leczeniu raka jajnika stosowane są następujące metody:

- leczenie chirurgiczne
- radioterapia
- chemioterapia.

Leczenie uzależnione jest od stopnia zaawansowania nowotworu. W przypadku chorych w I stopniu zaawansowania podejmowane jest leczenie dwuetapowe, obejmujące leczenie chirurgiczne i uzupełniającą teleterapię lub chemioterapię. Najlepszym podstawowym zabiegiem chirurgicznym we wczesnych stopniach klinicznego zaawansowania raka jajnika jest usunięcie macicy z przydatkami. U młodych kobiet, zwłaszcza pragnących jeszcze rodzić, zalecane jest jednak podejmowanie w miarę możliwości postępowania oszczędzającego [7,97].

W ramach teleterapii chore są napromieniane promieniami Co, których dawka zależy od stopnia zaawansowania klinicznego choroby. Obecnie w większości ośrodków chemiczne leczenie uzupełniające wypiera dawne leczenie promieniami. Chore w stopniu klinicznego zaawansowania IC z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi oraz z przeciwwskazaniami do teleterapii (przebyte laparotomie, zrosty) otrzymują uzupełniającą chemioterapię według programu paklitaksel/cisplatyna 6 kursów. W niektórych ośrodkach w przypadku raka jajnika w stopniu IA i IB po pierwotnej operacji radykalnej nie stosuje się leczenia uzupełniającego, ponieważ nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w przeżyciach 5-letnich pomiędzy grupami chorych, które otrzymały lub nie otrzymały leczenia uzupełniającego [51,107].

Także u chorych z II stopniem zaawansowania choroby leczenie przebiega dwuetapowo. Jednak w tym przypadku przeprowadzana jest operacja radykalna lub maksymalne usunięcie dużej części guza wraz z ogniskami przerzutowymi, radykalność zabiegu operacyjnego wiąże się z przeżywalnością [38,98]. Leczenie uzupełniające teleterapią stosowane jest u chorych w stopniu zaawansowania klinicznego IIA i IIB. Natomiast chore ze stopniem zaawansowania IIC oraz chore w stopniu IIA i IIB z pozostawionymi naciekami w miednicy mniejszej oraz z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi lub przeciwwskazaniami do radioterapii otrzymują uzupełniającą chemioterapię według schematu cyklofosfamid/cisplatyna [3,127].

W III stopniu zaawansowania choroby w leczeniu chirurgicznym przeprowadzana jest operacja radykalna lub usunięcie dużej części guza. U chorych tych stosuje się

następnie uzupełniającą chemioterapię według programu cyklofosfamid/cisplatyna lub z zastosowaniem taksoidów. W trakcie leczenia chore są monitorowane (badanie ogólne, badanie ginekologiczne, RTG, USG, Ca-125). Leczenie modyfikuje się w zależności od odpowiedzi na jego stosowanie [38,126].

Zakres operacji u chorych w IV stopniu zaawansowania choroby zależy od istniejących zmian stwierdzonych po otwarciu jamy brzusznej. Odległe przerzuty nie dyskwalifikują chorej od operacji radykalnej. Celem operacji jest również zmniejszenie masy guzów przerzutowych do najmniejszej średnicy, takie postępowanie wpływa na efekty leczenia cytostatykami i zwiększa szanse przeżycia [90,115]. W czasie chemioterapii uzupełniającej stosuje się cyklofosfamid/cisplatyna, cytostatyki drugiego rzutu (karboplatyna, etoposid, docetaksel), także idealnym leczeniem chorych w IV stopniu klinicznego zaawansowania jest usunięcie jak największej masy guza i pooperacyjne leczenie cytostatykami [79,80,112].

Jak dotychczas leczenie przetrwałego raka jajnika i nawrotów nie daje efektów. O przetrwałym raku jajnika mówimy wtedy, kiedy po 6 kursach uzupełniającej chemioterapii nie uzyskano kompletnej odpowiedzi na leczenie. Nawrót choroby rozpoznawany jest jeśli po okresie 6 miesięcy utrzymującej się remisji następuje podwyższenie stężenia Ca-125 lub stwierdza się guz za pomocą badania fizykalnego lub metod obrazowania np.: USG, NMR. Stosowanie programów chemioterapii II rzutu ma charakter paliatywny i nie zawsze stosowane jest w chwili rozpoznania nawrotu, jeżeli nawrót choroby nie powoduje dolegliwości spowodowanych obecnością guza lub wodobrzuszem.

Po leczeniu cytostatykami ponowne chirurgiczne zmniejszenie masy guza nie rokuje wyleczenia, a może spowodować powikłania u chorych nie zawsze odczuwających dolegliwości [96,120,123].

1.6 Leczenie chirurgiczne raka jajnika

Chirurgiczne leczenie raka jajnika prowadzone jest w zależności od zaawansowania procesu nowotworowego. Dlatego wyróżnia się różne typy operacji:

- operacja oszczędzająca, polegająca na usunięciu guza, stosowana zwłaszcza u kobiet młodych (stopień zaawansowania IA) z pobraniem wycinka drugiego jajnika do badania mikroskopowego
- operacja radykalna, stosowana we wczesnych stopniach zaawansowania, polegająca na wycięciu macicy z przydatkami, dużej biopsji sieci większej,

wycięciu wyrostka robaczkowego, biopsji węzłów chłonnych przyaortalnych, biodrowych i zasłonowych (stopień zaawansowania IB, IC, IIA)

- w przypadkach zaawansowanych, maksymalne zmniejszenie masy nowotworu, niekiedy resekcja jelita lub i częściowe wycięcie pęcherza moczowego (stopień zaawansowania III, IV)
- próbne otwarcie jamy brzusznej z pobraniem wycinków dla ustalenia rozpoznania histologicznego (przypadki nieoperacyjne) [27,127].

Zasadniczym sposobem leczenia chorych na raka jajnika we wszystkich stopniach zaawansowania klinicznego jest leczenie operacyjne oraz leczenie uzupełniające-chemioterapia lub radioterapia. Rozległość zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia klinicznego zaawansowania raka.

W zaawansowanej postaci raka jajnika zalecane są następujące procedury chirurgiczne [4]:

1. *pierwotna operacja cytoredukcyjna* – zabieg, w trakcie którego usuwa się możliwie największą masę guza i przerzuty przed wprowadzeniem innych metod leczenia

2. *wtórna operacja cytoredukcyjna I* – operacja wykonywana u chorej po krótko trwającej chemioterapii (zazwyczaj 2-3 cykle), mająca na celu usunięcie możliwie największej masy guza i przerzutów oraz ułatwienie odpowiedzi na następną chemioterapię i zwiększenie szansy przeżycia pacjentki

3. *operacja „second look”* – laparotomia eksploratorywna (zwiadowcza) przeprowadzona po pierwszym zabiegu cytoredukcyjnym i zakończeniu pełnej chemioterapii (zwykle po 6 cyklach), w celu określenia stanu zaawansowania raka u kobiet, które nie wykazują klinicznych oznak choroby

4. *wtórna operacja cytoredukcyjna II* – zabieg operacyjny przeprowadzony u kobiet, u których po zakończeniu chemioterapii stwierdza się nadal nowotwór lub, u których nastąpił kliniczny nawrót choroby

5. *wtórna operacja paliatywna* – zabieg chirurgiczny przeprowadzany u kobiet, u których występują objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na rozwój choroby, zabieg mający na celu zmniejszenie dolegliwości na czas, który możemy uznać za istotny [17,44].

1.7 Programy chemioterapii stosowanej w raku jajnika

Chemioterapia stanowi najistotniejszą formę leczenia uzupełniającego chorych z rakiem jajnika. W ciągu ostatnich dwudziestu lat, głównie dzięki zastosowaniu nowych leków, dokonał się w tej dziedzinie ogromny postęp, dzięki któremu znacznie wzrósł odsetek pozytywnych odpowiedzi na leczenie oraz wydłużyła się mediana przeżycia pacjentek [94,95]. Najczęściej stosowane programy chemioterapii w leczeniu raka jajnika przedstawiono w tabeli 1 [83].

W trakcie prób klinicznych są nowe schematy terapii wielolekowej (podwójnej lub potrójnej) oraz nowe drogi podawania leków (terapia dootrzewnowa cisplatyną u chorych z minimalnymi pozostałościami po zabiegu operacyjnym).

Nadzieję u chorych ze złym rokowaniem budzi chemioterapia bardzo dużymi dawkami chemioterapeutyków z następowym przeszczepianiem komórek macierzystych krwi obwodowej [8,86]. Im wyższa dawka cytostatyków, tym efekty leczenia mogą być lepsze, ale równocześnie zwiększa się ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Tak, więc dawka powinna być tak duża jak to jest możliwe, aby leczenie było dobrze tolerowane przez pacjentkę.

Preparaty stosowane w chemioterapii nie mają działania selektywnego – hamują nie tylko rozmnażanie komórek nowotworowych, ale również komórek prawidłowych. Szczególnie niekorzystny jest ich wpływ na komórki szpiku kostnego, szczególnie krwinki białe i płytki krwi, w mniejszym stopniu na erytrocyty [28,38,103].

Tabela 1. Programy chemioterapii stosowane w raku jajnika

Schematy leczenia	Dawkowanie dzienne	Odstęp między cyklami
Cisplatyna Cyklofosfamid	75 mg/m ² p.c. 750 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Karboplatyna Cyklofosfamid	300 mg/m ² p.c. 600 mg/m ² p.c.	4 tygodnie
Cisplatyna Paklitaksel	75 mg/m ² p.c. 135 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Karboplatyna Paklitaksel	400 mg/m ² p.c. 175 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Cisplatyna Doksorubicyna Cyklofosfamid	75 mg/m ² p.c. 50 mg/m ² p.c. 500 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Paklitaksel	175 mg/m ² p.c.	3 tygodnie
Topotekan	1,5 mg/m ² p.c.	3 tygodnie

W ciągu ostatnich lat można zaobserwować szereg zmian w leczeniu raka jajnika. Stosowanie pochodnych platyny prowadzi do zwiększenia liczby odpowiedzi i wydłużenia życia chorych. Efektem są schematy programów wielolekowej chemioterapii z udziałem leków aktywnych o różnych mechanizmach działania przeciwnowotworowego, bez właściwości krzyżowej oporności i posiadających odmienny profil działań niepożądanych. W latach późniejszych okazało się, że „więcej niekoniecznie oznacza lepiej” w leczeniu raka jajnika – programy chemioterapii z większą liczbą leków nie wykazały wyraźnej wyższości nad stosowaniem pochodnych platyny pojedynczo [52]. Konsekwencją była zmiana i poszukiwanie alternatywnych możliwości leczenia raka jajnika. Kolejne lata przyniosły wprowadzenie do leczenia taksonidów, co ponownie zweryfikowało koncepcje leczenia tego nowotworu. Paklitaksel przyczynił się wraz z innymi nowymi lekami (topotekan, gemcytabina, postaciach liposomalne doksorubicyny) do umocnienia znaczenia chemioterapii wielolekowej.

Pooperacyjna chemioterapia uzupełniająca jest standardowym leczeniem wszystkich chorych z zaawansowanym rakiem jajnika i większości chorych we wczesnym stadium zaawansowania, wpływając na znamienne wydłużenie życia chorych lub zwiększając szanse wyleczenia. Chemioterapia jest wartościowym leczeniem o założeniu paliatywnym wielu chorych z nawrotami raka jajnika.

1.7.1 Leki cytostatyczne stosowane w raku jajnika

Do leków cytostatycznych, które wykazują aktywność przeciwnowotworową w raku jajnika (powyżej 20 % odpowiedzi w monoterapii) zalicza się: cisplatynę, karboplatynę, cyklofosfamid, heksametylmelaminę, doksorubicynę, fluorouracyl, hydroksymocznik, melfalan, paklitaksel, docetaksel. Lekami o nieco niższej aktywności, ale o potencjalnym zastosowaniu w leczeniu raka jajnika są: ifosfamid, etopozyd, gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, mitomycyna, metotreksat, mitoksantron, winkrystyna, winorelbina, topotekan. Spośród wymienionych najwyższą aktywność w monoterapii wykazują **pochodne platyny i leki o działaniu alkilującym** (np.cyklofosfamid) – wskaźniki odpowiedzi wynoszą około 60 % -cisplatyna, około 50 % -karboplatyna i 30-40 %- leki alkilujące [87].

Cisplatyna uznawana jest za podstawowy lek w chemioterapii raka jajnika, stosowanie wyższych dawek nie poprawia znacząco wyników, natomiast łączy się z występowaniem nasilonych działań niepożądanych.

Stosowanie **karboplatyny** pochodnej cisplatyny daje możliwość podawania jej w warunkach ambulatoryjnych, ale wadą jest wyższy koszt w porównaniu do cisplatyny [52].

Taksoidy stanowią unikalną grupę leków w chemioterapii raka jajnika, ich wprowadzenie doprowadziło do zwiększenia skuteczności chemioterapii niemal we wszystkich stopniach zaawansowania [61,88]. Leki te zostały dokładnie omówione w rozdziale 1.7.2.

Mechanizm działania **topotekanu** – półsyntetycznego analogu kamptotecyny, opiera się na hamowaniu topoizomeryazy I, enzymu uczestniczącego w replikacji kwasu DNA. W badaniach II fazy wykazano możliwość uzyskania odpowiedzi u 14-37 % chorych z opornością lub nawrotem po leczeniu z cisplatyną. W jedynym badaniu III fazy porównano topotekan z paklitakselem u chorych leczonych poprzednio cisplatyną i uzyskano odpowiedź u odpowiednio 20,5 % (23 z 112) oraz 13,2 % (15 z 114) chorych. Topotekan podaje się przez 5 kolejnych dni w dawce 1,5 mg/m² we wlewie 30-minutowym. Działaniami niepożądanymi ograniczającymi dawkę są mielosupresja i gorączka neurogeniczna [86,109].

Gemcytabina, lek, który jest „fałszywym” nukleotydem i wbudowuje się do łańcucha kwasu DNA z wtórnym hamowaniem replikacji, chemioterapeutyk o dobrej tolerancji. Jedynym czynnikiem ograniczającym jej stosowanie jest małopłytkowość. U chorych nieleczonych uzyskano 24 % odpowiedzi, a u poprzednio leczonych 12-20 % odpowiedzi. Dawką zalecaną jest 1250 mg/m² w 30-minutowym wlewie dożylnym w dniach 1, 8 i 15. Ze względu na synergizm działania gemcytabinę stosowano również w skojarzeniu z paklitakselem i cisplatyną .

Winorelbina jest lekiem z grupy alkaloidów roślinnych i pod względem profilu tolerancji przewyższa tradycyjnie stosowane alkaloidy. W raku jajnika zastosowana w monoterapii pozwala na uzyskanie odpowiedzi u około 20 % pacjentek.

Wśród innych leków, stosunkowo najaktywniejsze w monoterapii są **doksorubicyna, ifosfamid i etopozyd**. Wskaźniki odpowiedzi nie przekraczają 20 % i nie dają odpowiedzi u chorych opornych na cisplatynę i karboplatynę. Hormonoterapia ma niewielkie znaczenie w leczeniu raka jajnika. Sporadycznie obserwuje się odpowiedzi po tamoksyfenie i octanie megestrolu, poniżej 10 %. [52,87].

Chemioterapia wielolekowa raka jajnika w stadium zaawansowanym pozwala na uzyskanie przeżycia 5-letniego u około 30 % pacjentek, a 10-letniego u około 10-15 % chorych. Liczba kursów jest przedmiotem dyskusji, ale powszechnie uważa się podanie 6 kursów, za najbardziej korzystne a dłuższe leczenie pogarsza jakość życia chorych [86]. Przez wiele lat w większości ośrodków standardowym programem chemioterapii wielolekowej był program cyklofosfamid/cisplatyna. W ostatnich latach większość ośrodków stosuje program paklitaksel/cisplatyna. Profil tolerancji programu paklitaksel/cisplatyna nie jest optymalny. W trakcie badań jest poprawa tzw. indeksu terapeutycznego zwłaszcza zmniejszenie częstości i nasilenia neurotoksyczności.

W badaniach II fazy wykazano, że program paklitaksel/karboplatyna jest lepiej tolerowany niż w połączeniu z cisplatyną, może być stosowany w warunkach ambulatoryjnych. W podsumowaniu wyników kilku badań europejskich stwierdzono, że między chemioterapią z paklitaksellem w skojarzeniu z cisplatyną lub karboplatyną różnice w zakresie skuteczności są nieznaczne [48].

W ostatnim okresie ponownie obserwowane jest zainteresowanie rolą antracyklin w chemioterapii raka jajnika. Dokсорubicyna była składnikiem tradycyjnie stosowanego programu cisplatyna/dokсорubicyna/cyklofosfamid. Wprowadzenie taksoidów do leczenia zmniejszyło zainteresowanie antracyklinami. Duże nadzieje wiążą się z wprowadzonymi postaciami liposomalnymi – w monoterapii lipo-dokсорubicyna prowadzi do uzyskania odpowiedzi u 20-25 % chorych z medianą czasu trwania odpowiedzi 4-6 miesięcy. Prowadzone są badania nad tą nową chemioterapią leczenia raka jajnika [87].

Etopozyd, inhibitor topoisomazy II, jest lekiem o wyraźnej zależności między efektem a schematem podawania. Wydłużone podawanie niskich dawek doustnie prowadzi do lepszych wyników niż jednorazowe wyższe dawki. Jako leczenie drugiej linii może prowadzić do uzyskania odpowiedzi u 34 % chorych, które poprzednio odpowiedziały na chemioterapię z cisplatyną i 27 % u chorych bez odpowiedzi.

Rak jajnika jest nowotworem o stosunkowo wysokiej chemiowrażliwości, dlatego też podejmowane są próby kliniczne stosowania chemioterapii wysokodawkowej połączonej z przeszczepianiem szpiku lub komórek macierzystych izolowanych z krwi obwodowej w leczeniu I rzutu zaawansowanej choroby. W badaniach tych uzyskano wyższe odsetki odpowiedzi, ale bez wyraźnych korzyści w przeżyciu. Badania te stanowią eksperymentalną metodę leczenia raka jajnika i mogą być stosowane wyłącznie w ramach kontrolowanych badań klinicznych [87].

Duże znaczenie w trakcie chemioterapii raka jajnika ma prawidłowe leczenie wspomagające. Nowotwór ten należy do grupy chemiowrażliwych i potencjalnie wyleczalnych u części chorych, z tego względu przeciwdziałanie i łagodzenie ostrych powikłań oraz zmniejszenie ryzyka powikłań późnych ma wielkie znaczenie.

1.7.2 Charakterystyka wybranych chemioterapeutyków

Cisplatyna

Jest nieorganicznym kompleksem zawierającym platynę i pierwszym nowym związkiem serii połączeń metali ciężkich o właściwościach przeciwnowotworowych. Mechanizm działania leku jest podobny do innych leków alkilujących, jednak działanie toksyczne jest odmienne. Lek jest nefro i ototoksyczny, ale w mniejszym stopniu uszkadza szpik. Lek rozmieszcza się w dużej ilości w wątrobie, nerkach, pozostając w tych narządach do 4 tygodni. Cisplatyna podawana jest w raku jajnika dożylnie w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała, co 4 tygodnie. Sposób podawania cisplatyny jest uwarunkowany jej objawami niepożądanymi. Działanie nefro i ototoksyczne są zależne od dawki leku, a zapobiega temu działaniu nawadnianie organizmu chorego i wymuszona diureza przez podawanie mannitolu oraz furosemidu.

Pochodna cisplatyny - **karboplatyna** – jest lekiem o podobnych właściwościach farmakologicznych i podobnym zastosowaniu. Według najnowszych obserwacji klinicznych jest lepiej tolerowana przez chorych, ma większy współczynnik leczniczy w porównaniu ze związkiem macierzystym [8,87].

Paklitaksel

Jest to pierwszy przedstawiciel generacji cytostatyków – taksanów. Intensywne prace doprowadziły po kilku latach do izolacji substancji czynnej i ustalenia jej budowy chemicznej. Jest to aktywna substancja wyciągu z kory cisu szerokolistnego *Taxus brevifolia* [46]. Taksany mają odmienny od pozostałych leków przeciwnowotworowych mechanizm działania. Dopiero pod koniec lat siedemdziesiątych (1979r.) odkryto, że sprzyja on tworzeniu się mikrotubul i stabilizuje je [32,33,34]. Te, które tworzą się w obecności taksanów, mają bardzo ograniczone możliwości depolimeryzacji i przez to nie spełniają swojej funkcji. Stwierdzono, że paklitaksel wiązany jest w obrębie mikrotubuli i doprowadza do zahamowania cyklu komórkowego. Ostatnio ukazało się kilka doniesień twierdzących, że ostatecznym tego rezultatem jest śmierć komórki. Proces ten ma zachodzić już przy małych stężeniach leku [19,122].

Paklitaxel jest podawany we wlewach dożylnych w dawce 135-175 mg/m² powierzchni ciała co 3 tygodnie. Bez względu na rodzaj nowotworu, rak jajnika, sutka czy płuc nasilenie działań niepożądanych było podobne u wszystkich pacjentów. Podawanie zalecanych dawek preparatu w podanych schematach dawkowania było dobrze tolerowane, a żadne z obserwowanych działań toksycznych nie wykazywało wyraźnej zależności od wieku pacjenta [11,28,50].

Upośledzenie czynności szpiku (mielosupresja) było najczęściej obserwowanym, poważnym działaniem niepożądanym. Ciężka neutropenia wystąpiła u 28 % leczonych, ale nie wiązała się ona z epizodami gorączkowymi. U 24 % notowano przypadki zakażeń, u 2 pacjentów zakażenia miały przebieg śmiertelny [37]. Trombocytopenia występowała u 11 % chorych. Niedokrwistość obserwowano u 64 % pacjentów, jednak w formie ciężkiej występowała ona u 6 % pacjentów. Częstość występowania i nasilenie niedokrwistości były zależne od wyjściowych stężeń hemoglobiny u poszczególnych pacjentów. Upośledzenie czynności szpiku występuje rzadziej i jest mniej nasilone po podaniu paklitakselu we wlewie 3-godzinnym, niż we wlewie 24-godzinnym.

Ciężkie reakcje nadwrażliwości z możliwością zejścia śmiertelnego definiowane jako wymagający leczenia spadek ciśnienia krwi, obrzęk naczynioruchowy, zaburzenia oddychania, uogólniona pokrzywka wystąpiły u mniej niż 1 % pacjentów. Lżejsze reakcje nadwrażliwości to uderzenia gorąca i wysypka. Objawy niedociśnienia lub bradykardii nie wymagały postępowania leczniczego [12,13].

Neuropatia obwodowa objawiająca się parestezjami występuje u około 66 % pacjentów, jednak neuropatie będące następstwem wcześniej przebytego leczenia nie stanowią przeciwwskazania do terapii paklitakselem [104].

Bóle mięśni i stawów występowały u 60 % pacjentów. Łysienie obserwowano u prawie wszystkich leczonych. Objawy ze strony przewodu pokarmowego były zazwyczaj lekkie i umiarkowane (nudności, wymioty, biegunka). Obserwowano przejściowe i łagodne zmiany w obrębie skóry i paznokci. Odczyny w miejscu wstrzyknięcia występujące w czasie dożylnego podawania preparatu mogą prowadzić do pojawienia się miejscowych obrzęków, bolesności, rumienia i stwardnień [106].

Cyklofosfamid

Lek o bardzo szerokim zakresie działania przeciwnowotworowego, jest głównym składnikiem wielu zestawów chemioterapeutycznych, stosowany w ziarnicy złośliwej, białaczkach, w raku piersi, jajnika, szyi, układu moczowego i wielu innych. Toksyczne działanie cyklofosfamidu przejawia się uszkodzeniem układu białokrwinkowego. Dzięki oszczędzającemu działaniu na płytki krwi może być stosowany tam, gdzie inne związki alkilujące są przeciwwskazane. Niezależnie od drogi podania lek wywołuje nudności i wymioty, co wymaga stosowania neuroleptyków. Podawany w dawce 0,5-1,5 mg/m² powierzchni ciała drogą dożylną co 3-4 tygodnie [36,87].

1.7.3 Skuteczność stosowanego leczenia

Odsetek przeżyć 5-letnich wolnych od nawrotu choroby wynosił 62 % w grupie chorych, u których po usunięciu zmian nie stwierdzono komórek nowotworowych, 56 % u chorych, które miały usunięte wszystkie widoczne ogniska raka, ale ujawniono rozsiew i tylko 15 % u osób, u których nie udało się wykonać resekcji wszystkich guzów. Różnica w rokowaniu oparta na resztkowej masie guza wynika najprawdopodobniej z różnic w skuteczności leczenia chemicznego stosowanego u chorych rakiem jajnika po zabiegu chirurgicznym.

Na monoterapię cisplatyną korzystnie odpowiedziało 54 % chorych (31 % całkowitych remisji), na monoterapię karboplatyną zaś 38 % (27 % całkowitych remisji). Nie stwierdzono różnic w czasie przeżycia chorych oraz częstości odpowiedzi na leczenie między cisplatyną a karboplatyną, stosowaną w terapii skojarzonej z cyklofosfamidem. W chemioterapii zaawansowanego raka jajnika oba leki mają podobną wartość chociaż wydaje się, że częstość odpowiedzi jest większa podczas stosowania cisplatyny. Badania potwierdziły jednakową skuteczność cisplatyny stosowanej w dawce 100 mg/m² powierzchni ciała i karboplatyny podawanej w dawce 400 mg/m² powierzchni ciała. W leczeniu uzupełniającym, po radykalnym zabiegu chirurgicznym, nie opublikowano wyników takich bezpośrednich porównań [87,93,99,100].

Kolejnym lekiem stosowanym w leczeniu jest cyklofosfamid, w monoterapii uzyskano 30-35 % remisji. Obecnie jest on stosowany łącznie z analogami platyny, a w monoterapii może być paliatywnie użyty u chorych, które nie kwalifikują się do podania cisplatyny lub karboplatyny. Program leczenia zawierający cyklofosfamid i cisplatynę stał się standardem leczenia chemicznego [65].

Bardzo skutecznymi lekami są taksoidy [57]. Coraz częściej są włączone do leczenia pierwszorazowego. W monoterapii odsetek odpowiedzi u chorych uprzednio nie leczonych jest podobny jak podczas terapii cyklofosfamidem. U 73 % chorych, którym podawano cisplatynę z paklitakselem stwierdzono obiektywną odpowiedź na leczenie, w grupie leczonej standardowo odsetek remisji wynosił 60 %. Mediana czasu przeżycia była większa u chorych otrzymujących paklitaksel (odpowiednio 38 miesięcy i 24 miesiące). Cisplatyna może być zastąpiona karboplatyną, badania wykazały porównywalną skuteczność połączenia karboplatyna/paklitaksel przy znamiennej redukcji objawów ubocznych zwłaszcza neurotoksyczności [46,87].

2. Znaczenie badań farmakoekonomicznych

W dobie współczesnych działań medycznych istnieje wiele priorytetów, które ukierunkowują planowanie i postępowanie lecznicze personelu medycznego. Współczesna medycyna mimo iż w wielu przypadkach jest nadal bezradna wobec różnych aspektów związanych z zagrożeniem ludzkiego życia i zdrowia, dzięki osiągnięciom naukowym daje szeroki asortyment środków i metod skutecznej interwencji medycznej. Każdy z nich związany jest z mniejszymi lub większymi kosztami. Zazwyczaj najskuteczniejsze środki służące temu celowi generują bardzo wysokie koszty leczenia. Nie ma bowiem kraju na świecie, który byłby w stanie ponieść koszty maksymalistycznego podejścia do problemu ratowania życia i zdrowia chorych w imię niewątpliwie słusznym idei humanizmu.

Jednym ze środków medycznych służących tym celom, a mogącym generować niezwykle wysokie koszty procesu diagnostyczno-leczniczego są leki. Lekarz czy farmaceuta musi mieć nie tylko wiarygodną informację o bezpieczeństwie leczenia danym lekiem, działaniach niepożądanych, lecz także dane dające mu podstawę do analizy ekonomicznej swojego działania. Istnieją wymierne wskaźniki analizujące relację kosztu leczenia do korzyści terapeutycznych. Te właśnie wskaźniki dają możliwość obiektywizacji stosowanych metod leczniczych. Szczególnie w krajach obarczonych niedostatkami ekonomicznymi w finansowaniu służb publicznych, jak to jest w Polsce, musi istnieć zainteresowanie analizą farmakoekonomiczną procesu diagnostyczno-leczniczego [116].

Wiarygodny wynik analizy farmakoekonomicznej przeprowadzonej w warunkach europejskich nie ma zastosowania w Polsce, ze względu na inne warunki finansowania opieki zdrowotnej. Ocena opłacalności leczenia nie jest łatwa i posłużenie się tańszym lekiem nie zawsze oznacza, że leczenie jest tańsze. Farmakoekonomika pozwala na porównanie kosztów dwóch alternatywnych sposobów leczenia, a następnie wybranie bardziej opłacalnego, często droższego sposobu leczenia, a w konsekwencji w praktyce pozwalającego uzyskać „więcej” za mniej funduszy [16,24,58].

Konieczność stosowania analiz farmakoekonomicznych wynika z kilku czynników:

- wzrasta populacja 70-80-latków, wzrost zużycia leków i wydatków na leki
- wzrasta koszt badań naukowych nad nowymi lekami, wzrost cen leków
- wzrasta liczba nowotworów, leki cytostatyczne należą do najdroższych.

Życie ludzkie jest bezcenne. Niestety nie ma takiej gospodarki na świecie, która byłaby w stanie ponieść koszty leczenia czy też badań naukowych bez żadnych ograniczeń. Podstawą oceny opłacalności jest prawidłowe i wiarygodne oszacowanie efektu klinicznego. Wiele przykładów wskazuje, że tylko prospektywne i kontrolowane badania kliniczne mogą dostarczyć takich dowodów [41,42,78,84].

2.1 Analizy farmakoekonomiczne

Farmakoekonomika to nauka sprowadzająca do wspólnego mianownika koszty i konsekwencje danej metody i umożliwiająca w ten sposób dokonanie wyboru pomiędzy alternatywnymi metodami terapeutycznymi, z których przynajmniej jedną stanowi lek. Oceną ekonomiczną nazywamy analizę porównawczą dwóch lub więcej alternatyw pod względem ich kosztów i konsekwencji [39,82,85].

Rzeczony farmakoekonomiki łączy się z określeniem całkowitych kosztów leczenia. Społeczeństwo musi zdawać sobie sprawę z całkowitych kosztów leczenia danej jednostki chorobowej. Farmakoekonomika pozwala na wybranie najbardziej opłacalnego sposobu leczenia. Wykorzystanie wyników analiz farmakoekonomicznych przy podejmowaniu decyzji służy zwiększeniu opłacalności leczenia, czyli szukaniu „dobrych wartości dla wydawanych pieniędzy” [60].

Każdy program zdrowotny, czyli proces leczenia ma określony koszt i wynik. Dokonując analizy kosztów czy wyniku (konsekwencje) możemy odpowiedzieć sobie na pytanie, – jakim kosztem uzyskujemy określone wyniki? Analizę farmakoekonomiczną wykonuje się porównując kilka metod leczenia danej jednostki chorobowej. W konsekwencji pomaga to lekarzowi w podjęciu właściwej decyzji uzasadniającej, zastosowanie tej a nie innej metody leczenia [44,91].

Koszt to wielkość nakładów zużytych do realizacji danego programu zdrowotnego i w konsekwencji uzyskania określonego wyniku. Wynik to skuteczność i efektywność poszczególnych metod.

Ze względu na sposób prowadzenia badań farmakoekonomicznych mamy dwie możliwości zbierania danych:

1. *prospektywne* polegające na zbieraniu danych kliniczno-ekonomicznych w czasie rzeczywistym, informacje ewidencjonowane są w momencie zaistnienia określonego wydarzenia czy pojawienia się efektu zastosowania odpowiedniej procedury leczniczej,

2. *retrospektywne* polegające na wykorzystaniu już istniejących danych, dane te pochodzą z przeprowadzonych wcześniej badań klinicznych oraz opracowań kosztowo-ekonomicznych [43].

Porównawcze analizy farmakoekonomiczne klasyfikuje się ze względu na rodzaj i sposób oceny efektu terapeutycznego.

Analiza minimalizacji kosztów (cost minimalization analysis, CMA), stosowana jest do oceny dwóch lub więcej alternatywnych programów, w których wynik zdrowotny jest taki sam. Analizuje się tylko koszty uzyskania danego wyniku i preferuje się alternatywę, której koszt jest najniższy. Analiza ta używana jest dość rzadko, ponieważ identyczny efekt przy zastosowaniu różnych procedur medycznych jest trudny do uzyskania [62].

Analiza efektywności kosztów (cost - effectiveness analysis, CEA) wykorzystywana jest gdy, wyniki porównywanych programów zdrowotnych są przedstawiane w jednostkach naturalnych, np. wyleczenie, zyskane lata życia, czas wolny od objawów choroby. Warunkiem umożliwiającym przeprowadzenie tej analizy jest zastosowanie dla porównywanych programów tej samej jednostki pomiaru wyniku. Analiza wskazuje, który z alternatywnych programów stanowi najlepszą wartość dla wydanych pieniędzy [25,26].

Analiza użyteczności kosztów (cost - utility analysis, CUA) jest szczególną postacią analizy efektywności kosztów, która może być wykorzystana jedynie, gdy jednostką pomiaru wyniku jest **użyteczność**. Umożliwia to porównanie programów zdrowotnych, w których efekt postępowania terapeutycznego ma wyraźny wpływ zarówno na jakość życia jak i długość życia [22].

Analiza wydajności kosztów (cost - benefit analysis, CBA) to analiza, w której zarówno koszty, jak i wyniki muszą być wyrażone w jednostkach monetarnych, dzięki czemu możliwa jest konfrontacja programów, w których alternatywy nie mogą być bezpośrednio porównywane w praktyce. Analiza ta umożliwia oszacowanie, który program daje większe korzyści netto [21,56]. Stosując technikę rozległej analizy finansowej wyników leczenia jak i skutków i następstw niepowodzeń medycznych można uzyskać dane o kosztach i konsekwencjach społecznych tych faktów. Analiza taka nie da się jednak odnieść do takich faktów jak śmierć, kalectwo czy cierpienie chorego. Jest to analiza o większej przydatności w przypadku badań socjoekonomicznych lub tych aspektów choroby, które można określić w jednostkach pieniężnych.

Podstawą do przeprowadzenia podziału metod używanych w ekonomicznej ocenie programów zdrowotnych może być pytanie, na które dana analiza ma odpowiedzieć. Analizy minimalizacji kosztów, analizy efektywności kosztów, analizy użyteczności kosztów pozwalają ocenić, które z porównywanych programów zdrowotnych są bardziej opłacalne, a więc pozwalają ocenić wartość tych programów.

Najczęściej przeprowadzaną analizą jest analiza efektywności kosztów. Jej przewaga nad innymi wynika z możliwości przeprowadzenia pełnej oceny ekonomicznej, bez potrzeby wyrażania efektu w jednostkach pieniężnych, może być prowadzona w trakcie badań klinicznych, możliwe jest porównanie różnych programów zdrowotnych niekoniecznie dotyczących leczenia tej samej choroby, a także analizuje poniesione nakłady finansowe i efekty.

2.2 Etapy analiz farmakoekonomicznych

Wartościowe badanie analityczne wymaga zachowania istotnych elementów analizy. Stąd też ustalając metodykę badania należy zdefiniować pewne jego podstawowe elementy, wyznaczyć cele i określić sposoby postępowania i oceny. Ustalenie jasnych celów i kryteriów analizy warunkuje jej prawidłowy przebieg. Na etapie planowania i prowadzenia badania należy określić następujące elementy:

1. zdefiniowanie problemu - to wyznaczenie zakresu działalności medycznej w stosunku do której, będzie dokonywana ocena aspektów ekonomicznych zastosowanych procedur. Głównym celem jest wskazanie najracjonalniejszego programu wykorzystującego przeznaczone nakłady finansowe. Oszacowanie kosztów programu ułatwiają takie parametry jak: koszt uzyskania efektu czy koszt uzyskania dodatkowej jednostki efektu.

2. wybór alternatyw badawczych – oznacza określenie i opisanie stosowanych w danym zakresie metod postępowania medycznego oraz dokonanie wyboru spośród nich metod poddanych analizie. Wytyczne analiz farmakoekonomicznych dokładnie precyzują wybór alternatywy względem, której powinien być porównywany dany program. Może to być najczęściej stosowana metoda kliniczna lub ta, która ma najniższy koszt albo największą skuteczność.

3. perspektywa analizy - istotnym etapem rozważania ekonomicznego jest ustalenie perspektywy badania. Analiza przeznaczona do wykorzystania przez ubezpieczającego uwzględnia tylko te koszty i konsekwencje, które są istotne z punktu widzenia ubezpieczyciela, a analiza prowadzona z punktu widzenia społeczeństwa

wymaga oszacowania wszystkich ponoszonych kosztów i uzyskiwanych efektów [21]. Wpływ perspektywy na rodzaj ocenianych kosztów przedstawiono w tabeli 2 [85].

Tabela 2. Składniki kosztów w zależności od perspektyw

PACJENT	SZPITAL	KASA CHORYCH	SPOŁECZEŃSTWO
Opłaty z własnej kieszeni	Koszty hospitalizacji	Koszty leków	Utrata produktywności
Koszty transportu		Koszty leczenia ambulatoryjnego	Koszty transportu
		Koszty hospitalizacji	Koszty leków
			Koszty leczenia ambulatoryjnego
			Koszty hospitalizacji

4. określenie ram czasowych – każda analiza powinna obejmować odpowiedni przedział czasu, pozwalający ocenić wszystkie koszty i efekty zastosowanej metody leczenia. W zależności od wybranej perspektywy analizy okres czasu może być bardzo różny [82].

5. dobór odpowiedniego typu analizy – dokonywany jest w oparciu o rodzaj efektu terapeutycznego, który może być zmienny dla wszystkich porównywalnych alternatyw.

6. identyfikacja kosztów i efektów leczenia – podstawą analiz farmakoekonomicznych jest porównanie kosztów i efektów. Wykorzystywane są one do przeprowadzenia analiz oceniających zależności między skutecznością prowadzonego leczenia, a racjonalnym wykorzystaniem funduszy przeznaczonych na ochronę zdrowia.

Koszty w ekonomii można podzielić w różny sposób. Wszystkie ponoszone koszty w związku z leczeniem zaliczane są do kosztów bezpośrednich, które podzielić można na medyczne i niemedyce, ponadto ocenie poddawane są również koszty pośrednie (czyli koszty utraconej produktywności) oraz koszty niewymierne - zwane często nienamacalnymi lub niemierzalnymi [23,53,57]. Rodzaje kosztów zaliczanych do poszczególnych kategorii przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Przykładowe koszty w zależności od kategorii

Koszty pośrednie	Koszty bezpośrednie		Koszty niewymierne
	Medyczne	Niemedyczne	
Związane ze zmniejszoną produktywnością:	Związane bezpośrednio z leczeniem:	Koszty powstałe bezpośrednio w wyniku choroby lub jej leczenia:	Koszty związane z bólem i cierpieniem:
- zwolnienia lekarskie - koszty utraconego czasu - ryzyko przedwczesnej śmierci	- leki - badania diagnostyczne - konsultacje lekarskie - opieka pielęgniarska - koszty szpitalne	- koszty transportu	- straty zdrowotne fizyczne i psychiczne

Efekty leczenia przedstawiane mogą być w jednostkach naturalnych np. odsetek wyleczeń, liczba zdarzeń, czas wolny od objawów choroby, przeżycie. Często stosowane są również specyficzne dla farmakoekonomiki wskaźniki takie jak: lata życia skorygowane o jakość - **QALY** (quality-adjusted life-years). QALY jest wypadkową oczekiwanej długości i jakości życia i odpowiada dodatkowemu rokowi życia w pełnym zdrowiu. Wagi te dla każdego roku życia mają wartość od mniejszej od zera (najniższa jakość życia, śmierć) do 1 (pełne zdrowie). Lata życia skorygowane o jakość to system przydzielania każdemu rokowi życia zyskanemu dzięki zastosowanej pewnej interwencji medycznej wag odzwierciedlających poziom jakości życia [22,42]. QALY uwzględnia indywidualne preferencje chorych, którzy akceptują lub negują zaproponowane metody leczenia. Stosowana jest do oceny jakości usług zdrowotnych świadczonych przez różne instytucje medyczne [57,118].

7. dyskontowanie kosztów i konsekwencji - w celu porównania dzisiejszych i przyszłych (lub przeszłych) kosztów stosuje się zabieg dyskontowania. Teraźniejsza wartość kosztów otrzymana poprzez korektę kosztów, które będą ponoszone w przyszłości, określona jest poniższym wzorem:

$$PV = FV_1/(1+r)^1 + FV_2/(1+r)^2 + \dots + FV_n/(1+r)^n$$

w którym: PV – terażniejsza wartość kosztów (lub zysków)
FV – koszty (lub zyski) ponoszone (uzyskiwane) w przyszłości
r – stopa dyskontowa
n – liczba lat, w których ponoszone są koszty.

Dyskontowanie przeprowadza się w celu sprowadzenia kosztów i wyników do jednego punktu czasowego, gdy analiza rozciągnięta jest w czasie. Konieczność dyskontowania kosztów jest istotna i potrzebna, natomiast wątpliwości budzi dyskontowanie wyników. Proponowana stopa dyskontowa jest ustalana indywidualnie dla danego kraju [43,81].

8. przedstawienie wyników analizy - sposób przedstawienia wyników zależy od wybranego typu analizy. Wyniki analiz typu efektywności kosztów oraz użyteczności kosztów należy przedstawiać w postaci współczynnika koszty/efektywność (użyteczność). Wyniki analiz typu wydajności kosztów należy przedstawiać w postaci korzyści netto.

Jeśli lek przewidziany jest do refundacji, powinny zostać oszacowane całkowite dodatkowe wydatki narodowego systemu ubezpieczeń [81,117]. Analiza farmakoekonomiczna powinna zawierać podsumowanie metod i wyników. Należy oszacować społeczne konsekwencje wprowadzenia nowej terapii, a także możliwość przełożenia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki medycznej. Interpretacja analizy ekonomicznej zależy od wybranej perspektywy [20,101] przedstawionej w tabeli 4.

Tabela 4. Porównanie oczekiwań zdrowotnych różnych grup decyzyjnych

Grupy decyzyjne	Oczekiwanie
Administratorzy Systemu Opieki Zdrowotnej	Zmniejszenie śmiertelności i zachorowalności, maksymalne obniżenie kosztów
Dyrektorzy szpitali	Postęp diagnostyczny i terapeutyczny, zwiększenie skuteczności i obniżenie kosztów
Lekarze	Metody konieczne i najskuteczniejsze, koszty bez znaczenia
Pacjenci	Leczenie bez względu na koszty -najbezpieczniejsze- najskuteczniejsze - najwyższy standard usług

Farmakoekonomika pozwala na wiarygodną ocenę programów profilaktyki zdrowotnej oraz prowadzenie profesjonalnego rachunku kosztów, a także pomaga prowadzić politykę ochrony zdrowia adekwatnie do warunków epidemiologicznych i potrzeb społecznych.

Analizy farmakoekonomiczne, które mają być wykorzystane w Polsce powinny być projektowane i prowadzone w warunkach odzwierciedlających sytuację polskiego systemu opieki zdrowotnej. Systemy ochrony zdrowia oraz uwarunkowania ekonomiczne różnią się, bowiem znacznie między krajami [23,54].

9. analiza inkrementalna – pozwala na obliczenie dodatkowego kosztu w związku z wprowadzeniem nowego leku czy programu i porównanie go z dodatkowym efektem, uzyskanym po zastosowaniu nowego leku. Prowadząc analizę farmakoekonomiczną porównywanych sposobów postępowania terapeutycznego dla dowolnej perspektywy, uwzględniamy zarówno różnicę w skuteczności klinicznej każdego z nich, jak i różnicę w ponoszonych kosztach. Należy dokonać wyboru pomiędzy różnymi sposobami leczenia tego samego chorego lub tej samej grupy chorych, pomiędzy profilaktyką a leczeniem lub pomiędzy różnymi sposobami dawkowania leków [85,119].

Wynik analizy inkrementalnej przedstawiany jest jako inkrementalny współczynnik koszt/efektywność (**incremental cost-effectiveness ratio, ICER**), będący ilorazem różnicy w kosztach i różnicy w skuteczności:

$$\text{ICER} = C_A - C_B / E_A - E_B = \Delta C / \Delta E$$

w którym: C_A – koszt leczenia sposobem A

C_B – koszt leczenia sposobem B

E_A – efekt leczenia sposobem A

E_B – efekt leczenia sposobem B

Δ - różnica w kosztach między porównywalnymi sposobami leczenia

Δ - różnica w efektach między porównywalnymi sposobami leczenia

Współczynnik inkrementalny ICER informuje o względnej wartości dwóch lub więcej interwencji medycznych, czyli ile kosztuje uzyskanie dodatkowej jednostki wyniku przy zastąpieniu starego leku nowym lub, jakie będą oszczędności uzyskane w związku z pogorszeniem efektu [25,85].

10. analiza wrażliwości - analizę wrażliwości przeprowadza się w celu zbadania, jaki wpływ na wynik analizy wywierają zmiany w podstawowych parametrach. W analizie należy:

- zidentyfikować parametry niepewne,

- określić zakres zmienności tych parametrów,
- ocenić wyniki analizy przy założeniu określonej zmienności tych parametrów [81].

Wiarygodny zakres zmienności można określić na podstawie literatury, opinii ekspertów, uzyskanego odchylenia standardowego, należy podać przyczynę wyboru danego parametru.

2.3 Oceny ekonomiczne raka jajnika

Wydatki na opiekę zdrowotną wzrastają we wszystkich krajach świata. Według Światowej Organizacji Zdrowia w ocenie programów profilaktycznych oraz procedur medycznych powinno brać się pod uwagę nie tylko ich skuteczność i bezpieczeństwo, ale także ich kosztową efektywność, czyli związek między skutecznością i kosztami leczenia, stwierdzający czy dodatkowe korzyści kliniczne uzyskane dzięki zastosowaniu droższej alternatywnej procedury medycznej uzasadniają wyższe koszty jej wdrożenia.

Analiza ekonomiczna umożliwia ustalenie potrzeb i korzyści w różnych strukturach służby zdrowia, zajmuje się wprowadzaniem rachunku ekonomicznego do systemów opieki zdrowotnej.

Starzenie się populacji, coraz lepsza opieka medyczna oraz zwiększone oczekiwania społeczeństwa wobec służby zdrowia przyczyniają się do wzrostu wydatków. Niestety źródła finansowania ochrony zdrowia są wszędzie ograniczone. Według danych amerykańskich dynamika wzrostu wydatków w tym sektorze jest o 50 % większa niż powiązany z nią wzrost dochodu narodowego brutto. W Stanach Zjednoczonych udowodniono, że 29 % kosztów na służbę zdrowia zużywanych jest przez pacjentów w ich ostatnim roku życia, a ludzie starsi wymagają większej ilości świadczeń zdrowotnych [53].

Olbrzymie ilości pieniędzy przekazywane na ochronę zdrowia często nie idą w parze z poprawą stanu zdrowotnego społeczeństw, z drugiej strony stosunkowo niewielkie inwestycje mogą prowadzić do znacznych oszczędności. Stąd w dobie intensywnego postępu nauk medycznych, rozwoju metod diagnostycznych i tworzeniu bardziej zaawansowanych technologii terapeutycznych, zwraca się coraz więcej uwagi na nowoczesne sposoby oceny kosztów i skuteczności terapii [18].

Wymagania stawiane służbie zdrowia wynikają z oczekiwań społeczeństwa i szybkiego rozwoju nowych technologii medycznych. Przedłużyła się średnia długość życia, ludzie starsi potrzebują więcej świadczeń zdrowotnych. W tej sytuacji żadna struktura administracyjna na świecie nie jest zdolna do udźwignięcia ciężaru rosnących

kosztów. Nowe technologie, a w tym nowe leki powodują, że między potencjalnymi możliwościami leczenia a zasobami służby zdrowia dysproporcja staje się większa niż kiedykolwiek wcześniej [25].

Wielkość akceptowalnego poziomu kosztów różni się w poszczególnych krajach. Metody uznane za opłacalne w krajach wysoko rozwiniętych mogą okazać się za drogie w naszym kraju. Trudności uogólniania wyników badań farmakoekonomicznych wynikają z odmienności praktyki klinicznej i systemu organizacji i finansowania ochrony zdrowia. Dysponując ograniczonymi zasobami w ochronie zdrowia, wszyscy poszukujemy bardziej skutecznych i mniej kosztownych metod leczenia. Niestety postęp w medycynie i farmacji wymaga dużych nakładów finansowych i z tego powodu właśnie ceny nowych leków są wyższe niż preparatów stosowanych w praktyce klinicznej od lat. Pozostaje kwestią do rozstrzygnięcia, czy koszty leczenia nowym lekiem znajdują swoje uzasadnienie w dodatkowych korzyściach klinicznych płynących z jego zastosowania w porównaniu ze standardowo stosowaną terapią [47,75]. Wiele analiz wykazało, że przeznaczenie funduszy na działania profilaktyczne zmierzające do wczesnego wykrywania raka jajnika jest o wiele bardziej opłacalne niż leczenie.

Standardowa chemioterapia I rzutu w leczeniu zaawansowanego raka jajnika obejmuje kombinację cyklofosfamidu i cisplatyny. Wyniki badań, w których zastosowano leczenie paklitaksel z cisplatyną, ukazują znaczną poprawę stopnia odpowiedzi na leczenie, wydłużenie całego okresu przeżycia oraz okresu przeżycia bez progresji [69,98]. W porównaniu z cyklofosfamidem cena paklitakselu jest wysoka. Analiza farmakoekonomiczna przeprowadzona u pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika wykazała, że leczenie paklitaksel z cisplatyną zapewnia oszczędności rzędu 14 700 USD/1 rok zaoszczędzonego życia w Kanadzie i 19 800-21 200 USD/1 rok zaoszczędzonego życia w USA.

W grupie pacjentek leczonych schematem zawierającym paklitaksel zaobserwowano wydłużenie oczekiwanego przeżycia o 1,27-1,30 roku w porównaniu do grupy leczonej cyklofosfamidem z cisplatyną. Leczenie schematem zawierającym paklitaksel było droższe w porównaniu z terapią alternatywną o 14 700 USD/pacjenta we Włoszech oraz 8 100 USD/pacjenta w Wielkiej Brytanii. Koszty zwiększenia efektywności terapii były największe we Włoszech, najniższe w Wielkiej Brytanii [59].

Analiza wrażliwości wykazała jednocześnie, że koszty zwiększenia efektywności leczenia paklitaksel zmniejszają się dodatkowo przy skróceniu czasu

podawania leku do 3 godzin, co znacznie zmniejsza koszty hospitalizacji. W badaniach klinicznych stwierdzono, że paklitaksel stosowany w połączeniu z cisplatyną zapewnia wydłużenie średniego przeżycia u chorych z zaawansowanym rakiem jajnika w porównaniu z tradycyjnym leczeniem cyklofosfamid z cisplatyną.

Zgodnie z wynikami badań klinicznych, stosując u chorych chemioterapię paklitaksel z cisplatyną, można uzyskać 50 % wydłużenie przeżycia. Stąd wynika średni koszt terapii 50 054 dol. kanadyjskich/pacjentkę w porównaniu do 36 837 dol. kanadyjskich/pacjentkę przy tradycyjnej chemioterapii. Jednocześnie średni koszt 1 zyskanego roku życia wynosi 20 355 dol. kanadyjskich/pacjentkę leczoną schemat paklitaksel/cisplatyna. Jest to wzrost oceniany jako umiarkowany i porównywalny z kosztem innych metod przedłużania życia pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika [71].

Leczenie I rzutu zaawansowanego raka jajnika przy pomocy schematu paklitaksel z cisplatyną zwiększa odpowiedź do 73 % (60 % dla schematu cyklofosfamid/cisplatyna). Udokumentowana chirurgiczna całkowita odpowiedź na leczenie z użyciem paklitakselu wynosi 26 %. Średni okres przeżycia wynosi 33,16 miesiąca dla schematu z paklitakselem i 27,87 dla leczenia standardowego. Dodatkowe koszty leczenia w przeliczeniu na 1 zyskany rok życia są wyższe dla schematu z paklitakselem. [71,72].

Podczas konferencji Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w Los Angeles zaprezentowano wyniki badań pozwalających wprowadzić paklitaksel w połączeniu z pochodnymi platyny jako tzw. „złoty standard” w leczeniu raka jajnika. Zgromadzone dowody są tak przekonujące, że czołowi chemioterapeuci z Wielkiej Brytanii opracowali wskazówki terapeutyczne, w myśl których wszystkie kobiety z zaawansowanym rakiem jajnika powinny mieć zapewniony dostęp do paklitakselu.

Po przeprowadzeniu badania okazało się, że w porównaniu z cyklofosfamidem, paklitaksel częściej powodował występowanie objawów niepożądanych, jak: reakcje alergiczne, utrata włosów, neutropenia. Z kolei po cyklofosfamidzie częściej spotykano zaburzenia za strony przewodu pokarmowego i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Pacjentki przyjmujące paklitaksel lepiej znosiły kurację i rzadziej decydowały się na jej przerwaniu z powodu nasilenia działań niepożądanych [2,102].

Przeżycia wolne od progresji były znacząco większe ($p < 0,001$) dla schematu paklitaksel/cisplatyna w porównaniu z cyklofosfamid/cisplatyna, (mediana wynosiła odpowiednio 18 miesięcy i 13 miesięcy). Przeżycie było znacząco dłuższe w grupie

paklitaksel/cisplatyna niż w cyklofosfamid/cisplatyna (odpowiednio 38 miesięcy i 24 miesiące). Włączając paklitaksel do terapii poprawia się okres przeżycia wolnego od postępu choroby oraz całkowite przeżycia u kobiet z niecałkowitą resekcją jajnika w stopniu III i IV [66,70].

W badaniach podjętych w celu ustalenia działań niepożądanych i możliwości stosowania cisplatyny lub karboplatyny w połączeniu z paklitakselem ustalono, że kombinacja paklitaksel/cisplatyna powodowała znacznie mniej nudności i wymiotów ($p < 0,01$) i mniejszą neurotoksyczność obwodową ($p = 0,04$), ale zaobserwowano więcej granulocytopenii i trombocytopenii ($p < 0,01$). Do remisji określanej na podstawie spadku stężeń Ca 125, doszło u 76 % pacjentek leczonych cisplatyną i 72 % pacjentek leczonych karboplatyną. Mediana przeżyć ogólnych wyniosła 30 miesięcy w przypadku pacjentek leczonych schematem paklitaksel/cisplatyna i 32 miesiące przy leczeniu paklitaksel/karboplatyna [77,105].

Grupa ginekologów onkologicznych przeprowadziła badania porównujące równoznaczność schematów leczenia paklitaksel/cisplatyna i paklitaksel/karboplatyna u wcześniej nie leczonych pacjentek w III stopniu zaawansowania raka jajnika. Okazało się, że schemat paklitaksel/karboplatyna nie jest mniej skuteczny niż paklitaksel/cisplatyna, a zastosowanie karboplatyny znacznie zawyża cenę. Paklitaksel/karboplatyna jest bardziej preferowany z powodu łatwości leczenia i mniejszej toksyczności. Okresy przeżycia w obu grupach są porównywalne [47,89].

3. Cel pracy

Celem pracy jest porównanie ekonomicznej opłacalności leczenia cytostatykami nowej generacji z lekami stosowanymi dotychczas w chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika.

Z punktu widzenia praktycznego najcenniejsze informacje w ocenie skuteczności i ekonomiki leczenia w warunkach polskich wydaje się być bezpośrednie badanie obejmujące analizę chorych leczonych paklitakselem i innymi chemioterapeutykami. Dostępne informacje i badania nad lekiem nie dają odpowiedzi na pytanie jak w warunkach polskich kształtuje się stosunek korzyści terapeutycznych do poniesionych kosztów leczenia.

Obecnie stosowane schematy chemioterapii adiuwantowej i zastępczej u chorych z rakiem jajnika generują określone koszty terapii. Dzięki jej zastosowaniu udaje się uzyskać efekt terapeutyczny w postaci przedłużenia życia chorych czy uwolnienia ich od dolegliwości związanych z chorobą. Określenie nakładów finansowych związanych z zastosowaniem wybranych schematów leczenia pozwoli na oszacowanie potrzeb finansowych szpitala związanych z leczeniem raka jajnika.

Celem pośrednim jest wskazanie kosztów zmiennych, których spadek może przyczynić się do zmniejszenia kosztów całkowitych.

4. Metodyka analizy

Dane do analizy zostały zebrane retrospektywnie w ośrodkach onkologicznych zajmujących się leczeniem pacjentek z rakiem jajnika:

- Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie Gliwice
- Szpital Onkologiczny obecnie Beskidzkie Centrum Onkologii im. Jana Pawła II Bielsko-Biała

Analizę wykonano w oparciu o dokumentację medyczną pacjentek spełniających następujące kryteria:

- rozpoznanie potwierdzone badaniem histopatologicznym
- w chwili rozpoznania zaawansowanie choroby w stadium III wg klasyfikacji Figo
- pacjentki po zabiegu chirurgicznym radykalnym lub redukcyjnym
- brak wcześniejszej chemioterapii i radioterapii
- zastosowano jeden ze schematów chemioterapii:
 - paklitaksel/cisplatyna lub paklitaksel/carboplatyna (grupy badane)
 - cyklofosfamid/cisplatyna (grupa porównawcza)
- pacjentki w grupach badanych otrzymały 6 cykli chemioterapii, w grupie porównawczej od 2 do 12 cykli

4.1 Perspektywa analizy

Wybrana została perspektywa płatnika (ubezpieczyciela). Perspektywa płatnika w analizie farmakoekonomicznej pozwala na wybranie alternatywy najbardziej korzystnej ekonomicznie z punktu widzenia leczenia instytucji płacącej za usługi medyczne.

4.2 Wybór procedur alternatywnych

W grupie badanej oceniane były połączenia alternatywne paklitakselu z cisplatyną lub karboplatyną. Leki te zostały zarejestrowane w Polsce do leczenia raka jajnika. Za schemat odniesienia uznano standard postępowania w leczeniu nowotworów raka jajnika jakim jest połączenie cyklofosfamid z cisplatyną.

Wymienione leki podawano pacjentkom w cyklach 21-dniowych według następujących programów chemioterapii:

A. Grupy badane (6 cykli chemioterapii)

1. **paklitaksel** (*Taxol*, Bristol-Myers Squibb) w dawce 175 mg/m² powierzchni ciała we wlewie 3-godzinnym z **karboplatyną** (*Carboplatin*, Pharmacia, *Carboplatin-Ebewe*, Ebewe, *Paraplatin*, Bristol-Myers-Squibb) w dawce 400 mg/m² powierzchni ciała.
2. **paklitaksel** (*Taxol*, Bristol-Myers Squibb) w dawce 135 mg/m² powierzchni ciała we wlewie 24-godzinnym z **cisplatyną** (*Cisplatyn-Ebewe*, Ebewe, *Platidiam*, Pliva-Lachema) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała.

B. Grupa porównawcza (2-12 cykli chemioterapii)

1. **cisplatyna** (*Cisplatyn-Ebewe*, Ebewe, *Platidiam*, Pliva-Lachema) w dawce 75 mg/m² powierzchni ciała z **cyklofosfamidem** (*Endoxan*, Astra Media) w dawce 750 mg/m² powierzchni ciała.

4.3 Określenie zużytych zasobów

Wielkość zużytych zasobów określono na podstawie danych z uzyskanych historii choroby pacjenta w trakcie leczenia szpitalnego oraz ambulatoryjnego. W dokumentacji medycznej zapisywane były informacje obejmujące okresy hospitalizacji, wizyty ambulatoryjne, wykonane w ich trakcie badania diagnostyczne i zabiegi lecznicze. Dodatkowo wykorzystano dane z kart zleceń lekarskich, w których odnotowano podane leki. Wartość poszczególnych jednostek zasobów ustalona została w oparciu o wysokość kontraktów zawartych przez szpitale z płatnikiem usług zdrowotnych.

Przeanalizowana dokumentacja medyczna wszystkich pacjentek pozwoliła na oszacowanie kosztów. Ze względu na różnice finansowe w poszczególnych latach przyjęto poziom cen obowiązujący w 2002 roku, co umożliwiło porównanie kosztów bez względu na rok leczenia pacjentki. W analizie oceniono bezpośrednie koszty medyczne związane z różnymi sposobami leczenia.

Grupa I to koszty:

- leków cytostatycznych, koszt leku podstawowego dla każdego zastosowanego schematu czyli paklitaksel (PXL), karboplatyna (CBDCA), cisplatyna (DDP) oraz cyklofosfamid,
- leków przeciwwymiotnych znoszących objawy niepożądane po zastosowanej chemioterapii z grupy antagonistów receptorów serotoninowych pochodnych

ondansetronu (Zofran, Atossa), tropisetronu (Navoban) oraz innych (Torecan, Metoclopramid, Aviomarin),

- leków podawanych w przypadku działań niepożądanych, czynniki wzrostu komórek granulocytarnych (Neupogen, Leucomax),

Wartość wszystkich leków obliczono na podstawie danych z hurtowni farmaceutycznej zaopatrującej obydwie szpitale. W przypadku zastosowania preparatów różnych firm przyjęto ich cenę średnią.

Grupa II to koszty diagnostyki wynikające z obowiązujących standardów postępowania dla chemioterapii oraz dodatkowe związane z przebiegiem choroby u pacjentek z rakiem jajnika. Oceniono koszty badań wykonywanych w celu:

- oceny stopnia nasilenia działań niepożądanych cytostatyków, są to morfologia, badanie parametrów biochemicznych krwi, markery nowotworowe, badanie moczu,
- oceny skuteczności zastosowanego leczenia: tomografia jamy brzusznej i miednicy, ultrasonograficzne badanie jamy brzusznej oraz badanie rentgenowskie płuc.

Grupa III to koszty związane z leczeniem szpitalnym oraz wizytami ambulatoryjnymi w przychodni onkologicznej. W hospitalizacji uwzględniono koszty pobytu na oddziale: koszty żywienia, pracy personelu, koszty administracji. W kosztach wizyty ambulatoryjnej ujęto wykonanie podstawowego badania lekarskiego. Koszt hospitalizacji i wizyty ambulatoryjnej określono na podstawie informacji działu finansowego szpitala ustalone w trakcie negocjacji z regionalną jednostką finansującą opiekę zdrowotną.

Zużycie leków cytostatycznych określono dwiema metodami:

Metoda A określa zużycie rzeczywiste, każdorazowe podanie leku przygotowane zostało dla poszczególnego pacjenta z uwzględnieniem zarejestrowanych w Polsce opakowań leków (za opakowanie przyjęto ampułkę), z założeniem strat wynikających z niewykorzystanych pozostałości leku. W przypadku zastosowania leku doustnego przeliczono ilość zastosowanych opakowań.

Metoda B określa najbardziej ekonomiczne zużycie leków przy zastosowaniu centralnego przygotowywania w aptece [15]. Zużycie określono w miligramach, bez uwzględniania opakowań producenta, bez jakichkolwiek strat leków.

W żadnym z analizowanych ośrodków nie funkcjonowało centralne przygotowywanie cytostatyków. Leki przygotowywane były na oddziale przed podaniem go pacjentowi.

Z powodu braku adnotacji w kartach pacjentów nie uwzględniono w ocenie kosztów następujących zasobów:

- pracy ludzkiej związanej z podaniem cytostatyków,
- opieki paliatywnej po zakończeniu chemioterapii,
- amortyzacji sprzętu medycznego,
- trwałej niezdolności do pracy pacjenta.

Oszacowano koszty średnie leczenia pacjentki oraz koszty całkowite leczenia danym schematem grupy pacjentek.

4.4 Ocena efektywności leczenia

Analiza koszty – efektywność bada koszty jak i konsekwencje porównywalnych programów zdrowotnych, a efekt medyczny przedstawiany jest w naturalnych jednostkach klinicznych. W chorobach nowotworowych najczęściej ocenie klinicznej poddawany jest odsetek przeżycia 1,3,5 –letniego czy średnia długość życia pacjentów od momentu wykrycia nowotworu. W przypadku pacjentek z rakiem jajnika efektem medycznym był odsetek chorych, którzy przeżyli rok oraz trzy lata od momentu rozpoznania choroby (data badania histopatologicznego).

Oceniono metodą Kaplan-Meiera średnie przeżycie pacjentek w miesiącach od momentu rozpoznania choroby. Brak zapisu w kartach leczenia pacjentek uniemożliwia dokonanie oceny jakości ich życia w trakcie chemioterapii i po jej zakończeniu, tym samym określenie dodatkowych efektów medycznych nie było możliwe.

4.5 Dyskontowanie

Ze względu na fakt, iż wszystkie schematy chemioterapii stosowane były krócej niż rok, nie przeprowadzono dyskontowania kosztów i efektów.

4.6 Prezentacja wyników

Wyniki analizy przedstawione zostały w postaci współczynników kosztów i efektywności określających koszty uzyskania jednostki efektu przy zastosowaniu poszczególnych schematów leczenia. Dla każdego ze schematów obliczono współczynnik koszt/efektywność (CER) oraz inkrementalny współczynnik koszt/efektywność (ICER).

4.7 Analiza wrażliwości

Analiza wrażliwości została przeprowadzona w celu zbadania, jaki wpływ na wynik analizy wywarły zmiany w kluczowych założeniach lub parametrach. Za parametr niepewny uznano skuteczność poszczególnych schematów leczenia. Przeprowadzono prostą analizę wrażliwości, przeliczając współczynniki przy założeniu równoczesnego obniżenia wartości danego jednego schematu chemioterapii przy równoczesnym wzroście innego.

5. Wyniki

5.1 Charakterystyka pacjentów

W analizie oceniono ogółem 192 karty pacjentek w obu ośrodkach, leczonych z powodu raka jajnika w latach 1997 - 2002. Do dalszej oceny wybrano 122 karty pacjentek z III stopniem klasyfikacji raka jajnika według FIGO, 53 pacjentek z Instytutu Onkologii w Gliwicach Oddział Chemioterapii oraz 69 ze Szpitala Onkologicznego im. Jana Pawła II w Bielsku-Białej Oddział Chemioterapii. Ogółem oceniono 53 karty pacjentek, którym podano połączenie paklitakselu z cisplatyną (22 karty-Gliwice, 31 kart-Bielsko-Biała) oraz 29 kart pacjentek leczonych paklitakselem z karboplatyną (12 kart-Gliwice, 17 kart-Bielsko-Biała) i porównano je z grupą 40 kart (19 kart-Gliwice, 21 kart-Bielsko-Biała), u których zastosowano schemat odniesienia czyli cyklofosfamid z cisplatyną.

Nie zaobserwowano istotnych różnic w rozkładzie wiekowym pacjentek w poszczególnych grupach terapeutycznych ani w ośrodkach, w których prowadzono leczenie. Średnia wieku pacjentek w chwili diagnozy wyniosła 55 ($\pm 1,66$) lat, najmłodszą pacjentkę (w wieku 22 lat) włączono w schemacie paklitaksel z cisplatyną, a najstarszą w schemacie cyklofosfamid z cisplatyną (77 lat). Pacjentek nie różnicowano ze względu na typ histopatologiczny rozpoznanego nowotworu.

Każda pacjentka, u której stosowano schemat zawierający paklitaksel otrzymała 6 cykli chemioterapii (pacjentki z mniejszą ilością cykli nie zostały poddane analizie), a w schemacie odniesienia średnio 6,9 cykli (od 2 - 12 cykli). Szczegółową charakterystykę pacjentek podano w tabeli 5.

Tabela 5. Charakterystyka pacjentek

	Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
Liczba pacjentek	53	29	40
Średni wiek w chwili diagnozy (\pmSD)	54 (\pm 8,55)	54 (\pm 9,39)	57 (\pm 10,55)
Średnia ilość cykli chemioterapii (\pmSD)	6 (\pm 0)	6 (\pm 0)	6,9 (\pm 2,14)

5.2 Bezpośrednie koszty medyczne

5.2.1 Koszty hospitalizacji

Według standardu postępowania w przypadku podawania cytostatyków w raku jajnika pacjentki spędziły w szpitalu łącznie 408 dni, średni czas pobytu pacjentki w szpitalu w czasie całego leczenia wyniósł 3 (± 1) dni. Nie ma istotnych różnic w długości hospitalizacji pacjentek w okresie podawania cytostatyku w zależności od stadium choroby. W obu ośrodkach wszystkie pacjentki poddane chemioterapii były przyjmowane do szpitala w dniu planowego podania cytostatyku (lub dobowo wcześniej) i wypisane w dniu podania ostatniej dawki leków (najczęściej 2-4 doba hospitalizacji). Szczegółowe dane dotyczące długości hospitalizacji w obu ośrodkach przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Długość hospitalizacji w ośrodkach leczących

	Ośrodek leczący	Instytut Onkologii Gliwice	Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała
Hospitalizacja (dni)	ogółem	1096	1484
	średnia na pacjenta ($\pm SD$)	21 ($\pm 5,09$)	22 ($\pm 4,84$)
	średnia na cykl ($\pm SD$)	3 ($\pm 0,97$)	6 ($\pm 1,42$)

Koszty hospitalizacji na jednego pacjenta podane przez Instytut Onkologii i Szpital Onkologiczny wyniosły odpowiednio 129 zł i 108 zł. Obliczony średni koszt hospitalizacji pacjentki w czasie leczenia kształtował się pomiędzy 2 834 zł (dla schematu paklitaxel/cisplatyna czy karboplatyna) a 1 649 zł (dla schematu odniesienia) lub w zależności od ośrodka od 2 451 zł (w Gliwicach) do 2 176 zł (w Bielsku-Białej) i wyniósł średnio 2 412 zł na jedną pacjentkę. Ogółem koszty hospitalizacji wyniosły 294 274 zł dla wszystkich pacjentek bez względu na zastosowany schemat chemioterapii. Szczegółowe dane dotyczące kosztów hospitalizacji dla ośrodków leczących oraz schematów chemioterapii przedstawione zostały w tabelach 7 i 8.

Tabela 7. Koszty hospitalizacji w ośrodkach leczących

Ośrodek leczący	Koszt hospitalizacji (zł)	całkowity	średni/pacjenta (±SD)	średni/cykl (±SD)
Instytut Onkologii Gliwice		140 978	2 659 (±662)	422 (±594)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała		143 295	2 077 (±594)	364 (±99)

Tabela 8. Koszty hospitalizacji w ośrodkach leczących w zależności od terapii.

		Koszt hospitalizacji (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	całkowity	średni/pacjenta (±SD)	średni/cykl (±SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaxel Cisplatyna*	67 917	3 087	514
	Paklitaxel Karboplatyna*	37 045	3 087	514
	Cyklofosfamid Cisplatyna	36 016	1 779 (±536)	257
ogółem		140 978	2 659 (±616)	429
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaxel Cisplatyna*	79 980	2 580	430
	Paklitaxel Karboplatyna*	43 860	2 580	430
	Cyklofosfamid Cisplatyna	19 455	1 368 (±634)	215
ogółem		143 295	2 077 (±571)	368

* ze względu na stałą liczbę cykli i wartość hospitalizacji nie podano wartości SD

5.2.2 Koszty wizyt ambulatoryjnych

Uwzględniono wszystkie wizyty w trakcie leczenia pacjentki od momentu diagnozy do śmierci bądź czasu zakończenia analizy, bez względu na rodzaj udzielanej porady ambulatoryjnej. Ogółem pacjentki odbyły 1492 wizyty ambulatoryjne, średnio każda pojawiła się w przychodni 16-krotnie w czasie całego leczenia. W schemacie paklitaxel/cisplatyna i paklitaxel/karboplatyna pacjenci ogółem odbyli odpowiednio 615 i 334 wizyty ambulatoryjne, a w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna 543 wizyty. Analizę ilości wizyt według ośrodków leczących przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Koszty wizyt ambulatoryjnych w zależności od ośrodka leczącego (zł)

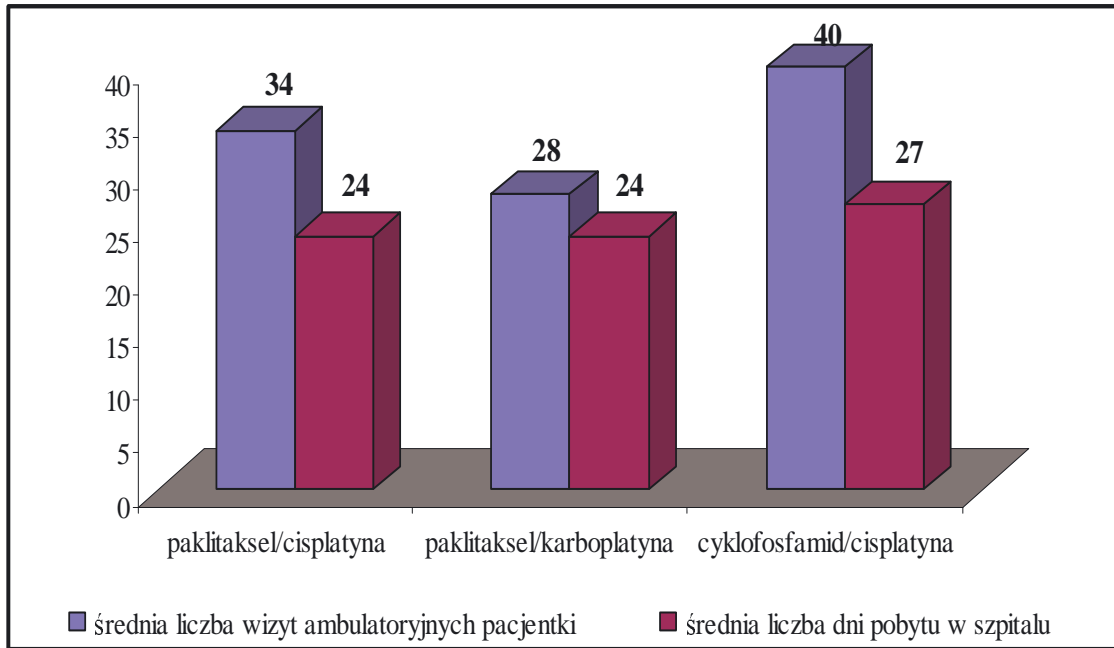
Ośrodek leczący		Instytut Onkologii Gliwice	Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała
Wizyty ambulatoryjne	ogółem	668	824
	średnio/pacjenta (±SD)	21 (±4)	19 (±2)
	średnio/cykl (±SD)	135 (±65)	91 (±384)

Koszt wizyty ambulatoryjnej podany przez Instytut Onkologii i Szpital Onkologiczny wyniósł odpowiednio 69 zł i 46 zł. Średni koszt wszystkich wizyt w ramach jednego cyklu wyniósł 671 zł. Najwięcej (średnio) kosztowały wizyty pacjentki leczonej schematem cyklofosfamid z cisplatyną (915 zł), a najmniej leczonej paklitakselem z karboplatyną (492 zł). Natomiast porównanie obu ośrodków wykazało, że najwyższy średni koszt wizyty ambulatoryjnej był w Gliwicach – 168 zł, a najniższy w Bielsku-Białej – 97 zł. Średni koszt wizyty w czasie jednego cyklu wynosił 136 zł, najniższe koszty miał ośrodek bielski, a najwyższe gliwicki. Dane obejmujące koszty wizyt ambulatoryjnych z podziałem na ośrodki leczące oraz schematy chemioterapii przedstawiono w tabeli 10.

Tabela 10. Koszty wizyt ambulatoryjnych w ośrodkach leczących w zależności od terapii

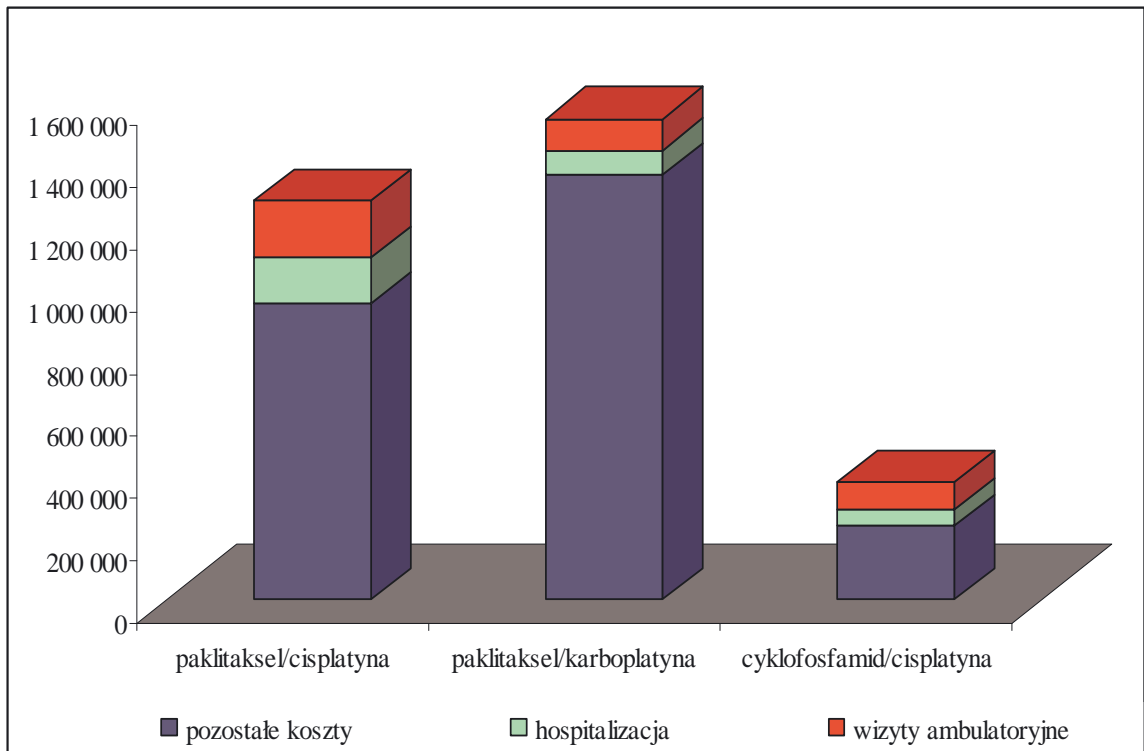
		Koszt wizyt ambulatoryjnych (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	całkowity	średni/pacjenta (±SD)	średni/cykl (±SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaxel Cisplatyna	17 667	769 (±250)	155 (±42)
	Paklitaxel Karboplatyna	9 798	755 (±300)	172 (±402)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	18 285	915 (±281)	168 (±63)
ogółem		45 750	863 (±116)	282 (±59)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaxel Cisplatyna	16 054	502 (±177)	97 (±30)
	Paklitaxel Karboplatyna	8 832	492 (±212)	106 (±32)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	13 018	593 (±182)	119 (±49)
ogółem		37 904	549 (±55)	197(±46)

Porównanie średniej liczby wizyt ambulatoryjnych oraz długości hospitalizacji jednej pacjentki w czasie chemioterapii, w zależności od zastosowanego schematu leczenia przedstawiono na wykresie 2. Najmniej wizyt ambulatoryjnych odbyły pacjentki leczone połączeniem paklitakselu z karboplatiną, a najdłużej w szpitalu przebywały pacjentki leczone cyklofosfamidem z cisplatiną ze względu na większą liczbę kursów chemioterapii.



Wykres 2. Porównanie hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych

Dane dotyczące udziału kosztów hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych w poszczególnych schematach leczenia przedstawione zostały na wykresie 3. Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych stanowiły od 8 do 30 % kosztów całkowitych leczenia raka jajnika. W schemacie cyklofosfamid z cisplatiną koszt hospitalizacji jest największy ze względu na dłuższy okres pobytu pacjentek w szpitalu.



Wykres 3. Udział wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji w kosztach całkowitych

5.2.3 Koszty diagnostyki

W trakcie leczenia raka jajnika w ramach poszczególnych schematów chemioterapeutycznych nie zaobserwowano istotnych różnic statystycznych w kosztach diagnostyki. Ogółem wykonano 5 981 różnych badań diagnostycznych. Najwięcej badań wykonano w celu oceny toksyczności zastosowanego leczenia (996 - morfologii, 2 112 – analiz biochemicznych), a ich liczba była związana z ilością podanych cykli. Do oceny postępów leczenia stosowano badania immunologiczne antygenu Ca-125 czy CEA, a przerzutów badania obrazowe ultrasonograficzne (USG jamy brzusznej, TK jamy brzusznej i miednicy), badania rentgenowskie, mammografia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 11.

Tabela 11. Ilościowy rozkład badań diagnostycznych w zależności od terapii

Schemat leczenia		Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
Badania biochemiczne	Morfologia	484	208	304
	Mocznik Kreatynina	406	181	294
	Aminotransferazy Aspat, Alat	344	186	24
	Badanie moczu	360	179	282
	Jonogram (elektrolity)	328	179	163
	Poziom bilirubiny	5	14	1
	Poziom cukru	0	0	137
Badania immunologiczne	Antygen Ca - 125	406	187	290
	Antygen CEA	195	10	176
Badania obrazowe	RTG klatki piersiowej	40	10	30
	USG jamy brzusznej	46	248	27
	TK jamy brzusznej i miednicy	20	6	15
	Mammografia	5	1	0
	Urografia	2	1	3

Ogółem na diagnostykę wydano 101 542 zł. Średnio w czasie jednego cyklu wydano 133 zł na diagnozowanie jednej pacjentki, a w czasie całego leczenia około 826 zł. Najwięcej na diagnozowanie jednej pacjentki wydano w Bielsku-Białej (943 zł). Ogółem największy koszt poniesiono na diagnozowanie pacjentek leczonych tam schematem paklitaksel z cisplatyną (28 909 zł). Koszty diagnostyki w ośrodkach leczących w zależności od schematu chemioterapii zostały przedstawione w tabeli 12.

Tabela 12. Koszty diagnostyki w ośrodkach leczących w zależności od terapii

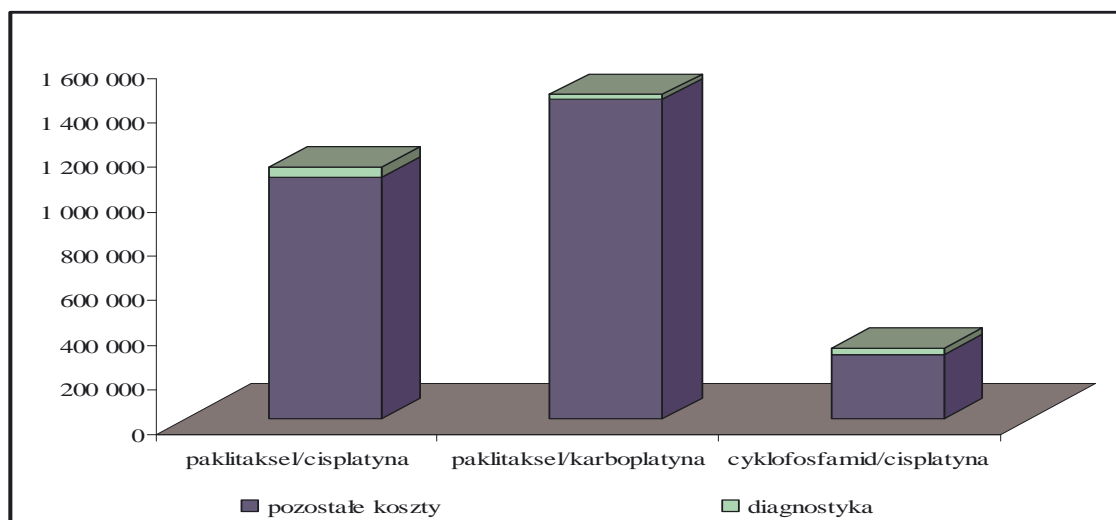
		Koszty diagnostyki (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	całkowity	średni/ pacjenta (\pm SD)	średni/cykl (\pm SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaksel Cisplatyna	16 211	737 (\pm 392)	121 (\pm 66)
	Paklitaksel Karboplatyna	10 040	837 (\pm 178)	139 (\pm 30)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	10 582	557 (\pm 218)	76 (\pm 17)
ogółem		36 833	710 (\pm 114)	112 (\pm 25)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaksel Cisplatyna	28 909	933 (\pm 392)	154 (\pm 89)
	Paklitaksel Karboplatyna	17 031	1 002 (\pm 249)	167 (\pm 42)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	18 769	894 (\pm 387)	137 (\pm 33)
ogółem		64 709	943 (\pm 144)	153 (\pm 30)

Największy koszt poniesiono na przeprowadzenie badań immunologicznych wydając na nie 36 015 zł, podobny koszt stanowiły badania biochemiczne i obrazowe odpowiednio 28 528 zł i 28 320 zł. Rozkład całkowitych wydatków poniesionych na poszczególne badania diagnostyczne przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Koszty całkowite poszczególnych badań diagnostycznych (zł)

	Schemat leczenia	Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
	Rodzaj badania			
Badania biochemiczne	Morfologia	2 420	1 040	1 520
	Mocznik Kreatynina	4 060	1 810	2 940
	Aminotransferazy Aspat, Alat	3 440	1 860	240
	Badanie moczu	2 160	1 074	1 692
	Jonogram (elektrolity)	1 640	895	815
	Poziom bilirubiny	25	70	5
	Poziom cukru	-	-	822
Badania immunologiczne	Antygen Ca -125	12 180	5 610	8 700
	Antygen CEA	4 875	250	4 400
Badania obrazowe	RTG klatki piersiowej	800	200	600
	USG jamy brzusznej	1 840	9 920	1 080
	TK jamy brzusznej i miednicy	6 400	1 920	4 800
	Mammografia	300	60	-
	Urografia	160	80	240

Udział kosztów diagnostyki w kosztach całkowitych poszczególnych schematów chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika jest niewielki i nie przekracza 10 %. Szczegółowe dane przedstawiono na wykresie 4.



Wykres 4. Udział kosztów diagnostyki w kosztach całkowitych

5.2.4. Koszty leków

5.2.4.1 Koszty cytostatyków

Pacjentki z rakiem jajnika otrzymały cztery rodzaje cytostatyków: paklitaksel, cisplatyna, karboplatyna i cyklofosfamid. Szczegółowe dane dotyczące średniej ilości leku podanego pacjentkom przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Zużycie cytostatyków w schematach terapeutycznych (w miligramach)

Schemat chemioterapii	Ośrodek leczący	Instytut Onkologii Gliwice			Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała		
		ogółem	średnio/pacjenta	średnio/cykl	ogółem	średnio/pacjenta	średnio/cykl
paklitaksel cisplatyna		31 140	1 415	236	47 460	1 531	255
		15 600	709	117	21 660	699	116
paklitaksel karboplatyna		19 980	1 665	278	30 210	1 777	296
		42 600	3 550	592	70 200	4 129	688
cyklofosfamid cisplatyna		181 600	9 758	1 455	165 600	7 886	1 200
		16 830	886	120	14 740	702	110

Ogółem na wszystkie leki cytostatyczne wydano 1 458 296 zł. Najwięcej wydano na leczenie schematem zawierającym paklitaksel i cisplatynę, koszty całkowite leczenia wszystkich pacjentek wyniosły 812 846 zł. Jednak średnie wydatki na cytostatyki na jednego pacjenta były największe w schemacie paklitaksel/karboplatyna i wyniosły 21 460 zł, podczas gdy w schematach paklitaksel/cisplatyna i cyklofosfamid/cisplatyna leczenie jednego pacjenta kosztowało odpowiednio: 18 191 zł i 577 zł. W obliczeniach przyjęto uśrednioną cenę dla wszystkich preparatów cytostatycznych. W przypadku paklitakselu cena 1mg leku w obu ośrodkach leczących była identyczna. Szczegółowe dane dotyczące średnich kosztów całkowitych (na pacjenta oraz na cykl) poszczególnych schematów leczniczych oraz ośrodków leczących zostały przedstawione w tabeli 15.

Tabela 15. Koszty cytostatyków w ośrodkach leczących (zł)

Schemat chemioterapii	Instytut Onkologii Gliwice			Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała		
	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)
paklitaksel cisplatyna	319 524	14 524 (±190)	2 421 (±317)	476 508	15 371 (±217)	2 562 (±362)
	7 066	321 (±409)	54 (±7)	9 746	314 (±54)	52 (±9)
paklitaksel karboplatyna	205 913	17 159 (±253)	2 860 (±376)	309 972	18 234 (±175)	3 039 (±291)
	41 649	3 471 (±396)	578 (±66)	64 823	3 813 (±688)	636 (±115)
cyklofosfamid cisplatyna	4 596	242 (±80)	33 (±4)	4 113	185 (±71)	29 (±6)
	7 614	401 (±130)	54 (±8)	6 773	323 (±111)	50 (±10)

Centralne przygotowanie cytostatyków w aptece szpitalnej pozwoliłoby tylko nieznacznie (około 5 - 10 %) zmniejszyć koszty leków. Jest to spowodowane tym, że w przypadku schematów z paklitakselem cena leku jest ustalona przez producenta (lek był w tym okresie refundowany przez Kasę Chorych) i niezależnie od wielkości opakowania cena 1mg leku jest stała. Z analizy kosztów leków wynika, że w przypadku schematu z cyklofosfamidem i cisplatyną zaobserwowano możliwość oszczędności i wydaje się, że najbardziej opłacalne są ampułki leku z cisplatyną w opakowaniach 50 mg. Dane obejmujące koszty całkowite cytostatyków z podziałem na poszczególne schematy oraz ośrodki leczące przedstawione zostały w tabelach 16 i 17.

Tabela 16. Koszty cytostatyków w zależności od ośrodka leczącego i terapii (obliczenia metodą B)

Schemat chemioterapii	Instytut Onkologii Gliwice			Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała		
	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)
paklitaksel cisplatyna	319 496	137 883 (±258)	3 874 (±102)	480 784	15 509 (±212)	2 618 (±362)
	6 477	294 (±28)	51 (±5)	9 170	296 (±49)	50 (±8)
paklitaksel karboplatyna	204 995	17 082 (±219)	2 847 (±365)	309 955	18 233 (±175)	3 039 (±291)
	45 840	3 820 (±708)	636 (±118)	75 537	4 44 (±943)	741 (±157)
cyklofosfamid cisplatyna	4 346	229 (±70)	30 (±4)	3 963	189 (±70)	29 (±10)
	7 203	379 (±118)	51 (±7)	6 309	300 (±102)	47 (±10)

Tabela 17. Koszty cytostatyków w zależności od schematu leczenia (metoda A i B)

Schemat chemioterapii	Metoda A			Metoda B		
	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)	ogółem	średnio/ pacjenta (±SD)	średnio/ cykl (±SD)
paklitaksel cisplatyna	796 032	15 019 (±236)	2 491 (±71)	800280	15 100 (±236)	3 246 (±628)
	16 812	317 (±485)	53 (±1)	15647	295 (±455)	50 (±0)
paklitaksel karboplatyna	515 885	17 789 (±148)	2 949 (±560)	514949	17 757 (±1480)	2 943 (±96)
	106 472	3 671 (±560)	607 (±992)	121377	4 185 (±358)	89 (±52)
cyklofosfamid cisplatyna	8 709	218 (±240)	31 (±160)	8 309	208 (±229)	30 (±1)
	14 387	360 (±397)	52 (±62)	13 512	338 (±373)	49 (±2)

5.2.4.2 Koszty leków przeciwwymiotnych

W miarę wprowadzania do lecznictwa coraz większej liczby leków cytostatycznych i systematyzowania leczenia przeciwnowotworowego coraz większym problemem okazują się nudności i wymioty towarzyszące temu leczeniu. Jest to częsty i szczególnie dokuczliwy objaw niepożądany, powodujący pogorszenie jakości życia chorych. W przypadku raka jajnika silne nudności uniemożliwiają codzienną aktywność wywołuje cisplatyna i jej pochodne oraz cyklofosfamid. Koszt całkowity wszystkich leków p/wymiotnych stosowanych u analizowanych pacjentek z rakiem jajnika wynosił 86 454 zł. Udział ilościowy poszczególnych leków w zależności od schematu leczenia przedstawiono w tabeli 18.

Tabela 18. Zużycie leków p/wymiotnych w zależności od schematu leczenia (ilość opakowań leku)

Schemat leczenia	Paklitaksel	Paklitaksel	Cyklofosfamid
Nazwa leku	Cisplatyna	Karboplatyna	Cisplatyna
Zofran 8 mg x 10 tbl	68	15	46
Zofran 8 mg x 5 amp	108	58	40
Zofran 16 mg x 1supp	8	15	4
Torecan 6,5 mg x 6 supp	14	44	48
Torecan 6,5 mg x 50 tbl	0	23	33
Navoban 5 mg x 5 kaps	14	65	71
Metoclopramid x 50 tbl	131	62	86
Aviomarin x 5 tbl	6	0	0

Najwięcej w trakcie leczenia zastosowano leku: ampułki Zofran 8mg i tabletki Metoclopramid 10 mg, a najmniej tabletek Aviomarin. Największy koszt stanowił Navoban 5 mg (44 884 zł), a następnie Zofran 8 mg tabletki i ampułki, odpowiednio 22 258 zł i 15 825 zł. Koszty całkowite leków p/wymiotnych przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Koszty całkowite leków p/wymiotnych (zł)

Schemat leczenia Nazwa leku	Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
Zofran 8 mg x 10 tbl	11 795	2 852	7 612
Zofran 8 mg x 5 amp	7 971	4 362	3 492
Zofran 16 mg x 1 supp	547	709	273
Torecan 6,5 mg x 6 supp	132	416	454
Torecan 6,5 mg x 50 tbl	0	6 883	529
Navoban 5 mg x 5 kaps	4 182	19 453	21 249
Metoclopramid x 50 tbl	164	81	112
Aviomarin x 5 tbl	69	0	0
Ogółem	24 860	34 757	33 721

Z kolei koszty całkowite były porównywalne w obu ośrodkach, nieznacznie był on wyższy w przypadku Instytutu Onkologii w Gliwicach i wynosił 45 721 zł, a w Szpitalu Onkologicznym w Bielsku-Białej 40 733 zł, co przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Koszty leków p/wymiotnych w ośrodkach leczących

		Koszty leków p/wymiotnych (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	całkowity	średni/ pacjenta (±SD)	średni/cykl (±SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaksel Cisplatyna	12 120	551 (±417)	92 (±95)
	Paklitaksel Karboplatyna	15 783	289 (±152)	475 (±46)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	17 818	938 (±276)	169 (±618)
ogółem		45 721	1 778 (±132)	736 (±317)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaksel Cisplatyna	12 740	411 (±454)	60 (±97)
	Paklitaksel Karboplatyna	12 090	711 (±205)	118 (±469)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	15 903	757 (±233)	122 (±473)
ogółem		40 733	1 880 (±136)	301 (±215)

5.2.4.3 Koszty czynników wzrostu dla kolonii granulocytów

W zapobieganiu skutkom neutropenii po cytostatykach używane są czynniki wzrostu. Skracają one czas trwania neutropenii, zmniejszają liczbę dni z gorączką, czas hospitalizacji, a także liczbę wczesnych zgonów związanych z zakażeniami, dlatego stosowanie tego typu leków jest bardzo uzasadnione. W obydwu ośrodkach stosowano: Neupogen fiołki 30 Mj.m. w 1ml oraz Neupogen fiołki 48 Mj.m. w 1,6 ml. Ilościowy udział leków przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Zużycie czynników wzrostu w zależności od schematu leczenia (ilość opakowań leku)

Schemat leczenia Nazwa leku	Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
Neupogen fiołki 30 Mj.m./ 1ml	85	20	0
Neupogen fiołki 48 Mj.m./ 1,6ml	130	1085	220

Najwięcej czynników wzrostu podano w Szpitalu Onkologicznym w Bielsku-Białej i kosztowały one 513 188 zł. Średni koszt na cykl u pacjentek leczonych czynnikami wzrostu w obu analizowanych szpitalach był porównywalny i mieścił się w granicach od 4 284 zł do 5 391 zł na cykl. Koszty czynników wzrostu w ośrodkach leczących przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Koszty czynników wzrostu w ośrodkach leczących

		Koszty czynników wzrostu (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	całkowity	średni/ pacjenta (±SD)	średni/ cykl (±SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaxel Cisplatyna	6 180	281 (±154)	47 (±378)
	Paklitaxel Karboplatyna	358 954	29 913 (±550)	4 985 (±113)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	46 350	2 439 (±1082)	359 (±265)
ogółem		405 304	32 633 (±465)	5391 (±132)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaxel Cisplatyna	104 794	2 392 (±683)	399 (±158)
	Paklitaxel Karboplatyna	318 784	18 752 (±397)	3 125 (±300)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	89 610	4 267 (±830)	760 (±225)
ogółem		513 188	25 411 (±220)	4 284 (±71)

Udział kosztów całkowitych poszczególnych preparatów został przedstawiony w tabeli 23. Największy koszt stanowiły czynniki wzrostu w schemacie paklitaxel z karboplatyną (677 558 zł).

Tabela 23. Koszty całkowite czynników wzrostu (zł)

Schemat leczenia Nazwa leku	Paklitaxel Cisplatyna	Paklitaxel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
Neupogen fiołki 30 Mj.m./ 1ml	30 634	7 208	0
Neupogen fiołki 48 Mj.m./ 1,6ml	80 340	670 350	135 960
Ogółem	110 974	677 558	135 960

Ogółem na leczenie działań niepożądanych i zapobieganie im wydano 1 576 081 zł. Najwięcej wydano na leki dodatkowe dla pacjentek leczonych schematem paklitaksel z karboplatyną, średnio 24 331 zł dla jednej pacjentki, w pozostałych schematach koszty te wyniosły 3 396 zł i 3 202 zł odpowiednio dla terapii paklitaksel/cisplatyna i cyklofosfamid/cisplatyna.

5.2.5 Koszty całkowite

Koszty całkowite określono uwzględniając wszystkie koszty składowe. Na leczenie wszystkich badanych pacjentek wydano 2 938 893 zł. Średnio najtańszy był jeden cykl leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu z cisplatyną i wahał się w granicach 1 018 zł- 1 306 zł, a największy koszt leczenia jednego cyklu chemioterapii był z użyciem paklitakselu z karboplatyną (7 593 zł – 9 567 zł).

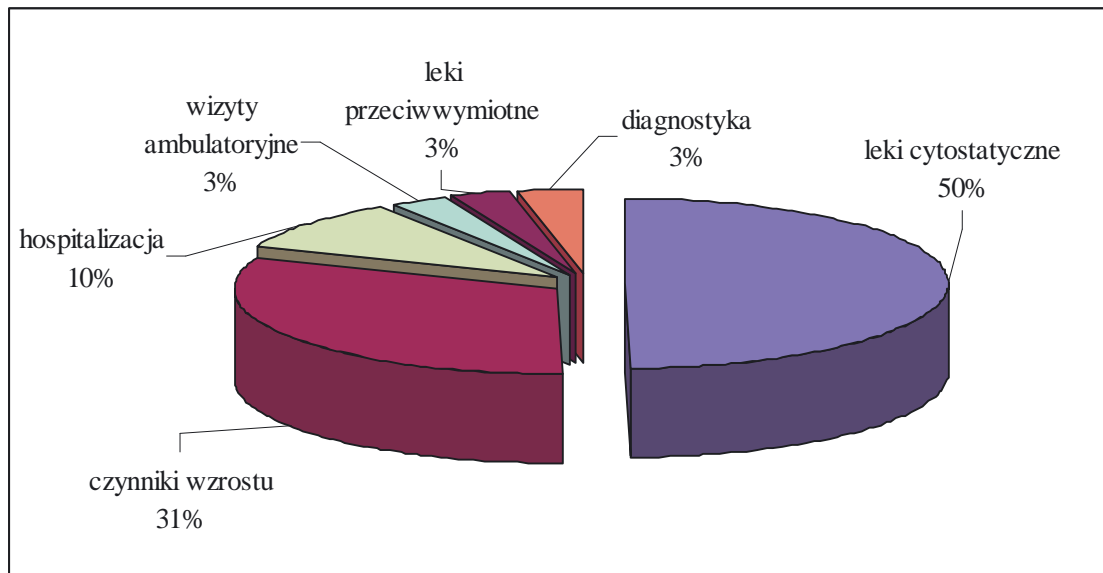
Szczegółowe dane dotyczące kosztów całkowitych w poszczególnych schematach przedstawiono w tabeli 24.

Tabela 24. Koszty całkowite w ośrodkach leczących

		Koszty całkowite (zł)		
Ośrodek leczący	Schemat chemioterapii	ogółem	średni/ pacjenta (\pm SD)	średni/ cykl (\pm SD)
Instytut Onkologii Gliwice	Paklitaksel Cisplatyna	439 876	19 994 (\pm 1 466)	3 332 (\pm 1 111)
	Paklitaksel Karboplatyna	688 836	57 403 (\pm 1 344)	9 567 (\pm 1 924)
	Cyklofosfamid Cisplatyna*	142 458	7 498 (\pm5 980)	1 018 (\pm107)
Szpital Onkologiczny Bielsko-Biała	Paklitaksel Cisplatyna	692 520	22 339 (\pm 1 616)	3 723 (\pm 897)
	Paklitaksel Karboplatyna	774 456	45 556 (\pm 1 253)	7 593 (\pm 1 498)
	Cyklofosfamid Cisplatyna	178 924	8 520 (\pm 5 834)	1 306 (\pm 207)

* *schemat najtańszy*

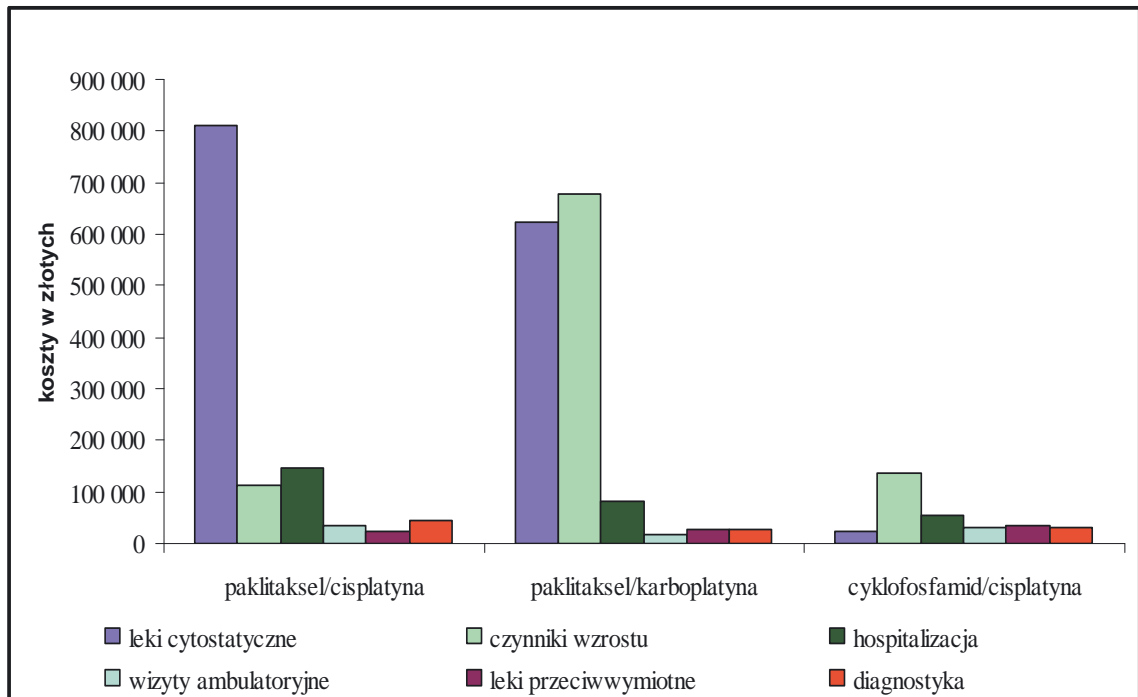
Analizując całkowite koszty leczenia wszystkich pacjentek stwierdzono, że zasadnicze składowe kosztów to koszt cytostatyków stanowiący połowę wszystkich wydatków oraz koszt czynników wzrostu, które pochłonęły 31% kosztów. Szczegółowy udział poszczególnych kosztów w kosztach całkowitych przedstawiono na wykresie 5.



Wykres 5. Podział wartościowy kosztów całkowitych

Pozostałe koszty poza czynnikami wzrostu i cytostatykami tylko w nieznaczny sposób zawiązują koszt leczenia i stanowią razem około 19 %.

Jednak rozkład wartościowy kosztów składowych w poszczególnych schematach jest istotnie różny od rozkładu ogólnego. Tylko w przypadku schematu paklitaksel/cisplatyna głównym składnikiem kosztów są koszty cytostatyków. W przypadku schematu paklitaksel/karboplatyna cytostatyki stanowią dopiero drugi składnik pod względem wartościowym i pochłaniają około 43% kosztów, natomiast 47% stanowią koszty czynników wzrostu. W przypadku schematu cyklofosfamid/cisplatyna udział cytostatyków w kosztach całkowitych jest najmniejszy w porównaniu z pozostałymi składowymi, najwięcej wydawane jest na czynniki wzrostu – 44%. Szczegółowe dane dotyczące wartościowego podziału kosztów całkowitych w poszczególnych schematach przedstawiono na wykresie 6.



Wykres 6. Podział kosztów całkowitych w schematach leczenia

5.3 Ocena efektywności leczenia

Wybór jednostki pomiaru efektywności leczenia związany jest ze sposobem i rodzajem zebranych informacji zawartych w kartach leczenia pacjentów. W przypadku chorób nowotworowych możliwa jest ocena stanu klinicznego pacjenta wyrażająca odsetek uzyskanych odpowiedzi klinicznych [83,121].

Analiza wykazała, że wszystkie pacjentki leczone schematem paklitaksel z karboplatyną przeżyły rok, od momentu postawienia diagnozy. W pozostałych schematach roczne przeżycie wyniosło 79% (42 pacjentki) i 85% (34 pacjentki) odpowiednio dla schematu paklitaksel z cisplatyną i cyklofosfamid z cisplatyną.

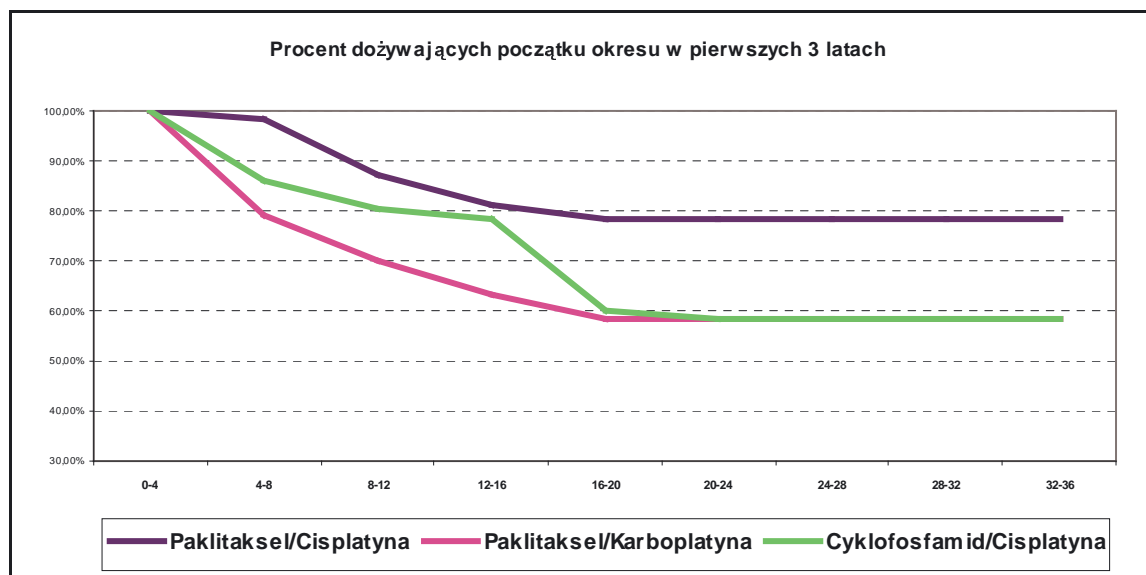
W przypadku przeżycia 3-letniego największy odsetek obserwowano również dla schematu paklitaksel z karboplatyną (62% czyli 18 pacjentek), w grupie leczonej cyklofosfamidem z cisplatyną przeżyło 50% pacjentek (20 z 40 osób), a w grupie paklitaksel z cisplatyną 13% (7 z 53 pacjentek).

Średnio najdłużej żyły pacjentki leczone paklitakselem i karboplatyną (> 46 miesięcy), najkrócej (40 miesięcy) cyklofosfamidem i cisplatyną, jednak różnice są nieistotne statystycznie. Szczegółowe dane dotyczące statystyki opisowej przeżycia pacjentek przedstawiono w tabeli 25.

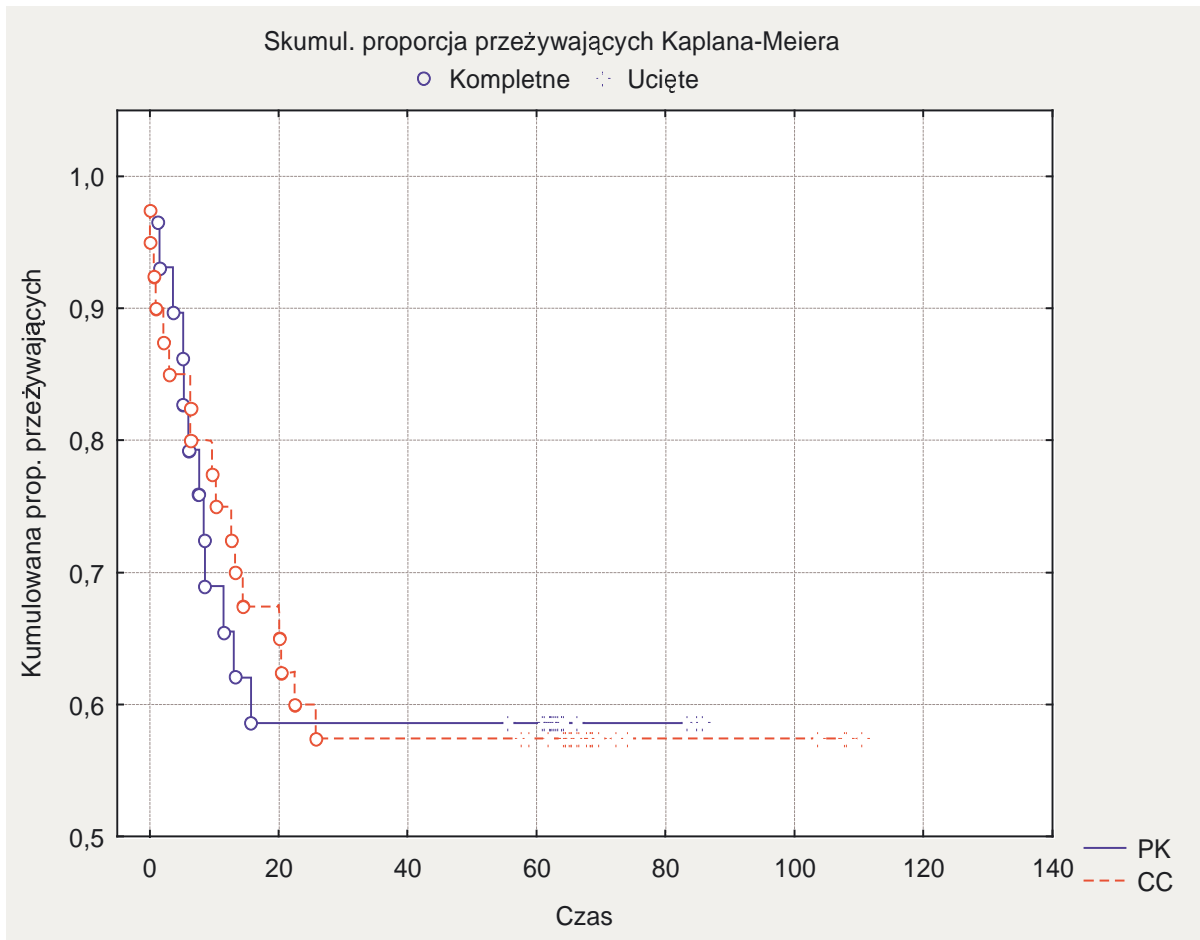
Tabela 25. Statystyka opisowa przeżycia w grupach (w miesiącach)

Grupa chemioterapii	Mediana	Średni czas przeżycia	Odchylenie standardowe
Paklitaksel Cisplatyna	61,10	41,91	30,48
Paklitaksel Karboplatyna	63,05	46,42	34,54
Cyklofosfamid Cisplatyna	43,11	40,38	20,49
Razem	44,63	42,74	28,11

Na wykresie 7 przedstawiono odsetek pacjentek dożywających początku kolejnego 4-miesięcznego okresu w pierwszych 3 latach od momentu rozpoznania choroby. Wykres wykazuje stałą, powolną tendencję do obniżania się szans przeżycia kolejnego 4-miesięcznego okresu u chorych leczonych paklitakselem z cisplatyną, osiągając po 3 latach wartość rzędu 80 %. Pozostałe dwa schematy wykazują gorsze rokowania co do szans przeżycia kolejnego okresu czteromiesięcznego, szczególnie po zakończeniu pierwszego roku leczenia, osiągając niższe wartości szans przeżycia rzędu 60 % (po około 16 miesiącach). Obrazuje to różnice między schematem paklitaksel z cisplatyną a dwoma pozostałymi schematami.

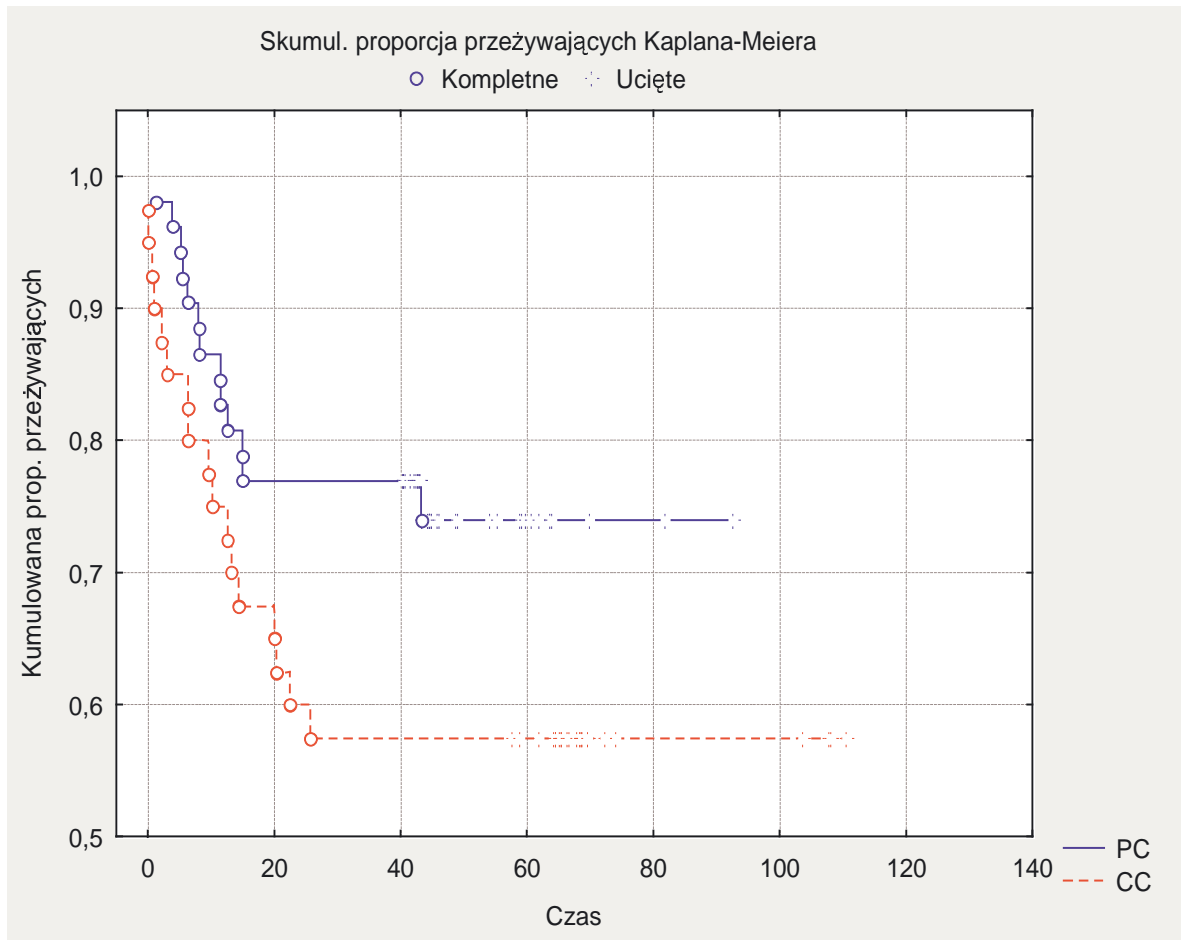


Wykres 7. Procent pacjentek dożywających początku okresu w pierwszych 3 latach



Wykres 8. Skumulowana proporcja przeżywających określona metodą Kaplana-Meiera w schemacie paklitaksel z karboplatiną i cyklofosfamid z cisplatiną. (kompletne-zgon, ucięte-brak danych dotyczących zgonu)

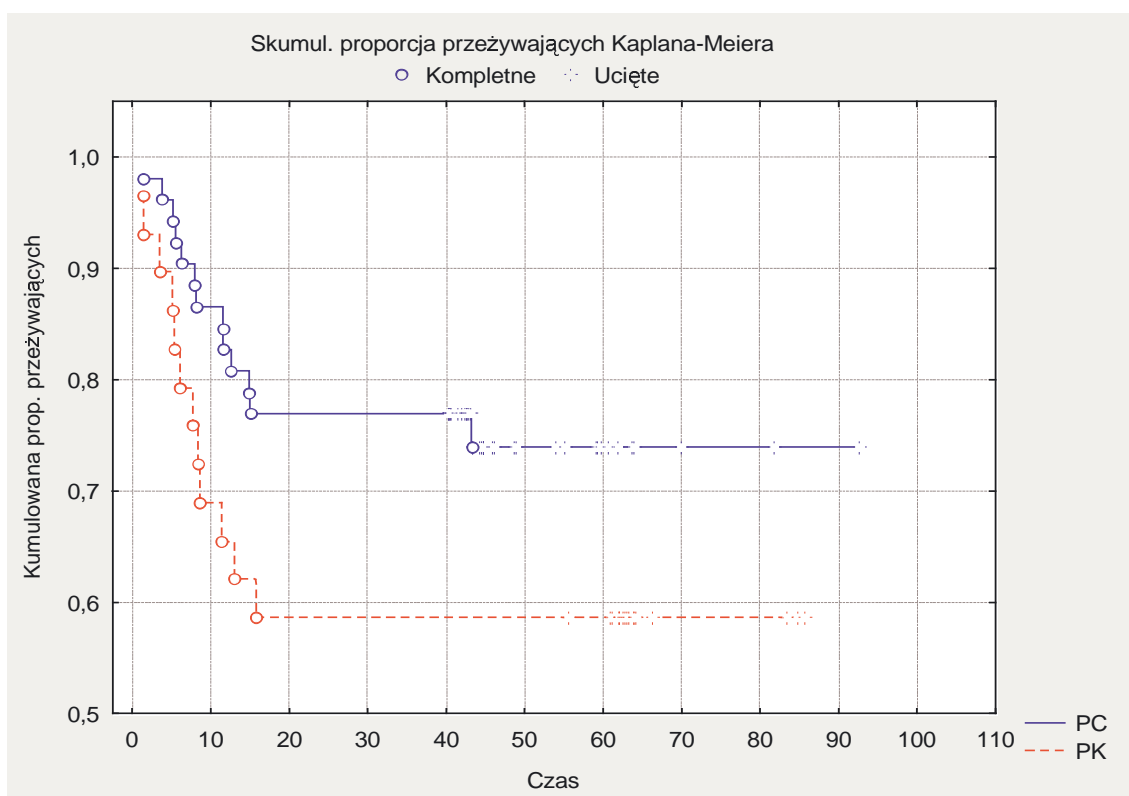
Przeprowadzona metodą Kaplana-Meiera analiza przeżycia porównująca dane w dwóch schematach leczenia (wykres 8) wykazała w początkowym okresie leczenia nieznaczną przewagę schematu paklitaksel z karboplatiną. Po upływie 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia przewagę uzyskano dla schematu cyklofosfamid z cisplatiną. Po upływie 36 miesięcy od diagnozy nie wykazano istotnych statystycznie różnic w przeżyciu pomiędzy tymi schematami leczenia.



Wykres 9. Skumulowana proporcja przeżywających w grupach leczonych paklitakselem z cisplatyną i cyklofosfamidem z cisplatyną.

(kompletne-zgon, ucięte-brak danych dotyczących zgonu)

Wykres 9 przedstawia porównanie leczenia schematem paklitaksel z cisplatyną i cyklofosfamid z cisplatyną. Cały okres obserwacji wskazuje na przewagę przeżycia w schemacie z paklitakselem, pierwsze 18 miesięcy wykazuje jednak nieznaczną, a w następnych miesiącach wyraźną różnicę przeżycia. Po okresie 36 miesięcy przeżycie w grupie paklitaksel z cisplatyną jest o około 20 % większe niż w grupie cyklofosfamid z cisplatyną.



Wykres 10. Skumulowana proporcja przeżywających w grupach leczonych paklitakselem z cisplatiną i paklitakselem z karboplatiną (kompletne-zgon, ucięte-brak danych dotyczących zgonu)

W schematach leczenia przedstawionych na wykresie 10 sytuacja jest analogiczna jak w schematach porównywanych na wykresie 7 z tym, że w okresie początkowych 18 miesięcy leczenia bardziej uwidacznia się przewaga schematu leczenia paklitaksel z cisplatiną nad schematem paklitaksel z karboplatiną w porównaniu do poprzedniego wykresu. Po okresie 36 miesięcy przeżycie w grupie paklitaksel z cisplatiną jest o około 20 % większe niż w grupie paklitaksel z karboplatiną.

5.4 Współczynniki koszt - efektywność

Współczynnik koszt-efektywność określa koszty uzyskania jednostki efektu, czyli wskazuje najbardziej opłacalny program.

Współczynnik koszt-efektywność (CER) pozwalający na oszacowanie potrzeb finansowych koniecznych do wyleczenia jednej pacjentki, jest to jedno z kryteriów, który bierze się pod uwagę przy podejmowaniu decyzji, obok np. wielkości budżetu, ilości chorych w danej populacji, zapotrzebowania na dany program. Wartość współczynnika koszt-efektywność w analizowanych schematach przedstawiono w tabeli 26.

Tabela 26. Współczynniki koszt-efektywność w grupach chemioterapii

Schemat chemioterapii	Paklitaksel Cisplatyna	Paklitaksel Karboplatyna	Cyklofosfamid Cisplatyna
CER dla przeżycia rocznego	27 986	50 158	9 085
CER dla przeżycia 3-letniego	167 917	80 810	15 445

Zarówno w przypadku rocznego przeżycia jak i 3-letniego najtańsze jest uzyskanie wyleczenia przy zastosowaniu schematu zawierającego cyklofosfamid z cisplatyną. Leczenie taksanami jest droższe, a uzyskanie 3-letniego przeżycia w raku jajnika u 1 pacjentki leczonej połączeniem paklitakselu z cisplatyną kosztuje 167 917 zł.

5.5 Analiza inkrementalna

Ponieważ schemat zawierający karboplatynę jest droższy, ale równocześnie skuteczniejszy niż pozostałe schematy, wykonano analizę inkrementalną zakładającą zastąpienie tym schematem pozostałych. Wartości inkrementalnego współczynnika koszt-efektywność (ICER), jego wartości przedstawiono w tabeli 27. Oznaczają one koszty uzyskania dodatkowego wyleczenia przy zastosowaniu schematu skuteczniejszego, ale droższego. Wyliczenia przeprowadzono przy założeniu leczenia 100 – osobowej grupy pacjentek i uwzględnieniu odsetka przeżycia.

Tabela 27. Wyniki inkrementalnej analizy koszt - efektywność

Grupa chemioterapii	ICER dla przeżycia rocznego	ICER dla przeżycia 3-letniego
Paklitaksel / Cisplatyna // Paklitaksel / Karboplatyna	133 238	57 102
Cyklofosfamid / Cisplatyna// Paklitaksel / Karboplatyna	282 901	353 627

Zastępując schemat paklitaksel/cisplatyna schematem z karboplatyną uzyskanie rocznego przeżycia u dodatkowej pacjentki kosztuje ponad 133 tys. zł, ale uzyskanie przeżycia 3-letniego mieści się w przyjętych granicach opłacalności i wynosi 57 102 zł.

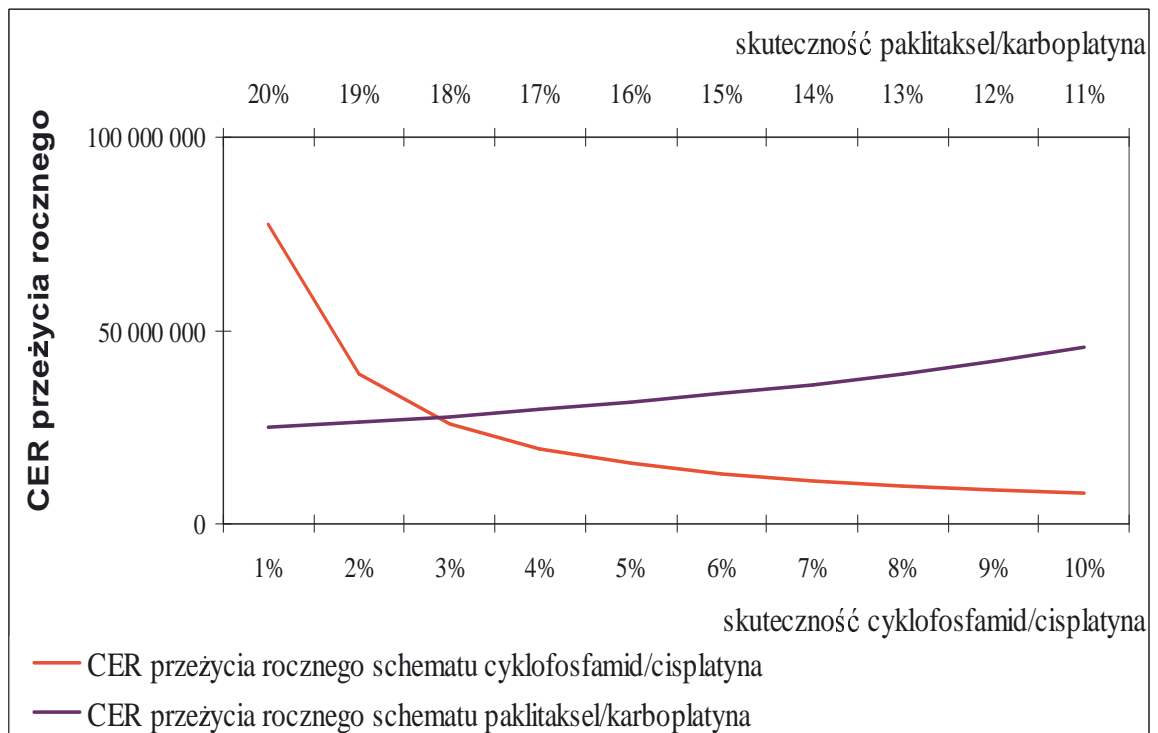
Jednak zastąpienie leczenia cyklofosfamidem schematem zawierającym paklitaksel z karboplatyną wydaje się nieopłacalne z punktu widzenia płatnika w systemie opieki zdrowotnej w Polsce.

Mając na uwadze wartości współczynników koszt/efektywność oraz wyniki analizy inkrementalnej należy wskazać leczenie schematem cyklofosfamid/cisplatyna jako to, które zapewnia większej liczbie pacjentów dostęp do chemioterapii zwiększając szansę na przeżycie.

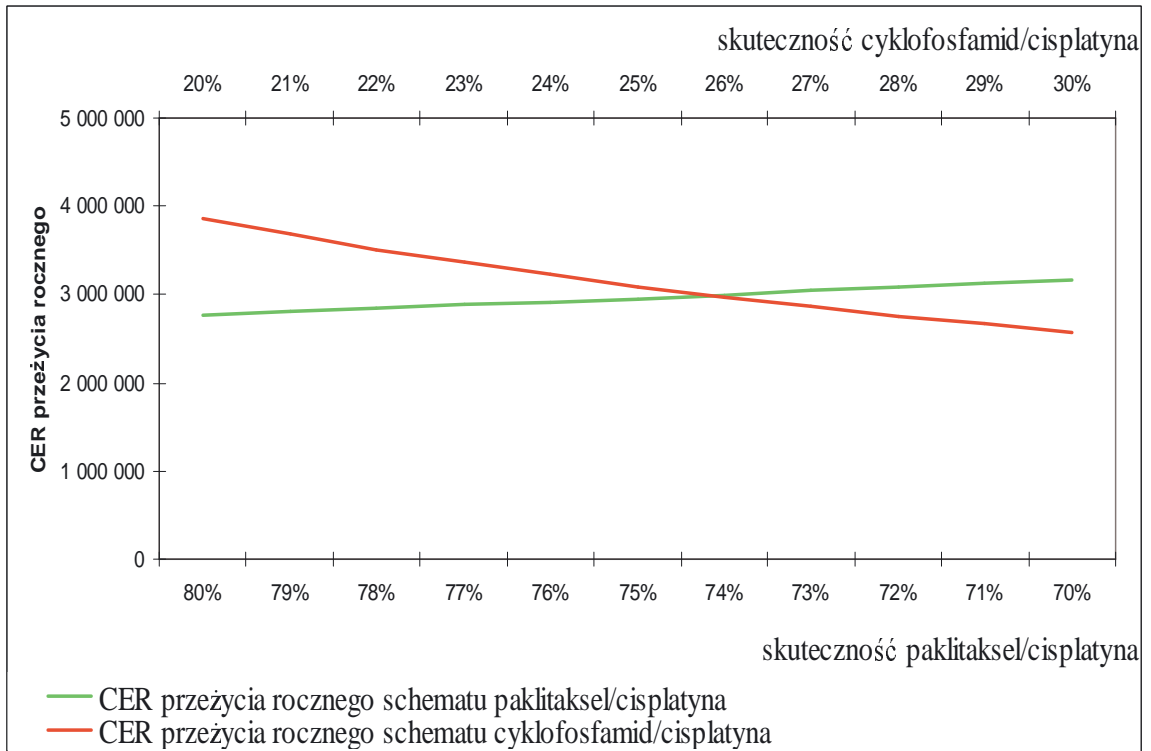
5.6 Analiza wrażliwości

Przeprowadzona analiza jest wielokierunkowa, a wyniki zostały przeliczone przy założeniu zmiany skuteczności w poszczególnych schematach. Wykresy 11 - 15 przedstawiają wartość współczynników CER oraz ICER uzyskaną wskutek równoczesnej zmiany skuteczności poszczególnych schematów. Założono spadek skuteczności jednego schematu przy równoczesnym wzroście innego.

Zrównanie stosunku współczynników CER dla schematów paklitaksel/karboplatyna i cyklofosfamid/cisplatyna (wykres 11) nastąpi jeśli skuteczność schematu cyklofosfamid/cisplatyna spadnie (do około 3%), a skuteczność schematu paklitaksel/karboplatyna wyniesie 18 %.



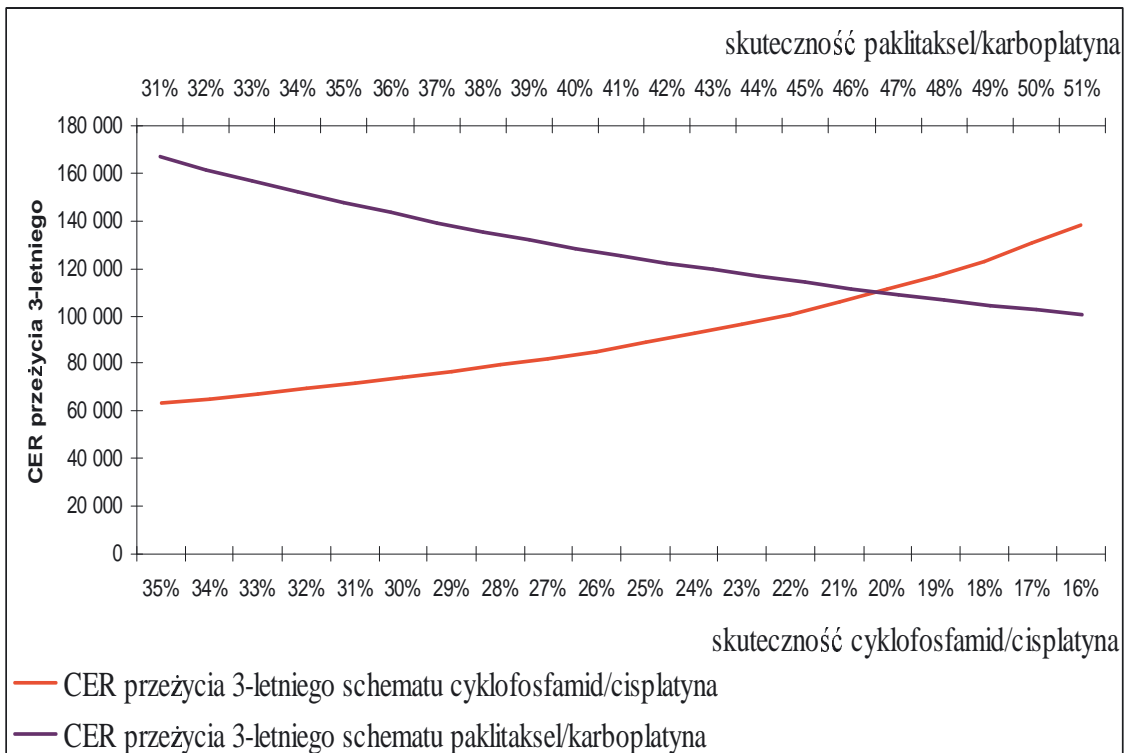
Wykres 11. Zmiana CER dla przeżycia rocznego przy wzroście skuteczności w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna oraz spadku w schemacie paklitaksel/karboplatyna



Wykres 12. Zmiana CER dla przeżycia rocznego przy spadku skuteczności w schemacie paklitaksel/cisplatyna oraz wzroście w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna.

Odwrócenie stosunku współczynników koszt/efektywność dla przeżycia rocznego następuje w sytuacji, gdy skuteczność schematu paklitaksel/cisplatyna osiągnie wartość 74%, a skuteczność schematu cyklofosfamid/cisplatyna wyniesie 26 % (wykres 12).

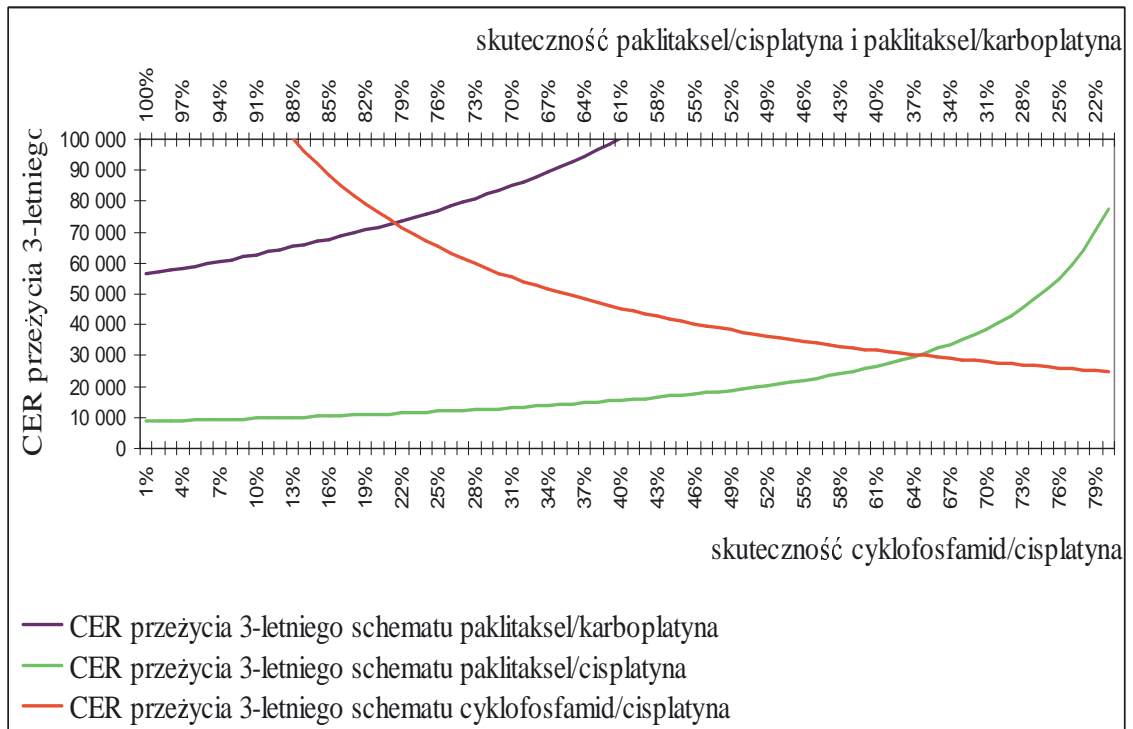
Nie przeprowadzono analizy skuteczności uwzględniającej równoczesny wzrost skuteczności paklitakselu w połączeniu z cisplatyną i spadek w połączenia paklitakselu z karboplatiną, ponieważ zgodnie z wynikami analizy przy zmniejszaniu skuteczności połączenia z karboplatiną wartość współczynnika koszt–efektywność tego schematu będzie rosła, a tym samym różnica pomiędzy CER-ami dla obydwu połączeń paklitakselu będzie się powiększała. Oznacza to, że niemożliwe jest znalezienie punktu, w którym dojdzie do przecięcia tych krzywych.



Wykres 13. Zmiana CER dla przeżycia 3-letniego w przyjętych granicach zmiany skuteczności, przy wzroście efektu w schemacie paklitaksel/karboplatyna oraz spadku w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna

W przypadku wartości współczynników koszt–efektywność dla przeżycia trzyletniego w schematach paklitaksel/karboplatyna i cyklofosfamid/cisplatyna ich wartość zrówna się jeśli skuteczność schematów wyniesie odpowiednio 47% i 20% (wykres 13).

Podobny rezultat (zrównanie wartości współczynników koszt–efektywność) można uzyskać, gdy skuteczność schematu paklitaksel/karboplatyna wyniesie 79%, a równocześnie skuteczność schematu cyklofosfamid/cisplatyna osiągnie wartość 22%. Identyczne wartości CER dla przeżycia rocznego można uzyskać jeśli skuteczność w schemacie paklitaksel/cisplatyna wyniesie 34%, a skuteczność połączenia z cyklofosfamidem wzrośnie do 64%. Wykres 14 ilustruje zmiany wartości CER dla przeżycia 3-letniego przy spadku skuteczności schematów z paklitaksem i równoczesnym wzroście efektu w schemacie cyklofosfamid z cisplatyną.



Wykres 14. Zmiana wartości CER dla przeżycia 3-letniego przy zmianach skuteczności w poszczególnych schematach.

Analiza wrażliwości dotycząca zakresu zmiany w skuteczności poszczególnych schematów, która może powodować zmianę wartości inkrementalnych współczynników koszt–efektywność wykazała, że:

- zamiana schematu zawierającego cyklofosfamid na schemat paklitaksel/cisplatyna będzie opłacalna, jeśli różnica w skuteczności pomiędzy schematami wyniesie 65% (przy założeniu, że granica opłacalności wynosi 65 000 zł).
- zamiana schematu zawierającego cisplatynę na karboplatynę w schematach zawierających paklitaksel będzie nie opłacalna, jeśli różnica w skuteczności pomiędzy tymi schematami wyniesie mniej niż 27% (przy założeniu, że schemat będzie nie opłacalny, jeśli wartość ICER wzrośnie powyżej 100 000 zł).

6. Dyskusja

W krajach wysokorozwiniętych udział wydatków na opiekę medyczną ma tendencję wzrostową. Jednym z powodów szybkiego tempa wzrostu wydatków zdrowotnych w onkologii jest wprowadzanie nowych terapii oraz wzrost zainteresowania ubezpieczycieli polepszeniem opieki dla pacjentów nowotworowych i poprawą wyników leczenia. Zwiększa to każdego roku nakłady finansowe na badania skuteczności i opłacalności różnorodnych procedur onkologicznych [108].

Rak jajnika prowadzi do większej liczby zgonów niż jakikolwiek inny nowotwór żeńskiego narządu rodno. W ciągu ostatnich kilku lat przeżywalność wśród chorych z tym nowotworem poprawiła się w wyniku postępów w zakresie rozpoznawania, leczenia chirurgicznego oraz chemioterapii, mimo tego większość pacjentek umrze, a ogólna wartość przeżycia nie osiągnie 50 %. Przeważająca część pacjentek z rakiem jajnika wymaga stosowania leków cytostatycznych. W randomizowanych badaniach klinicznych potwierdzono niedawno korzyść z dołączenia leku z grupy taksanów do pochodnej platyny, a standardowe postępowanie polega na skojarzeniu karboplatyny z paklitakselem. Jednak wybór leków nowej generacji nie zawsze jest opłacalny w polskich warunkach finansowania opieki zdrowotnej. Porównanie schematu odniesienia cyklofosfamid z cisplatyną, ze schematami z zastosowaniem paklitakselu, pozwala stwierdzić, że koszty uzyskania przeżycia rocznego są najmniejsze w przypadku użyciu schematu odniesienia [10,30].

Grupa Ginekologii Onkologicznej przedstawiła wyniki badania obejmującego nie leczone wcześniej pacjentki z chorobą w III-IV stopniu zaawansowania, którym usunięto tkanki nowotworowe, a następnie losowo przydzielono do grupy leczonej paklitakselem z cisplatyną lub cyklofosfamidem z cisplatyną. Pozytywną reakcję na leczenie obserwowano u 73 % i 60 % pacjentek, odpowiednio. Mediana czasu przeżycia wolnego od postępu choroby wynosiła odpowiednio 18 miesięcy oraz 13 miesięcy [40,89].

Niestety większość pacjentek nie może zostać wyleczona, 5-letni wskaźnik przeżycia jest niski. Stosowanie paklitakselu jako leku I rzutu leczenia raka jajnika poprawiło przeciętne wyniki kliniczne, aczkolwiek za znaczącym wzrostem efektów ubocznych [9].

Badania kanadyjskie określiły koszt chemioterapeutyków w trakcie pojedynczego kursu na 53 dol.kanad. przy zastosowaniu cyklofosfamidu i cisplatyny w porównaniu z 1 603 dol.kanad. przy zastosowaniu paklitakselu i cisplatyny.

Całkowity średni koszt leczenia (chemioterapia, leczenie działań niepożądanych i powikłań po leczeniu) na jednego pacjenta wynosił odpowiednio 5 228,00 dol.kanad. oraz 17 469 dol.kanad., co zwiększy koszty leczenia w kanadyjskim rejonie administracyjnym Ontario o 6 mln dolarów rocznie [69]. Zastosowanie paklitakselu i cisplatyny według Gynecological Oncology Group w USA zamiast cyklofosfamidu i cisplatyny przedłuża przeżycie (2,06 - 2,44 lat życia), ale zwiększa koszty leczenia trudne do zaakceptowania jako leczenie I-rzutowe. Przy wykorzystaniu puli pieniędzy przeznaczonej na leczenie raka jajnika dla 100 osób za pomocą schematu cyklofosfamid z cisplatiną uzyska się średni czas przeżycia chorych wynoszący 2,06 lat. Przy zastosowaniu tych samych środków finansowych paklitakselem z cisplatiną leczy można jedynie 35 chorych. Pozostałe 65 chorych z uwagi na wyczerpanie funduszy leczenia nie otrzyma. Chore te bez leczenia będą żyły 6 miesięcy. W przypadku systemu opieki zdrowotnej z ograniczonym budżetem wysokie koszty leczenia powodują zmniejszenie czasu przeżycia w grupie osób chorych [69].

Oparta na wynikach tych samych badań Gynecological Oncology Group praca autorów amerykańskich, oceniająca efektywność i koszty leczenia paklitakselem z cisplatiną w porównaniu z cyklofosfamidem z cisplatiną, podając koszty leczenia dla 6 kursów wyniosła 10 614 -3 220 dol. USA, powoduje wyciągnięcie odmiennych wniosków. Według autorów leczenie paklitakselem przedłuża życie i jest akceptowalne pomimo wzrostu kosztów leczenia.

System amerykańskiej opieki medycznej oparty jest na prywatnych ubezpieczeniach zdrowotnych umożliwia otrzymanie paklitakselu jako leczenia I-rzutowego i równocześnie nie wpływa to na rodzaj terapii onkologicznej innych obywateli. W przedstawionych powyżej schematach leczenia pochodnymi platyny znacznie tańsze jest stosowanie cisplatyny w porównaniu z karboplatiną.

Oczekiwany czas przeżycia w schemacie paklitaksel/cisplatiną wahał się pomiędzy 1,27-1,30 roku we wszystkich krajach. Dodatkowo analiza wykazała lepsze wskaźniki koszt/efektywność, gdy ograniczone zostaną koszty hospitalizacji czyli paklitaksel podawany jest w 3-godzinnym wlewie [124].

W terapii I rzutu zaawansowanego raka jajnika, inkrementalny koszt dla grupy paklitaksel/cisplatyna w porównaniu do standardu leczenia cyklofosfamid/cisplatyna wynosił w przybliżeniu [5]:

Niemcy 11 930 dolarów kanadyjskich

Hiszpania 8 200 dolarów kanadyjskich

Francja 8 700 dolarów kanadyjskich

Włochy 14 700 dolarów kanadyjskich

Holandia 10 000 dolarów kanadyjskich

Anglia 8 100 dolarów kanadyjskich.

W przypadku chemioterapii jednym z podstawowych czynników generujących koszty są hospitalizacja i leczenie działań niepożądanych. Stosowanie leków o mniejszej toksyczności, mniej obciążających organizm, pozwala zmniejszyć koszty leków przeciwwymiotnych i innych zmniejszających skutki chemioterapii np. czynników wzrostu dla kolonii granulocytów, a dodatkowo obniżyć również koszty hospitalizacji związane z leczeniem działań niepożądanych. Opłacalność leków nowej generacji związana jest z ich wyższą skutecznością w porównaniu ze stosowanymi standardami chemioterapii.

W Polsce koszty hospitalizacji stanowią niewielką część kosztów całkowitych leczenia w przypadku leków nowej generacji, dlatego wciąż mało opłacalne pozostają te procedury, które okazały się być opłacalne w krajach wysokorozwiniętych. Koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych stanowią niewielki odsetek kosztów całkowitych leczenia raka jajnika. Koszty hospitalizacji są istotne w przypadku stosowania procedury zawierającej tańsze leki np. w schemacie odniesienia z zastosowaniem cyklofosfamidu z cisplatyną koszt hospitalizacji jest największy ze względu na dłuższy okres pobytu pacjentek w szpitalu. Niestety to właśnie niewystarczające zasoby finansowe coraz częściej stają się przyczyną ograniczenia dostępu pacjentek do nowoczesnych procedur terapeutycznych. Dlatego też sami onkolodzy sugerują konieczność opierania decyzji terapeutycznych także na danych ekonomicznych, które pozwolą na racjonalizację i optymalizację wydatków w tej sferze medycyny [122]. Wyniki analiz opłacalności nowoczesnych procedur terapeutycznych wykorzystywane są w procesach decyzyjnych wspomagając wybory terapeutyczne lekarzy.

Oszacowanie całkowitych kosztów leczenia wybranych schorzeń ułatwia podejmowanie decyzji o alokacji zasobów finansowych nie tylko na poziomie krajowym czy regionalnym, ale także na poziomie szpitala czy oddziału. W polskich

ośrodkach decyzje dotyczące receptariuszy szpitalnych czy standardów postępowania podejmowane są z pominięciem danych kosztowych lub w oparciu o analizę dotyczącą wyłącznie ceny leku.

Aby porównać skuteczność schematu leczenia paklitaksel/cisplatyna z cyklofosfamid/cisplatyna przeprowadzono w Toronto w Regionalnym Centrum Leczenia Raka badanie wykazujące przeciętną poprawę przeżycia pacjentek o 50 % dla schematu z paklitakselem. Równocześnie analiza ekonomiczna wykazała, że pacjentka leczona paklitakselem będzie żyła 8 miesięcy dłużej i zużyje następne 13 217 dolarów kanadyjskich z zasobów zdrowotnych w porównaniu do schematu leczenia cisplatyna/cyklofosfamid. Terapia paklitaksel/cisplatyna reprezentuje znaczący postęp terapeutyczny w leczeniu raka jajnika z umiarkowanym wzrostem kosztów leczenia [103].

W przeprowadzonej analizie w przypadku schematów z paklitakselem około 4 razy więcej musiano zapłacić za uzyskanie rocznego przeżycia pacjentek w ośrodkach, w których stosowano schemat w połączeniu z cisplatyną, a około 7 razy więcej w przypadku zastosowania karboplatyny w połączeniu z paklitakselem. W analizie wskazano schemat paklitaksel/ cisplatyna jako najbardziej skuteczny, jednak z ekonomicznego punktu widzenia najbardziej opłacalne okazało się stosowanie schematu cyklofosfamid z cisplatyną.

W ciągu ostatnich dwóch lat zostały wprowadzone do lecznictwa szpitalnego postaci generyczne leku paklitaksel, co spowodowało znaczny spadek cen leku, wydaje się, że stosowanie paklitakselu w leczeniu raka jajnika nie będzie już w Polsce tak nieopłacalne, a znacznie korzystniejsze dla pacjentek leczonych.

Przeprowadzone w ostatnich latach w Polsce zmiany w systemie finansowania opieki zdrowotnej ułatwiają oszacowanie wszystkich kosztów medycznych i niemedycznych związanych ze stosowaniem chemioterapii. Coraz częściej również wskazują, że także w Polsce stosowanie nowoczesnych procedur terapeutycznych jest opłacalne i wskazane już nie tylko ze względu na korzyści terapeutyczne, ale również ekonomiczne. Dodatkowe oszczędności można uzyskać dzięki zmianie niektórych przyjętych w Polsce zasad stosowania cytostatyków.

Wyniki przedstawionej analizy wskazują, że w dobie zachodzących w Polsce przemian w opiece medycznej coraz większego znaczenia nabiera możliwość połączenia wiedzy medycznej i ekonomicznej. Rosnące wydatki nie są tylko problemem ministra zdrowia, ale również lekarzy, którzy codziennie decydują o możliwości

i celowości podejmowania określonych procedur medycznych. Ich decyzje muszą uwzględniać możliwości finansowe szpitala lub pacjenta, który teraz coraz częściej uczestniczy w finansowaniu leczenia.

Bardzo trudne decyzje podejmowane przez lekarzy onkologów, którzy z powodu wysokich cen cytostatyków nowych generacji rezygnują z ich zastosowania, nie zdając sobie sprawy, że koszty całkowite leczenia lekami starszych generacji są wysokie, ze względu na konieczność zastosowania dodatkowego leczenia lub hospitalizacji. W przypadku pacjentek z rakiem jajnika rezygnacja z nowoczesnych schematów leczenia zmniejsza szansę na dłuższe przeżycie, a podjęcie kolejnej próby leczenia może stać się niemożliwe z powodu pogorszenia stanu pacjentki. Dlatego analizy farmakoekonomiczne mogą stać się jednym z dodatkowych narzędzi decyzyjnych w onkologii.

7. Wnioski

1. Najtańszym sposobem leczenia raka jajnika jest schemat odniesienia cyklofosfamid/cisplatyna.
2. W polskich warunkach finansowania opieki zdrowotnej głównym czynnikiem decydującym o kosztach chemioterapii w leczeniu raka jajnika jest cena paklitakselu, która stanowi ponad 80% kosztów całkowitych. W warunkach polskich zastąpienie schematu cyklofosfamid/cisplatyna schematami z zastosowaniem paklitakselu jest nieopłacalne.
3. Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych stanowi niewielki procent kosztów całkowitych leczenia raka jajnika (8 do 30%). Jeszcze mniejszy jest udział kosztów diagnostyki w kosztach całkowitych poszczególnych schematów chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika jest niewielki i nie przekracza 10%.
4. Czynnikiem wpływającym na zużycie cytostatyków podawanych dożylnie jest ich przygotowanie. Centralne przygotowanie leków, przynosi wymierne korzyści ekonomiczne (zmniejszenie całkowitych kosztów leków o około 5 do 10%), zwiększa bezpieczeństwo personelu i zmniejsza ryzyko pomyłek.
5. Wyniki analizy koszt/efektywność są wrażliwe na zmiany skuteczności porównywanych schematów.
6. Działania niepożądane związane z określonym schematem chemioterapii przekładają się bezpośrednio na koszty leczenia. Przeprowadzona analiza wykazała, że leczenie działań niepożądanych kosztuje najwięcej w schemacie odniesienia w porównaniu do leków nowszej generacji. Koszty czynników wzrostu stosowane w zapobieganiu skutkom chemioterapii, zmniejszające neutropenię u pacjentek były porównywalne w obu szpitalach, największe w przypadku zastosowania schematu paklitaksel/karboplatyna.
7. Przeprowadzona analiza wykazała, że największy odsetek pacjentów przeżywających trzy lata od momentu postawienia diagnozy uzyskano w grupie leczonej lekami paklitakselem z karboplatyną (około 62%), co potwierdza doniesienia naukowe z innych krajów. Przeżycie przy zastosowaniu schematów z paklitakselem jest większe o około 20% od pozostałych schematów leczenia szczególnie po okresie 36 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

8. Streszczenie

Rozwój farmakoekonomiki łączy się z określeniem całkowitych kosztów leczenia. Farmakoekonomika pozwala na wybranie najbardziej opłacalnego sposobu leczenia. Wykorzystanie wyników analiz farmakoekonomicznych przy podejmowaniu decyzji służy zwiększeniu opłacalności leczenia.

Rak jajnika znajduje się na 4-tym miejscu jako przyczyna zgonów na nowotwory u kobiet i na 1-szym miejscu jako przyczyna zgonów na nowotwory złośliwe narządów płciowych. W roku 1999 w Polsce zachorowało na raka jajnika 3 030 kobiet, z czego 1957 kobiet zmarło. W 70 % przypadków nowotwór ten rozpoznaje się w stadium zaawansowanym, w którym doszło już do przerzutów.

Celem pracy jest uzyskanie informacji na temat ekonomicznej opłacalności leczenia cytostatykami nowej generacji z lekami stosowanymi dotychczas w chemioterapii u pacjentek z rakiem jajnika.

Określenie nakładów finansowych związanych z zastosowaniem wybranych schematów chemioterapii pozwoli na oszacowanie potrzeb finansowych szpitala związanych z leczeniem raka jajnika. Dane do analizy zostały zebrane retrospektywnie w ośrodkach onkologicznych zajmujących się leczeniem pacjentek z rakiem jajnika w Gliwicach i w Bielsku-Białej. Oszacowano koszty w ramach grup obejmujących: koszty leków (grupa I), koszty diagnostyki (grupa II) i koszty hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych (grupa III). Koszt zużytych leków cytostatycznych określono przyjmując ceny uśrednione przez podane ośrodki. Wartość wszystkich zużytych leków oszacowano w oparciu o ich rzeczywiste zużycie (metoda A) oraz zakładając centralne przygotowanie leków, pozwalające uniknąć strat (metoda B).

W grupie I duże różnice są spowodowane podawaniem leków, zarówno cytostatyków, jak i podawanych wspomagająco leków przeciwwymiotnych, czynników wzrostu. Ogółem na wszystkie leki cytostatyczne wydano ogółem 1 458 296,10 zł. Najdroższym schematem okazał się zestaw zawierający paklitaksel.

Koszty całkowite tego preparatu wyniosły 1 311 917,20 zł. Średnie wydatki na cytostatyki dla jednego pacjenta wyniosły dla schematów paklitaksel/ cisplatyna, paklitaksel/ karboplatyna i cyklofosfamid/ cisplatyna odpowiednio: 18 191,47 zł; 21 460,60 zł i 577,39 zł.

Znamienne statystycznie różnice zaobserwowano pomiędzy schematami badanymi a schematem odniesienia w przypadku leków podawanych wspomagająco,

co może świadczyć o różnicach w profilu toksyczności pomiędzy preparatami (cisplatyna a karboplatyna).

Najwięcej leków dodatkowych wymagały pacjentki leczone schematem paklitaksel z cisplatyną, koszt tych leków był 1,5 razy większy niż drugiego schematu z paklitakselem. Najniższy koszt leków dodatkowych był w schemacie cyklofosfamid z cisplatyną.

Koszty całkowite leczenia wszystkich pacjentów wyniosły 2 042 219,70 zł. Średnio najtańszy był jeden cykl leczenia z zastosowaniem cyklofosfamidu z cisplatyną i wahał się w granicach 1 017,56 zł - 1 306,01 zł, a największy koszt leczenia jednego cyklu był z użyciem paklitakselu z karboplatyną (7 592,71 zł – 9 567,16 zł).

W grupie III obliczony średni koszt hospitalizacji pacjentki w czasie leczenia kształtował się pomiędzy 2 833,56 zł (dla schematu paklitaksel/cisplatyna czy karboplatyna) a 1 649,11 zł (dla schematu odniesienia). Najwięcej kosztowały wizyty pacjentki leczonej schematem cyklofosfamid z cisplatyną (915,25 zł), a najmniej leczonej paklitakselem z karboplatyną (491,58 zł). Koszt hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych stanowi niewielki procent w porównaniu do kosztów całkowitych leczenia raka jajnika, stanowi on 8-30 %.

Ogółem na diagnostykę wydano 101 542,00 zł, średnio w czasie jednego cyklu wydano 132,95 zł na diagnozowanie jednej pacjentki, a w czasie całego leczenia około 825,54 zł. Największy koszt poniesiono na przeprowadzenie badań immunologicznych, mniejszy stanowiły badania biochemiczne i obrazowe.

Dane kosztowe porównano z danymi dotyczącymi skuteczności poszczególnych schematów terapeutycznych, określonych jako odsetek przeżycia pacjentek. Najwyższe średnie przeżycie stwierdzono w grupie pacjentek leczonych schematem paklitaksel/karboplatyna (powyżej 46 miesięcy), najniższe (40 miesięcy) w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna.

Koszty uzyskania rocznego przeżycia u pacjentki z rakiem jajnika poddanej chemioterapii są najniższe dla schematu cyklofosfamid z cisplatyną (9 085 zł). W przypadku schematów z paklitakselem około 3 razy więcej musiano zapłacić za uzyskanie rocznego przeżycia pacjentek, ośrodku, w których stosowano schemat w połączeniu z cisplatyną, a około 5 razy więcej w przypadku zastosowania karboplatyny w połączeniu z paklitakselem.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że współczynniki koszt/efektywność są niewrażliwe na zmiany skuteczności poszczególnych chemioterapeutyków.

Wykonana analiza dowiodła, że w warunkach polskich głównym czynnikiem decydującym o kosztach związanych z chemioterapią są, w przypadku leków nowszych generacji, koszty leków. Czynnikiem, który może wpłynąć na zwiększenie opłacalności chemioterapii jest centralne przygotowywanie cytostatyków oraz wprowadzenie leków generycznych o znacznie niższej cenie.

9. Piśmiennictwo

1. Averette H.E., Austin J.M., Boronow R.C.: Practise guildelines:Ovarian cancer, *Oncology* 1998, 1, 129-133
2. Bennouna J., Monnier A., Riviere A.: A phase II study of docetaxel and vinorelbine combination chemotherapy in patients with advanced non-cell lung cancer, *European Journal of Cancer* 2000, 36, 1107-1112
3. Berek J.S., Betelsen K.: Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jajnika, *Medycyna Praktyczna* 2000, 6, 59-68
4. Berek J.S., Bertelsen K.: Postępowanie w przypadku zaawansowanego raka jajnika, *Medycyna Praktyczna* 2000, 2, 60-67
5. Berger k., Szucs T.; Cost-effectiveness analysis of Paklitaksel and Cisplatinum Versus Cyclophosphamide and Cisplatin as first – line therapy in advanced ovarian cancer – a European perspective, *European Journal of Cancer*, 1998, 33, 1894-1901
6. Będziński M.: Nowa generacja antracyklinowych antybiotyków przeciwnowotworowych w leczeniu raka jajnika, *Ordynator Leków* 2003, 11-12, 3-6
7. Bieńkiewicz A., Gottwald L., Piernat L.: Pooperacyjna weryfikacja rozpoznania „guz jajnika” z uwzględnieniem charakterystyki klinicznej chorych, *Przegląd Lekarski* 2003, 60/10, 637-639
8. Bobrowiska K.: Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne w raku jajnika, *Ginekologia* 2003, 10, 530-534
9. Bodurka-Bevers D., Sun Ch.; Pharmacoeconomic considerations in treating ovarian cancer, *Pharmaeconomics*, 2000, 135-150
10. Bois J., Neijt J.P., Thigpen J.T.: First line chemotherapy with carboplatin plus paclitaksel in advanced ovarian cancer- a new standard of care?, *Annals of Oncology* 1999, 10, 535-541
11. Bristol Myers Squibb: Współczesne kierunki badań klinicznych nad zastosowaniem Taxolu, *Nowa Medycyna* 1998, 6, 16-19
12. Bristol-Myers Souibb: Współczesne kierunki badań klinicznych nad zastosowaniem Taxolu, 1999, 46, 610-618
13. Cameron A.; Rak jajnika – paklitaksel, *Przegląd farmaeconomiczny* 1999, 1, 3-7

14. Cannistra S.A.: Cancer of the ovary, *Medycyna Praktyczna* 1994, 9, 103-111
15. Chmal-Jagiełło K., Czekaj T., Pomadowski J.: Zasady przygotowywania leków cytostatycznych oraz organizacja pracowni 2002, 1-111
16. Chruściel T.L.: Farmakoekonomika w dobie reformy ochrony zdrowia w Polsce, *Przegląd Farmakoekonomiczny* 2000, 3-4, 3-5
17. Coleman R.I.: Ponowne operacyjne ustalenie stopnia zaawansowania guzów jajnika o granicznej złośliwości, *Nowości Onkologiczne* 2004, 3-6
18. Covens A., Boucher S., Roche k.: Is paclitaxel and cisplatin a sost-effective first-line therapy for advanced ovarian carcinoma?, *American Cancer Society* 1996, 2086-2091
19. Crown Clown., O'Leary M.: The taxanes: an update, *The Lancet* 2000, 355, 1176-1177
20. Czech M., Pachocki R.: Zastosowanie modeli w farmakoekonomice – wiadomości podstawowe, *Medycyna po Dyplomie* 2003, 12, 33-41
21. Czech M., Pachocki R.: Farmakoekonomika dla lekarzy - Wytyczne przeprowadzenia analiz farmakoekonomicznych, *Medycyna po Dyplomie* 2003, 12, 27-37
22. Czech M., Pachocki R.: Farmakoekonomika dla lekarzy - Podstawowe typy analiz farmakoekonomicznych, *Medycyna po Dyplomie* 2003, 12, 31-41
23. Czech M., Pachocki R.: Wprowadzenie do farmakoekonomiki, *Medycyna po dyplomie* 2002, 11, 37-45
24. Czech M., Pachocki R.: Farmakoekonomika dla lekarzy - Typy analiz farmakoekonomicznych, *Medycyna po Dyplomie* 2002, 11, 33-47
25. Czech M., Pachocki R.: Farmakoekonomika dla lekarzy - Podstawowe typy analiz farmakoekonomicznych-analiza efektywności kosztów, *Medycyna po Dyplomie* 2002, 11, 35-45
26. Czech M., Pacocki R.: Podstawowe typy analiz farmakoekonomicznych – analiza wydajności kosztów, *Medycyna po Dyplomie* 2002, 11, 28-33
27. Dańska A., Olejnik M., Spaczyński M.: Leczenie raka jajnika, *Służba zdrowia* 2001, 38-41, 30-32
28. Derlatka P., Gawrychowski K.: Powikłania zakrzepowo-zatorowe u chorych na nowotwory kobiecych narządów płciowych, *Ginekologia Onkologiczna* 1999, 8, 36-40

-
29. Dobryczycka W.: Molekularne markery raka jajnika, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 2000, 54, 495-518
 30. Ekholm E.M., Salminen E.K., Huikuri H.V.: Impairment of heart rate variability during paclitaxel therapy, *American Cancer Society* 2000, 2149-2153
 31. Emerich J.W.: Profilaktyka i leczenie nowotworów jajnika, *Medipress Ginekologia* 1998, 4, 15-22
 32. Furmanowa M., Rapczewska I.: Cisy źródłem leku przeciwnowotworowego, *Wiadomości Zielarskie* 1995, 6, 1-4
 33. Furmanowa M., Rapczewska I.: Cisy źródłem leku przeciwnowotworowego i związków talsolopodobnych, *Farmacja Polska* 1995, 21, 945-951
 34. Furmanowa Furmanowi.: Cisy źródłem taksolu nowego leku przeciwnowotworowego, *Lek w Polsce* 1995, 10, 14-17
 35. Gadomska – Radomska R.: Rak jajnika- diagnostyka, *Nowa Medycyna* 2000, 104, 39-42
 36. Goff B.A., Mandel L., Muntz H.G.: Ovarian carcinoma diagnosis, *American Cancer Society* 2000, 2068-2075
 37. Greco F.A., Burris H.A., Erland J.B.: Carcinoma of unknown primary site, *American Cancer Society* 2000, 2655-2660
 38. Grzechocińska B.: Leczenie nowotworów złośliwych jajnika, *Klinika* 1999, 3, 227-22
 39. Hainsworth J.D., Urba W.J., Hon J.K.: One-hour paclitaxel plus carboplatin in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: Results of a multicentre, phase II trial, *European Journal of Cancer* 1998, 34, 654-658
 40. Haries M., Gore M.: Chemioterapia rozpoznanego po raz pierwszy nabłonkowego raka jajnika-Część I, *The Lancet Oncology Wydanie polskie* 2003, 2, 13-22
 41. Janikowska E.: Ta modna farmakoekonomika, *Przewodnik Menadżera Zdrowia* 2001, 1, 24-26
 42. Kawalec P.: Zastosowanie farmakoekonomiki w polskiej służbie zdrowia, *Medycyna po Dyplomie* 2001, 10, 23-28
 43. Kawalec P.: Farmakoekonomika, *Przewodnik Menadżera Zdrowia* 2002, 2, 41-43
 44. Kawalec P., Pilc A.: Ocena wiarygodności badania farmakoekonomicznego, *Lek w Polsce* 2003, 13, 32-38
-

-
45. Kobuszevska M.: Histopatologia ginekologiczna, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1980, 360-469
 46. Koralewski P.: W oczekiwaniu na nadejście taksanów, Nowotwory 1997, 47, 645-652
 47. Kosmas C., Tsavaris N., Panopoulos C.: Gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy in small-cell lung cancer after prior treatment with taxane-platinum-based regimens 2001, 37, -72-978
 48. Koszrowski T: Onkologia kliniczna, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1995, 565-578
 49. Kozakiewicz B.: Nowotwory złośliwe narządu rodneg0, Nowa Medycyna 2003, 3, 117-127
 50. Krasieńska L., Jassem J.: Rola taksanów w leczeniu zaawansowanego raka piersi, Nowotwory 2003, 53, 176-183
 51. Krzakowski M.: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych u dorosłych, Polska Unia Onkologii 2003, 217-222
 52. Krzakowski M.: Chemioterapia w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym raka jajnika oraz chemioterapia stosowana, jako wyłączne leczenie raka jajnika, PSO XII 2000, 1-17
 53. Kudowska J., Matuszewicz W.: Podstawy farmakoekonomii dla lekarzy praktyków, Magazyn Medyczny 1998, 9, 29-31
 54. Kulis I., Kulis M., Styło W.: Rachunek kosztów w zakładach opieki zdrowotnej, Vesalius 1999, 15-17
 55. Kułakowski A., Topik E.: Zasady rozpoznawania i leczenia nowotworów, Wydawnictwo Polskiej Fundacji Europejskiej Szkoły Onkologii 1997, 41-63
 56. Kurkowski J.L.: Praktyka farmakoekonomiki-receptariusz szpitala, Postępy Farmakoterapii 2001, 2, 24-25
 57. Kusowska J.: Farmakoekonomiczne metody monitorowania skutków i kosztów leczenia, Problemy Terapii Monitorowanej 2002, 13, 16-24
 58. Lenartowicz J.: Farmakoekonomika – ratunkowe koło?, Czasopismo Aptekarskie 2001, 3, 19-21
 59. Limat S., Woronoff-Lemsi M.; From randomized clinical trials to clinical practice. *Pharmacoeconomics*, 2004, 633-641
 60. Lis J., Orlewska E., Frey J.: Podstawy farmakoekonomiki, Przegląd Urologiczny 2004, 2, 23-25
-

-
61. Lutomski J., Alkiewicz J.: Próby stosowania leków roślinnych w chorobach nowotworowych, *Leki Roślinne* 1993, 87-89
 62. Łupieski P.: Wprowadzenie do farmakoekonomiki cukrzycy, *Medycyna Metaboliczna* 2002, 6, 57-59
 63. Maciejewski T.: Staging nowotworów jajnika, *Blok Operacyjny* 1999, 2, 57-59
 64. Maciejewski Z., Leśniczak M., Kopaczyk M.: Ocena przedmiotowa narządu rodnoego w okresie poprzedzającym rozpoznanie raka jajnika, *Wiadomości Lekarskie* 1991, 13-14, 463-465
 65. Majdak E., Krasieński L., Mielcarek P.: Porównanie jakości życia chorych z zaawansowanym rakiem jajnika otrzymujących w drugiej linii leczenia cisplatynę z cyklofosfamidem dootrzewnowo oraz dożylnie, *Ginekologia Polska* 2002, 76, 1096-1101
 66. Markman M., Bundy B.N., Alberts D.S.: Phase III trial of standard- dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small volume stage III ovarian carcinoma, *Current Medical Literature* 2002, 2, 113-115
 67. Markowska J.: Postępy w leczeniu raka jajnika, *Farmacja Polska* 1999, 555-567
 68. Mazurek A., Łapuć G., Laudański T.: Markery nowotworowe w ginekologii, *Medipress Ginekologia* 1998, 4, 12-21
 69. Mądry R., Markowska J.: Analiza kosztów chemioterapii w leczeniu raka jajnika, *Współczesna Onkologia* 1998, 5, 71-75
 70. McGuire W.P., Honkins W.J., Brady M.F.: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin patients stage III and stage IV ovarian cancer, *The New England Journal of Medicine* 1996, 334, 1-6
 71. Mc Guire W., Neugut a.i., Arikian S.: Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel alternative combination therapy for advanced ovarian cancer, *Journal of Clinical Oncology* 1997, 15, 640-645
 72. Mc Guire W., Honkins W., Cyclophosphamide and cisplatin compared with stage III and stage IV ovarian cancer, *American Medical Society*, 4, 1-6
 73. Michalska M., Spaczyński M.: Epidemiologia oraz czynniki ryzyka w raku jajnika, *Służba Zdrowia* 2001, 38-41, 26-31
 74. Miętkiewski E.: Zarys fizjologii lekarskiej, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1984, 504-508

-
75. Mrozikiewicz A, Spławiński J, Newada M.: Farmakoekonomika-nauka służąca racjonalnemu wykorzystaniu środków w ochronie zdrowia, Postępy Farmakoterapii 2001, 2, 2-4
 76. Nahhas W.: Rak jajnika, poglądy na tę śmiertelną chorobę, Medycyna po Dyplomie 1998, 7, 26-34
 77. Neijt J.P., Engelholm S.A., Tuxen M.K.: Exploratory phase III study of paklitaxel and cisplatin versus paklitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer, Journal of Clinical Oncology 2000, 18, 3084-3092
 78. Newada M., Filipiak K.J.: Efekt klasy w farmakoekonomice, Postępy Farmakoterapii 2001, 2, 26-29
 79. Nurzyński M., Wcisło G., Korniluk J.: Chemioterapia ogólnoustrojowa złożona z cyklofosfamidu, epirubicyny, carboplatyny w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową z carboplatiną w terapii raka jajnika, Współczesna Onkologia 1999, 3, 203-207
 80. Obrębowska A., Sajdak S.: Zastosowanie ifosfamidu w leczeniu raka jajnika, Współczesna Onkologia 1999, 3, 127-129
 81. Orlewska E., Mierzejewski P.: Polskie wytyczne przeprowadzania badań farmakoekonomicznych-projekt, Postępy Farmakoterapii 2001, 2, 16-23
 82. Orlewska E., Czech M.: Słownik Farmakoekonomiczny, Vademecum Farmakoekonomiki 2001, 3-47
 83. Orlewska E.: Wytyczne dla dobrej praktyki farmakoekonomicznej, 1999, Zdrowie i Zarządzanie, I, 16-26
 84. Orlewska E.: Analiza decyzyjna, Przegląd Farmakoekonomiczny 200, 3-4,9-15
 85. Orlewska E.: Podstawy farmakoekonomiki, Vademecum Farmakoekonomiki 1999, 7-201
 86. Orzechowska-Juzwenko K.: Chemioterapia nowotworów, Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1990,138-143
 87. Orzechowska-Juzwenko K.: Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych, Volumed - seria specjalistyczna 2000, 258-266
 88. Oszczapowicz I., Grodnem J.: Taksoidy-nowa grupa leków przeciwnowotworowych, Magazyn Medyczny 1997, 2, 56-59
 89. Ozols R.F., Bundy B.N., Fowler J.: Randomized phase III study of cisplatin/paklitaxel versus carboplatin/paklitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer, American Society of Clinical Oncology 1999, 4, 1-4
-

-
90. Panek G.: Rak jajnika, *Magazyn Medyczny* 1998, 10, 26-28
 91. Panek G.: Wpływ wybranych metod leczenia nowotworów na przebieg ciąży, *Terapia* 1999, 8, 45-46
 92. Panek G.: Rak jajnika-praktyczne implikacje kliniczne uwarunkowań genetycznych i rodzinnego występowania, *Ginekologia Onkologiczna* 1999, 8, 13-15
 93. Papadimitriou Ch.A., Mouloupoulos L.A., Vlahos G.: Paclitaxel, cisplatin, and epirubicin first-line chemotherapy in stage III and IV ovarian carcinoma, *American Cancer Society* 2000, 1547-1554
 94. Pawlicki M., Wiczyńska B.: Nowe leki onkologiczne w praktyce klinicznej, *Medycyna po Dyplomie* 1999, 8, 13-14
 95. Pietrzak K., Ziółkowska-seta I., Piwowarska E.: Schematy leczenia chemicznego chorych na nowotwory złośliwe narządów płciowych kobiecych, *Terapia* 1999, 8, 24-35
 96. Pietrzak P., Powolny M.: Zasady postępowania u chorych z nowotworami jajnika, *Problemy Lekarskie* 2000, 6, 398-403
 97. Pisarska-Krawczyk M., Pisarski T.: Histoklinika raków jajnika, *Ginekologia Praktyczna* 1995, 4, 19-20
 98. Płuzańska A., Czernek U., Dyczka J.: Wyniki odległe skojarzonego leczenia uwzględniającego radykalny zabieg operacyjny i chemioterapię uzupełniającą u chorych wczesnym rakiem jajnika, *Onkologia Polska* 1999, 2, 151-155
 99. Potemski P., Płużyńska A.: Taxany-nowa grupa leków przeciwnowotworowych część I, *Współczesna Onkologia* 1997, 2, 25-28
 100. Potemski P., Płuzańska A.: Farmakologia kliniczna paklitakselu, *Polski Merkurusz Lekarski* 1999, 31, 18-21
 101. Rajkowski Z.: Koszty farmakoterapii, *Aptekarz* 2001, 9, 204-208
 102. Rigas J.R.: Docetaxel in stage III and IV non-small cell lung cancer, *European Journal of Cancer* 1995, 31A, 578-579
 103. Riviere M., Rindress D.: Cost – effectiveness of paclitaxel in advanced ovarian cancer, *Clinical Therapeutics*, 1996, 22-24
 104. Rivera E., Holmes F.A., Frye D.: Phase II study of paclitaxel in patients with metastatic breast carcinoma refractory to standard chemotherapy, *American Cancer Society* 2000, 2195-2201
-

-
105. Rose P.G., Rodriquez M., Waggoner S.: Phase I study of paklitaxel, carboplatin, and increasing days of prolonged oral etoposide in ovarian, peritoneal, and tubal carcinoma, *Journal of Clinical Oncology* 2002, 18, 2957-2962
 106. Rządowska-Bodalska H., Lamer-Zarawska E., Gąsiorowski K.: Taksol- diterpen o działaniu przeciwnowotworowym, *Postępy Medycyny Klinicznej i Doświadczalnej* 1996, 5, 513-521
 107. Rzepka-Górska I., Chudecka-Głaz A.: Efekty skojarzonego leczenia zaawansowanego raka jajnika, *Ginekologia i Położnictwo* 2002, 73, 693-697
 108. Skowron A.; Farmakoekonomiczna analiza chemioterapii niedrobnokomórkowego raka płuca, praca doktorska 2003, 1-112
 109. Słomki Z.: *Leki w ginekologii*, Sprinter PWN 1997, 149-153
 110. Spaczyński M.: Diagnostyka i wczesne wykrywanie raka jajnika, *Służba Zdrowia* 2000, 71-72, 29-32
 111. Spaczyński M., Spaczyński R.: Ultrasonografie we wczesnym wykrywaniu raka jajnika, *Polski Przegląd Ginekologiczny* 2000, 1, 9-15
 112. Spaczyński M.: Nowotwory jajnika, *Urban and Partner* 1999, 9,5, 219-223
 113. Spaczyński M., Spaczyński R.: Raj jajnika-profilaktyka, diagnostyka, wczesne wykrywanie, *Ginekologia Praktyczna* 2000, 10, 9-15
 114. Spaczyński M.: Diagnostyka i wczesne wykrywanie nowotworów narządów płciowych, *Medipress Ginekologia* 1997, 3, 14-17
 115. Sobiczewski P.: Rozpoznawanie i leczenie guzów jajnika o granicznej złośliwości, *Ginekologia Onkologiczna* 1999, 8, 7-8
 116. Spławiński J.: Farmakoekonomika w warunkach polskich, *Zdrowie i Zarządzanie* 1999, 1, 13-15
 117. Spławiński J.: Znaczenie farmakoekonomiki dla ochrony zdrowia, *Postępy Farmakoterapii* 2001, 2, 5-7
 118. Spławiński J.: Wiarygodność i znaczenie badań farmakoekonomicznych, *Przegląd Farmakoekonomiczny* 200, 3-4,6-8
 119. Stanisław A.: *Przystępny kurs statystyki*, Kraków 2000, 5-164
 120. Stuart G., Bertelsen K., Mangioni C.: Updated analysis shows a highly significant improved overall survival for cisplatin as first line treatment of advanced ovarian cancer, *American Society of Clinical Oncology* 1997, 174-175

121. Szamański W., Wolski R., Marjańska U.: Racjonalizacja kosztów leczenia farmakologicznego w szpitalu na przykładzie leczenia udaru mózgu, *Antidotum* 2000, 9, 18-29
122. Wang T., Wang H., Soong Y.: Paclitaxel-induced cell death, *American cancer Society* 2000, 2619-2628
123. Woron J.: Interakcje leków cytostatycznych, *Współczesna Onkologia* 1998, 9, 245-247
124. Young M., Plosker G.: Spotlight of paclitaxel in Ovarian Cancer, *Dis Manage Health Outcomes*, 2002 259-262
125. Zemla B.F.P.: Epidemiologia nowotworów złośliwych narządów płciowo-moczowych w populacjach śląskich kobiet i mężczyzn, *Zakład Epidemiologii Nowotworów* 2002, 3-105
126. Zieliński J, Morawski A, Derlatka P.: Chirurgia laparoskopowa w ginekologii onkologicznej, *Terapia* 1999, 8, 42-43
127. Zieliński J., Gawrychowski K.: Leczenie chirurgiczne i uzupełniające raka jajnika, *Terapia* 1999, 8, 9-12
128. Zieliński J., Ziółkowska-Seta I.: Możliwości rozpoznawania we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego, *Terapia* 1999, 8, 3-8

Spis tabel

Tabela 1. Programy chemioterapii stosowane w raku jajnika	11
Tabela 2. Składniki kosztów w zależności od perspektyw	23
Tabela 3. Przykładowe koszty w zależności od kategorii	24
Tabela 4. Porównanie oczekiwań zdrowotnych różnych grup decyzyjnych	25
Tabela 5. Charakterystyka pacjentek	37
Tabela 6. Długość hospitalizacji w ośrodkach leczących	38
Tabela 7. Koszty hospitalizacji w ośrodkach leczących	39
Tabela 8. Koszty hospitalizacji w ośrodkach leczących w zależności od terapii	39
Tabela 9. Koszty wizyt ambulatoryjnych w zależności od ośrodka leczącego	40
Tabela 10. Koszty wizyt ambulatoryjnych w ośrodkach leczących w zależności od terapii	40
Tabela 11. Ilościowy rozkład badań diagnostycznych w zależności od terapii	43
Tabela 12. Koszty diagnostyki w ośrodkach leczących w zależności od terapii	44
Tabela 13. Koszty całkowite poszczególnych badań diagnostycznych	45
Tabela 14. Zużycie cytostatyków w schematach terapeutycznych	46
Tabela 15. Koszty cytostatyków w ośrodkach leczących	47
Tabela 16. Koszty cytostatyków w zależności od ośrodka leczącego i terapii	48
Tabela 17. Koszty cytostatyków w zależności od schematu leczenia	48
Tabela 18. Zużycie leków p/wymiotnych w zależności od schematu leczenia	49
Tabela 19. Koszty całkowite leków p/wymiotnych	50
Tabela 20. Koszty leków p/wymiotnych w ośrodkach leczących	50
Tabela 21. Zużycie czynników wzrostu w zależności od schematu leczenia	51
Tabela 22. Koszty czynników wzrostu w ośrodkach leczących	52
Tabela 23. Koszty całkowite czynników wzrostu	52
Tabela 24. Koszty całkowite w ośrodkach leczących	53
Tabela 25. Statystyka opisowa przeżycia w grupach	56
Tabela 26. Współczynniki koszt-efektywność w grupach chemioterapii	60
Tabela 27. Wyniki inkrementalnej analizy koszt-efektywność	61

Spis wykresów

Wykres 1. Częstość występowania raka jajnika w Polsce	5
Wykres 2. Porównanie hospitalizacji oraz wizyt ambulatoryjnych	41
Wykres 3. Udział wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji w kosztach całkowitych	42
Wykres 4. Udział kosztów diagnostyki w kosztach całkowitych	45
Wykres 5. Podział wartościowy kosztów całkowitych	54
Wykres 6. Podział kosztów całkowitych w schematach leczenia	55
Wykres 7. Procent pacjentek dożywających początku okresu	56
Wykres 8. Skumulowana proporcja przeżywających określona metodą Kaplana-Meiera w schemacie paklitaksel z karboplatyna i cyklofosfamid z cisplatyna	57
Wykres 9. Skumulowana proporcja przeżywających w grupach leczonych paklitakselem z cisplatyną i cyklofosfamidem z cisplatyna	58
Wykres 10. Skumulowana proporcja przeżywających w grupach leczonych paklitakselem z cisplatyną i cyklofosfamidem z cisplatyna	59
Wykres 11. Zmiana CER dla przeżycia rocznego przy wzroście skuteczności w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna oraz spadku w schemacie paklitaksel/karboplatyna	62
Wykres 12. Zmiana CER dla przeżycia rocznego przy spadku skuteczności w schemacie paklitaksel/cisplatyna oraz wzroście w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna	63
Wykres 13. Zmiana CER dla przeżycia trzyletniego w przyjętych granicach zmiany skuteczności, przy wzroście efektów schemacie paklitaksel/karboplatyna oraz spadku w schemacie cyklofosfamid/cisplatyna	64
Wykres 14. Zmiana wartości CER dla przeżycia trzyletniego przy zmianach skuteczności w poszczególnych schematach	65