

MOŻLIWOŚCI OGRANICZENIA KOSZTÓW TERAPII RAKA JAJNIKA

Ograniczenie skutków ubocznych procesu leczenia raka jajnika

Autorzy:

Dr hab. Andrzej Śliwczyński, Narodowy Fundusz Zdrowia
Hubert Bukowski, Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju

Autorzy:
Dr hab. Andrzej Śliwczyński, Narodowy Fundusz Zdrowia
Hubert Bukowski, Instytut Innowacji i Odpowiedzialnego Rozwoju

MOŻLIWOŚCI OGRANICZENIA KOSZTÓW TERAPII RAKA JAJNIKA

Ograniczenie skutków ubocznych procesu leczenia raka jajnika

SPIS TREŚCI

Streszczenie	4
Wstęp	6
1. Proces diagnozy i leczenia raka jajnika	10
1.1. Diagnoza	11
1.1.1. Proces diagnostyki raka jajnika w polskiej ochronie zdrowia	12
1.2. Operacja	13
1.3. Chemioterapia	14
1.3.1. Skutki uboczne chemioterapii raka jajnika	15
1.4. Zastosowanie leków biologicznych	17
1.4.1. Skutki uboczne stosowania bewacyzumabu	17
2. Koszty bezpośrednie raka jajnika	18
2.1. Metodologia	18
2.2. Rezultaty	19
2.2.1. Wskaźniki chorobowości rocznej oraz finansowania	20
2.2.2. Populacja w podziale na grupy działań w ramach terapii raka jajnika	21
2.2.3. Finansowanie w podziale na grupy działań w ramach terapii raka jajnika	23
3. Możliwe oszczędności związane z zastosowaniem innowacyjnych terapii raka jajnika	25
3.1. Wybrane skutki uboczne terapii raka jajnika	25
3.1.1. Neuropatia	25
3.1.2. Zahamowanie czynności szpiku kostnego	26
3.1.1.1. Kardiotoksyczność	26
3.1.2. Nefrotoksyczność	27
3.1.3. Choroby zakrzepowe i nadciśnienie	27
3.2. Symulacja kosztów ekonomicznych	28
3.2.1. Metodologia	28
3.2.2. Analiza zastosowań cytostatyków w terapii nowotworu jajnika	30
3.2.3. Rezultaty	31
Podstawowe wnioski	33
Aneksy	34
Aneks A – Podział wykorzystany do wyodrębnienia danych z bazy NFZ	34
Aneks B – Kalkulacja wskaźnika DALY na pacjentkę dla wybranych efektów ubocznych	35

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest pierwszym pod względem liczby zgonów nowotworem ginekologicznym w Polsce. Prognozy odnośnie umieralności z powodu tej choroby również nie są korzystne. Wynika to przede wszystkim ze spodziewanego zwiększenia się proporcji kobiet po 60 roku życia w populacji, najbardziej narażonych na występowanie tego nowotworu. Przedstawiony obraz pogarsza dodatkowo porównanie przeżyć chorych na nowotwory jajnika w naszym kraju ze wskaźnikami w pozostałych krajach Unii Europejskiej.

Natomiast choroba ta już obecnie powoduje niebagatelne koszty gospodarcze. Bezpośrednie finansowanie terapii 12 tysięcy pacjentek chorych na nowotwór jajnika przez Narodowy Fundusz Zdrowia w 2017 r. wyniosło ok. 231 mln zł. Również koszty pośrednie i utrata potencjalnych dochodów sektora z powodu omawianej choroby jest znaczna. Według najbardziej aktualnych danych na ten temat w 2014 r. koszty pośrednie raka jajnika wyniosły łącznie ponad 710 mln zł. Dodatkowo choroba ta wiązała się z utratą dochodów podatkowych i składowych sektora publicznego w wysokości ok. 241 mln zł.

Mimo spodziewanego wzrostu zachorowalności na raka jajnika oraz umieralności z nim związanej, a co za tym idzie dalszego wzrostu kosztów tej choroby, istnieją pewne perspektywy poprawy losu pacjentek. Obecnie większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do leczenia systemowego łączącego zabieg operacyjny z chemioterapią, a w niektórych przypadkach także terapią lekami biologicznymi. Leczenie to wiąże się z wieloma skutkami ubocznymi. Przykładowo wszystkie leki stosowane w chemioterapii, w tym najczęściej stosowane w przypadku raka jajnika pochodne platyny oraz taksonoidów, wywierają hamujący wpływ na podział komórkowy, również podział zdrowych komórek organizmu. W efekcie częstymi przypadłościami pacjentek są niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, neuropatia itp. Również leki biologiczne stosowane w leczeniu raka jajnika niosą ze sobą niepożądane skutki takie jak np. nadciśnienie tętnicze, zakrzepica żylna i osłabienie układu odpornościowego. Wstępne badania sugerują, że leczenie raka jajnika może znacząco skorzystać na wprowadzeniu nowych innowacji medycznych, które mogą w znaczący sposób ograniczyć występowanie efektów ubocznych chemioterapeutyków lub leków biologicznych. Niniejsza praca podejmuje próbę kwantyfikacji możliwych korzyści wprowadzenia tego typu innowacji, na podstawie wybranych, podstawowych efektów ubocznych terapii nowotworu jajnika.

Używana metodyka wykorzystuje podejście związane z prowadzeniem analizy efektywności kosztowej danej terapii, opartej na wskaźniku lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY), którym następnie przypisano wartość ekonomiczną na podstawie średniej wartości roku życia w Polsce. Według przeprowadzonej symulacji dla kobiet leczonych na nowotwór jajnika w 2017 r. na podstawie danych na temat przyjmowania poszczególnych leków, liczba utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY) wyniosła łącznie 329,7. W rezultacie koszty pośrednie wybranych efektów ubocznych wynoszą aż 58,4 mln zł. Najbardziej znaczącym

efektem ubocznym leczenia raka jajnika jest neutropenia (38% wszystkich kosztów). Kolejne niepożądane skutki według ich znaczenia ekonomicznego to kardiotoxycyżność, neuropatia oraz nefrotoksyżność. Stosunkowo mniejsze znaczenie mają efekty uboczne stosowania leków biologicznych.

Oszacowana wielkość straty ekonomicznej z powodu niepożądanych skutków leczenia raka jajnika w 2017 r. stanowi aż jedną czwartą kosztów bezpośrednich płatnika. Również porównanie do kosztów pośrednich potwierdza niebagatelne znaczenie strat ekonomicznych z tego tytułu. Stanowią one jedną dwunastą całkowitych kosztów pośrednich (przybliżone oszacowanie na 2017 r. po korekcie o inflację). Należy dodatkowo pamiętać, że oszacowanie dotyczy niepełnej grupy efektów ubocznych i należy spodziewać się jeszcze wyższych strat biorąc pod uwagę wszystkie z nich. Natomiast już w tym porównaniu widać wyraźnie, że innowacje medyczne w tej dziedzinie mogłyby znacząco poprawić los pacjentek ale także nieść ze sobą znaczące efekty gospodarcze.

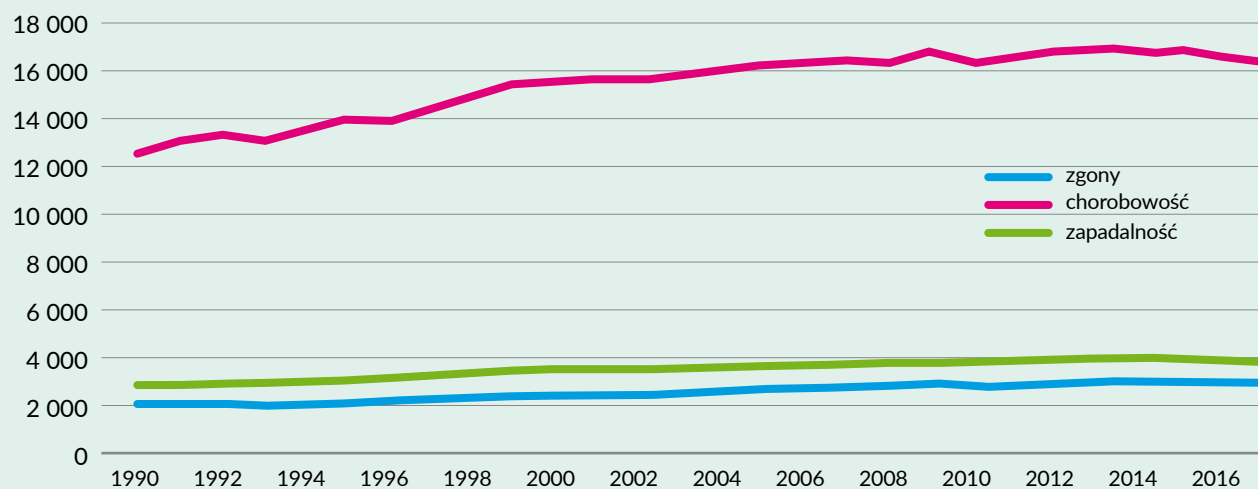
Ważną konsekwencją zastosowania innowacyjnych technologii np. umieszczenia cytostatyków w nanocząsteczkach jest możliwość powrotu do stosowania leków, których popularność, ze względu na znaczne efekty uboczne w ostatnich latach znacząco spadła. Wiąże się to nie tylko z możliwościami ograniczenia ich skutków ubocznych, lecz również ze skutecznością leków takich jak np. epirubicyna w walce z często lekoopornym nowotworem jajnika. Dodatkowo o możliwym zwiększeniu znaczenia niektórych leków tracących dotychczas na popularności mogą również świadczyć aktualne badania naukowe i kliniczne wykorzystujące te leki w leczeniu nowotworu jajnika.

WSTĘP

Nowotwór jajnika jest chorobą, na którą wg Global Burden of Diseases study 2017¹ chorych jest ponad 16 tys. kobiet w Polsce. Co roku diagnozowanych jest ok. 4 tys. nowych przypadków zachorowań. Ze względu na postępujące starzenie się całego polskiego społeczeństwa, jak również fakt, że ryzyko zachorowania na nowotwory wzrasta wyraźnie po 60 roku życia, liczba zachorowań na raka jajnika wykazuje wyraźną tendencję wzrostową, która uległa krótkoterminowemu osłabieniu w ostatnich latach.

Niestety rak jajnika nie poddaje się łatwo leczeniu, co wynika ze stosunkowo późnego etapu, na którym zostaje zwykle wykryty. Kiedy jest zdiagnozowany i leczony w najwcześniejszych stadiach, pięcioletnia przeżywalność wynosi ponad 90 procent. Jednak, ze względu na niespecyficzne objawy raka jajnika i brak testów wczesnego wykrywania, stosunkowo niewielki odsetek wszystkich przypadków stwierdza się wcześnie (na etapie I lub II wg klasyfikacji FIGO²). Jeśli zostanie wykryty w stopniu III lub wyższym, pięcioletni wskaźnik przeżywalności może wynosić niespełna 30 procent. Tak niski wskaźnik wynika m.in. z bardzo częstych nawrotów choroby.

Rysunek 1 Zgony, chorobowość i zapadalność na raka jajnika w Polsce



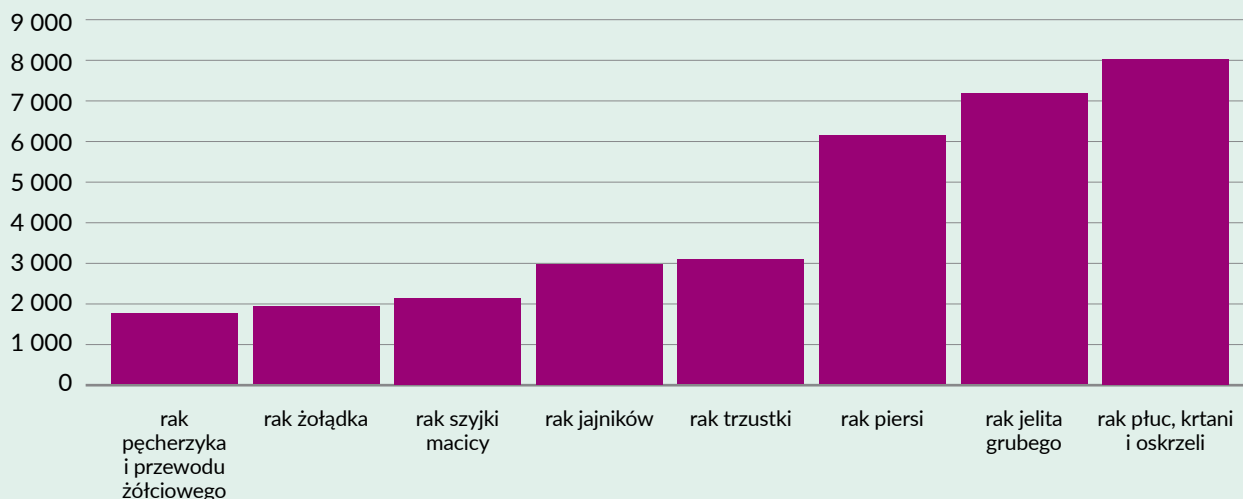
Źródło: Global Burden of Disease 2017: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>

Biorąc wspomniane czynniki pod uwagę należy stwierdzić, że wskaźniki umieralności dla tej choroby są bardzo wysokie. Liczba zgonów kobiet chorych na raka jajnika w 2017 r. wyniosła około 3 tysięcy. Sytuuje to tę chorobę na piątym miejscu pod względem umieralności wśród wszystkich nowotworów w Polsce i pierwszym pod względem liczby zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych. Te niechlubne statystyki mają miejsce mimo stosunkowo niskiej liczby zachorowań i chorobowości (odpowiednio szóste i siódme miejsce na tle innych nowotworów wśród kobiet w 2017 r.).

1 Dane dostępne na stronie <http://www.healthdata.org/gbd/gbd-2017-resources>.

2 N. Bhatla, L. Denny; FIGO Cancer Report 2018; Gynecology & Obstetrics; Volume143, IssueS2.

Rysunek 2 Liczba zgonów na wybrane nowotwory wśród kobiet w 2017 r.



Źródło: *Global Burden of Disease 2017*: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>

Wydaje się również, że obecne statystyki na temat umieralności z powodu tej choroby powinny przedstawiać się korzystniej biorąc pod uwagę obecne możliwości medycyny. Czasy pięcioletnich standaryzowanych przeżyć chorych na nowotwory jajnika są w naszym kraju zdecydowanie niższe niż w pozostałych krajach Unii Europejskiej. Odsetek pięcioletnich przeżyć wynosi w Europie 53%, natomiast w naszym kraju nie przekracza 43%. Umieralność na raka jajnika w Polsce jest o 15 punktów procentowych większa niż w krajach Unii Europejskiej³. Zaznaczyć przy tym należy, że przytoczone wskaźniki dotyczą badania w latach 1999-2007.

Prognozy dotyczące najbliższej dekady również nie są korzystne. Przewiduje się wzrost zachorowalności o blisko 17% z powodu spodziewanego zwiększenia się liczby zachorowań wśród kobiet po 65 roku życia, których udział w populacji wszystkich chorych zwiększy się z 40% do 60%. W pozostałych grupach wiekowych spodziewane jest obniżenie zachorowalności na raka jajnika. Umieralność z powodu tego nowotworu (podobnie jak to miało miejsce w przeszłości) będzie wzrastać o około 0,7% rocznie⁴.

Również koszty pośrednie i utrata potencjalnych dochodów sektora z powodu omawianej choroby jest niebagatelna. Najbardziej aktualne badanie kosztów pośrednich raka jajnika obejmuje okres od 2010 do 2014 r.⁵. Według niego w 2014 r. koszty pośrednie raka jajnika wyniosły łącznie ponad 710 mln zł. Dodatkowo choroba ta wiązała się z utratą dochodów podatkowych i składowych sektora publicznego w wysokości ok. 241 mln zł.

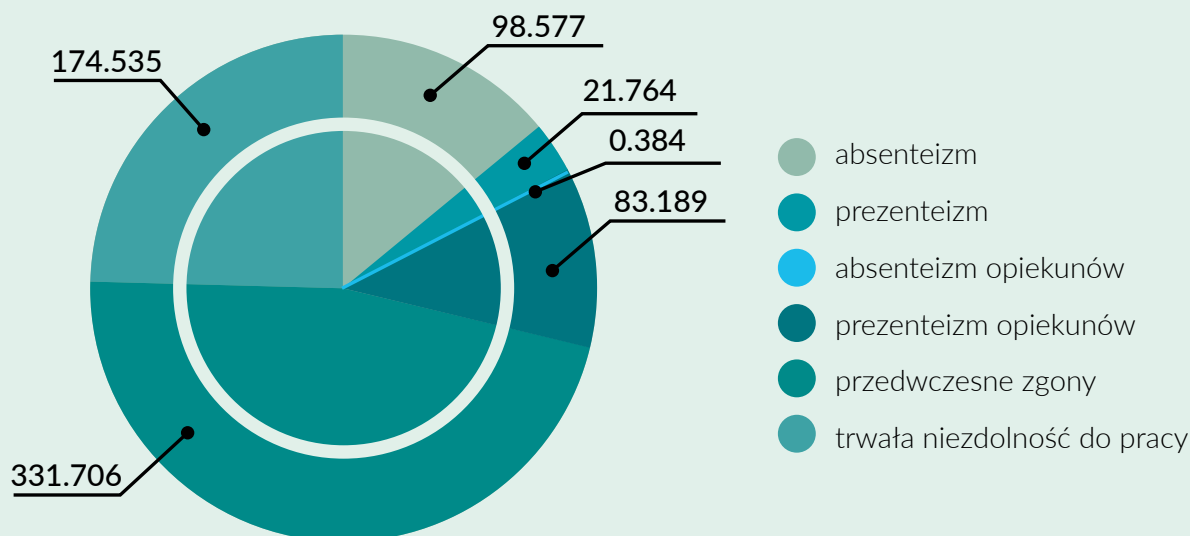
3 De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15:23-34.

4 Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W. Prognozy zachorowalności i umieralności na nowotwory złośliwe w Polsce do 2025 roku. [Internet]. Warszawa: Centrum Onkologii - Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie; 2009. Available from: http://www.onkologia.org.pl/wp-content/uploads/Prognozy_2025.pdf

5 E. Nojszewska et al.; Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce; Instytut Innowacyjna Gospodarka (2016).

Najbardziej znaczącą składową kosztów pośrednich raka jajnika są koszty przedwczesnych zgonów, które stanowią ponad 45% kosztów pośrednich łącznie, co jest wynikiem stosunkowo wysokiej umieralności chorych na nowotwór jajnika. Około jedna czwarta kosztów jest wynikiem trwałej niezdolności do pracy pacjentek.

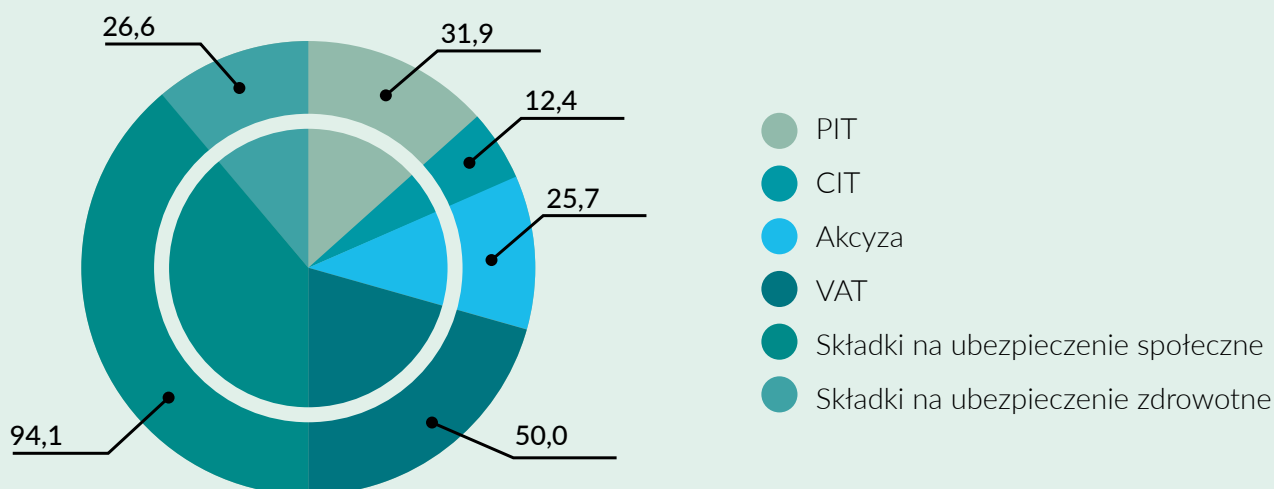
Rysunek 3 Kompozycja kosztów pośrednich raka jajnika w Polsce w 2014 r. (mln zł).



Źródło: E. Nojszewska et al.; Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce; Instytut Innowacyjna Gospodarka (2016).

Straty PKB spowodowane rakiem jajnika skutkują również utratą potencjalnych wpływów podatkowych i składkowych sektora finansów publicznych. Największe znaczenie mają utracone dochody z tytułu składek na ubezpieczenie społeczne stanowiące 39,1% wszystkich utraconych dochodów.

Rysunek 4 Kompozycja utraconych dochodów sektora finansów publicznych w efekcie nowotworu jajnika



Źródło: E. Nojszewska et al.; Ocena strat ekonomicznych i kosztów leczenia nowotworów piersi, szyjki macicy i jajnika w Polsce; Instytut Innowacyjna Gospodarka (2016).

Mimo spodziewanego wzrostu zachorowalności na raka jajnika oraz umieralności z nim związanej, a co za tym idzie dalszego wzrostu kosztów tej choroby, istnieją pewne perspektywy na poprawę sytuacji pacjentek. Obecne leczenie wiąże się z wieloma skutkami ubocznymi, których efektów można uniknąć za pomocą innowacji medycznych, m.in. w obrębie chemioterapii standardowo wykorzystywanej w leczeniu tego nowotworu. Niniejszy raport podejmuje próbę skwantyfikowania możliwych korzyści.

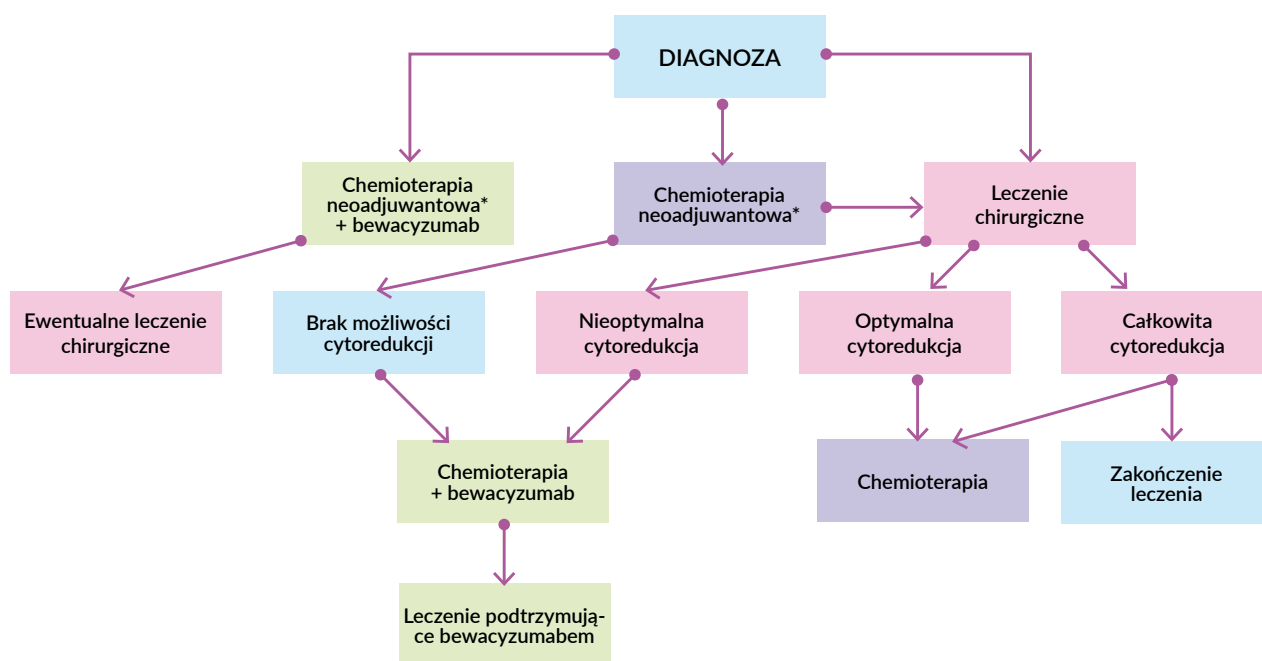
Pierwszym krokiem do osiągnięcia tego celu jest przedstawione w kolejnym rozdziale omówienie procesu diagnozy i leczenia raka jajnika. Podjęto przy tym próbę grupowania standardowych działań terapeutycznych ułatwiającą ocenę korzyści z wdrożenia innowacji medycznych w kolejnych częściach publikacji. W rozdziale drugim prezentowane są zaś wartości kosztów bezpośrednich leczenia nowotworów jajnika. Kolejny rozdział zajmuje się symulacją kosztów ekonomicznych samych powikłań standardowej chemioterapii oraz leczenia lekami biologicznymi. Raport kończy omówienie głównych wniosków w postaci możliwych oszczędności związanych z implementacją innowacji medycznych w zakresie leczenia nowotworu jajnika.

ROZDZIAŁ 1

Proces diagnozy i leczenia raka jajnika

Opis procesu diagnozy i leczenia raka jajnika stanowi informację wyjściową na temat oceny kosztów powikłań w procesie leczenia nowotworu jajnika. Po procesie diagnozy następuje leczenie raka jajnika, którego forma zależna jest od cech nowotworu. W przypadku opisu leczenia nowotworu jajnika pominięto możliwość radioterapii, która jest stosowana jedynie okazjonalnie i nie jest rekomendowana przez Towarzystwo Ginekologii Onkologicznej⁶. Poniższy schemat przedstawia standardowy proces leczenia raka jajnika w Polsce z podziałem na leczenie chirurgiczne, chemioterapię i terapię lekami biologicznymi. Nie wyczerpuje on jednak wszystkich możliwości terapii i nie uwzględnia kroków stosowanych w przypadku nawrotów choroby.

Rysunek 5 Standardowy, ogólny schemat leczenia raka jajnika w Polsce



*Wg międzynarodowego badania EVERY WOMAN STUDY WOMEN'S SURVEY 2018 FULL RESULTS REPORT; World Ovarian Cancer Coalition 2018 1/5 pacjentek poddana była chemioterapii neoadjuwantowej.

** Wg międzynarodowego badania EVERY WOMAN STUDY WOMEN'S SURVEY 2018 FULL RESULTS REPORT; World Ovarian Cancer Coalition 2018 94% pacjentek poddana była leczeniu chirurgicznemu, 12% chorych przeszło operację cytoredukcji więcej niż jednokrotnie.

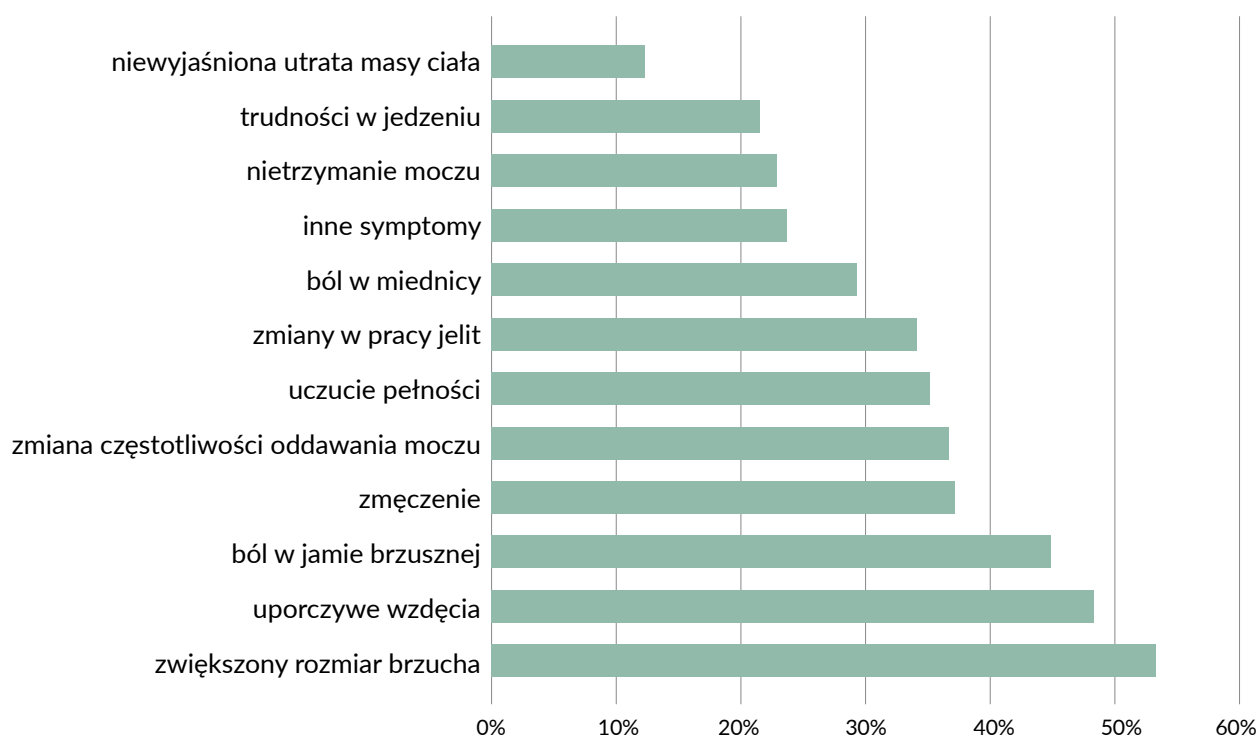
Źródło: Opracowanie własne na podstawie A. Basta et al.; Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5–23.

6 A. Basta et al.; Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5–23.

1.1. Diagnoza

Nowotwór jajnika nie powoduje znamienych objawów klinicznych, podczas gdy u większości chorych na rok przed zdiagnozowaniem występują objawy niespecyficzne⁷. Objawy raka jajnika, szczególnie we wczesnym stadium, często nie są ostre ani intensywne (patrz rysunek 4). W większości przypadków rak jajnika nie jest także wykryty podczas rutynowych badań ginekologicznych, chyba że lekarz zauważy, że jajnik jest powiększony.

Rysunek 6 Częstość występowania symptomów raka jajnika przed diagnozą



Źródło: *Every woman study Women's survey 2018 Full results report; World Ovarian Cancer Coalition 2018*

Niedostępne są również standardowe badania przesiewowe, nawet w przypadku osób, u których występują czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia tego nowotworu, czyli:

- nosicielstwo mutacji genów BRCA1 i BRCA2 (z uwagi na ważną rolę w leczeniu chore z rakiem jajnika powinny mieć przeprowadzoną konsultację genetyczną);
- zespoły dziedzicznego raka piersi i jajnika;
- rodzinne występowanie dziedzicznego niepolipowatego raka jelita grubego;
- bezdzietność, długotrwała stymulacja owulacji, nieskuteczne próby zapłodnienia in vitro;
- hormonalna terapia zastępcza.

⁷ Goff BA, Mandel LS, Drescher CW et al.: Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007; 109: 221–227.

U kobiet, u których występują wymienione czynniki zaleca się jednak badanie ginekologiczne, ultrasonograficzne oraz test CA-125, które mają jednak stosunkowo niewielką skuteczność wykrycia raka jajnika.

Brak znamienych objawów i brak standardowych badań przesiewowych nawet wśród osób o podwyższonym ryzyku zaistnienia choroby sprawiają, że poniżej 40% rozpoznań raka jajnika dotyczy wczesnych postaci choroby (I i II stopień zaawansowania)⁸. Zaś im szybciej zostanie wykryty i leczony rak jajnika, tym większa szansa przeżycia kobiety. Ostateczną diagnozę raka jajnika stawia się na podstawie patomorfologicznej oceny materiału uzyskanego w trakcie pierwotnego zabiegu operacyjnego, rzadziej biopsji. W przypadku zaawansowanego raka pobieranie próbek uznaje się za bezzasadne.

1.1.1. Proces diagnostyki raka jajnika w polskiej ochronie zdrowia

Dostępne badania⁹ na temat diagnostyki raka jajnika w Polsce określają ścieżkę krytyczną wszystkich zdarzeń i działań procesu diagnostyki, przy czym ścieżka krytyczna to taka, która zawiera wszystkie możliwe wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), lekarzy specjalistów, oczekiwanie na skierowania na badania, jak i na wykonanie zleconych przez lekarzy badań w swojej najdłuższej, a zatem najbardziej niekorzystnej z możliwych konfiguracji zarówno dla pacjentki, jak i dla systemu ochrony zdrowia. Według przytoczonego badania diagnostyka zależy od tego czy pierwsza wizyta miała miejsce u lekarza POZ, czy też u lekarza specjalisty ginekologa.

Tabela 1 Zdarzenia i działania w ramach ścieżki krytycznej diagnostyki raka jajnika

Pierwsza wizyta u lekarza POZ	Pierwsza wizyta u lekarza specjalisty ginekologa
pięć wizyt u lekarza POZ;	
jedną wizytę u lekarza specjalisty genetyka;	jedną wizytę u lekarza specjalisty genetyka;
dwie wizyty u lekarza specjalisty gastrologa	dwie wizyty u lekarza specjalisty gastrologa
dwie wizyty u lekarza specjalisty onkologa	dwie wizyty u lekarza specjalisty onkologa
dwie wizyty u lekarza specjalisty ginekologa	cztery wizyty u lekarza specjalisty ginekologa
kolejne badania na podstawie skierowań: <ul style="list-style-type: none"> • pełne badanie morfologiczne krwi; • badanie moczu; • RTG klatki piersiowej; • badanie genetyczne; • endoscopia przewodu pokarmowego; • onko – markery jajnika z krwi; • rezonans magnetyczny; • USG jamy brzusznej i macicy; • tomografia komputerowa jamy brzusznej i macicy. 	kolejne badania na podstawie skierowań: <ul style="list-style-type: none"> • pełne badanie morfologiczne krwi; • badanie moczu; • RTG klatki piersiowej; • badanie genetyczne; • endoscopia przewodu pokarmowego; • onko – markery jajnika z krwi; • rezonans magnetyczny; • USG jamy brzusznej i macicy; • tomografia komputerowa jamy brzusznej i macicy.

⁸ Na podstawie K. Semancik, P. Maguire; Policy Brief: Women and Ovarian cancer in the EU (2018); European Institute of Women's Health. Wczesniejsze publikacje stwierdzają jeźsze niższy poziom wykrywalności tego nowotworu na pierwszych etapach jego rozwoju np. J.A. Rauh-Hain et al. (Ovarian Cancer Screening and Early Detection in the General Population; Rev Obstet Gynecol. 2011; 4(1): 15–21) wskazują na analogiczny wskaźnik na poziomie 30%.

⁹ Okoń-Horodyńska E. et al.; Optymalizacja w modelowaniu procesu diagnostyki i leczenia raka jajnika oraz raka płuca, Instytut Innowacyjna Gospodarka, Warszawa, 2017.

1.2 Operacja

Podstawą terapii raka jajnika jest postępowanie skojarzone, które obejmuje leczenie chirurgiczne oraz chemioterapię. Zakres zabiegu operacyjnego oraz terapia uzupełniająca zależą głównie od zaawansowania klinicznego.

Podczas pierwotnego leczenia chirurgicznego zwykle następuje potwierdzenie rozpoznania raka jajnika oraz określenie stopnia zaawansowania. W trakcie tego zabiegu dąży się do całkowitej cytoredukcji nowotworu, a więc usunięcia wszystkich widocznych zmian nowotworowych. Obejmuje ona zwykle wycięcie obu jajników i macicy. Podczas operacji standardowo pobierane są próbki z kilku obszarów w obrębie brzucha i miednicy. Jeśli w którejs z tych próbek stwierdzone jest występowanie komórek rakowych, może być konieczna kolejna operacja, aby usunąć pozostałości nowotworu.

Jednak nie zawsze podczas pierwotnej operacji możliwa jest całkowita cytoredukcja. W takich przypadkach przeprowadzana jest optymalna cytoredukcja, a więc pozostawienia resztek nowotworu o średnicy poniżej 1 cm. Głównym powodem uniemożliwiającym uzyskanie całkowitej cytoredukcji w zaawansowanych stadiach choroby jest zajęcie jelita cienkiego lub wątroby. Na kolejnych etapach leczenia ma miejsce chemioterapia, oraz ewentualny zabieg wtórny usunięcia nowotworu.

Wśród pacjentek, u których stwierdza się brak możliwości uzyskania co najmniej optymalnej cytoredukcji stosowana jest chemioterapia mająca na celu zmniejszenie guza do operowalnych rozmiarów. Następnie następuje operacja cytoredukcyjna. W niektórych przypadkach stosowana jest tzw. operacja odroczonej, która ma miejsce po 3 lub 4 kursach chemioterapii. Chemioterapia jest kontynuowana po takim zabiegu aż do uzyskania zaplanowanej liczby podań.

Rak jajnika dla większości pacjentek staje się chorobą przewlekłą. Czas od rozpoznania do wznowy jest obecnie krótszy niż czas od nawrotu choroby do zgonu¹⁰. Zaś nawrót choroby zdarza się w dużej części przypadków. W niektórych sytuacjach, w celu zwalczania objawów choroby, poprawy jakości życia pacjentek, wydłużenie czasu przeżycia stosuje się kolejne zabiegi cytoredukcji. Mogą one znacząco wydłużyć czas progresji choroby¹¹.

1.3 Chemioterapia

Jak wspomniano już wcześniej większość chorych z rakiem jajnika ma wskazania do leczenia systemowego łączącego zabieg operacyjny z chemioterapią, a w niektórych przypadkach także terapię lekami biologicznymi. Chemioterapia raka jajnika opiera się przede wszystkim na pochodnych platyny oraz taksoidach i może mieć miejsce na różnych etapach leczenia.

Po pierwsze chemioterapia może być postępowaniem neoadjuwantowym, a więc mieć miejsce po zabiegu zwiadowczym, natomiast przed cytoredukcją nowotworu. Dzieje się tak przede wszystkim w przypadku zaawanso-

10 A. Basta et al.; Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; *Curr Gynecol Oncol* 2017; 15 (1), p. 5–23.

11 Du Bois A, Vergote I, Ferron G et al.; Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl; abstr 5501).

wanego stadium raka, w sytuacji kiedy optymalna cytoredukcja nie jest możliwa. W takich przypadkach należy również rozważyć operacji odroczonej i następnie kontynuację podawania planowanej liczby dawek. Po drugie chemioterapia może być postępowaniem adiuwantowym, a więc po operacji cytoredukcyjnej aby spowodować śmierć pozostałych komórek rakowych lub ograniczyć ryzyko nawrotu choroby. Po trzecie chemioterapia może mieć charakter paliatywny, którego celem jest poprawa jakości i długości życia pacjentek.

Do najczęściej stosowanych obecnie cytostatyków należą karboplatyna oraz paklitaksel. Często podawane są one w kombinacji. Leki te mają zbliżoną skuteczność natomiast za stosowaniem analogów platyny przemawiają lepsza tolerancja oraz wygoda podawania. Stosowanie paklitakselu wymaga premedykacji (sterydów, blokerów receptora H2 oraz leków antyhistaminowych).

Wśród innych leków wykorzystywanych w chemioterapii należy wyróżnić:

- cisplatynę
- docetaksel
- etopozyd
- gemcytabinę
- liposomalną doksorubicynę
- topotekan
- epirubicynę

W przeszłości popularniejsze w stosowaniu były antracykliny takie jak epirubicyna, czy doksorubicyna, które odgrywały wiodącą rolę w leczeniu wielu postaci raka, w tym również leczeniu nowotworu jajnika, co znajduje odzwierciedlenie w charakterystyce produktu leczniczego. Obecnie ich znaczenie spadło, nie ze względu na efektywność przeciwnowotworową, która pozostaje wysoka, ale generowane wraz z nią działania niepożądane, w tym głównie kardiotoxycywność¹². Należy jednak zaznaczyć, że zastosowanie antracyklin w przyszłości może rosnąć. Wiąże się to po pierwsze z możliwościami ograniczenia ich działań niepożądanych dzięki innowacjom medycznym, w szczególności przez wiązanie cytostatyków w nanocząstkach, gdzie eliminacja toksyczności wobec zdrowych tkanek nie będzie wiązała się z ograniczeniem skuteczności leczenia przeciwnowotworowego^{13 14}. Po drugie terapia raka jajnika nadal jest i będzie zdominowana przez tradycyjne leczenie cytostatykami, co związane jest z bardzo małą ilością celów molekularnych na powierzchni komórek nowotworu jajnika, co utrudnia bądź uniemożliwia personalizację leczenia czy immunoterapię¹⁵. W rezultacie rak jajnika pozostaje jednym z bardziej

12 Przykład spadku użycia antracyklin można znaleźć np. w Giordano et al. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer; J Clin Oncol. 2012 Jun 20;30(18).

13 Ficai, D. Et al. Advances in Cancer Treatment: Role of Nanoparticles; w: Nanomaterials - Toxicity and Risk Assessment; redakcja: M. Larramendy; IntechOpen (2015).

14 Haley B., Frenkel E.; Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment; Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations; 26, 1, 2008.

15 Vang R, Shih leM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. Adv Anat Pathol. 2009;16(5):267-82.

opornych nowotworów na leczenie (częsta lekooporność), zaś leki takie jak np. epirubicyna stanowią skuteczne narzędzie w walce z nim¹⁶. O możliwym zwiększeniu znaczenia antracyklin w leczeniu raka jajnika mogą również świadczyć aktualne badania naukowe i kliniczne, w których epirubicyna jest częstym lekiem towarzyszącym^{17 18}.

Rysunek 7 Leki stosowane w terapii raka jajnika w Polsce w zależności od zaawansowania choroby (wg FIDO)

STOPIEŃ I (>G1)	paklitaksel + karboplatyna
STOPIEŃ II - IV	paklitaksel + karboplatyna
STOPIEŃ II - IV alternatywnie	paklitaksel + cisplatyna docetaksel + karboplatyna
STOPIEŃ II - IV po optymalnej cytoredukcji	paklitaksel + cisplatyna
STOPIEŃ >II po nieoptymalnej cytoredukcji lub jej braku	paklitaksel + karboplatyna (wspomagane lekami biologicznymi)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie A. Basta et al.; Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; *Curr Gynecol Oncol* 2017, 15 (1), p. 5-23.

1.3.1 Skutki uboczne chemioterapii raka jajnika

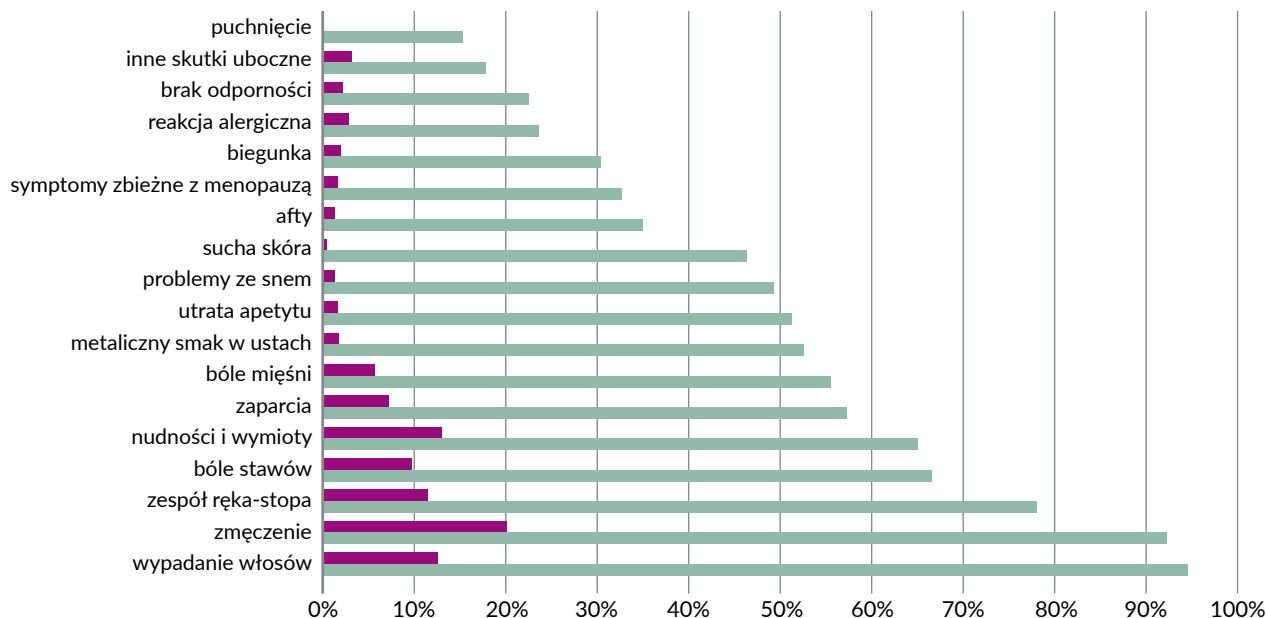
Wszystkie leki stosowane w chemioterapii (cytostatyki) wywierają hamujący wpływ na podział komórkowy. Skierowane są przeciw szybko dzielącym się komórkom rakowym, nie mają jednak wybiórczego charakteru. Chociaż ich działanie najintensywniej obserwowane jest w przypadku nadzwyczaj szybko dzielących się komórek nowotworowych, także zdrowe komórki organizmu znajdują się pod ich wpływem. Dotyczy to w szczególności szybko dzielących się komórek szpiku kostnego i przewodu pokarmowego. Dlatego też podstawowe efekty uboczne działań cytostatyków widoczne są przede wszystkim w przypadku układu pokarmowego i czynności szpiku. W ich wyniku, u pacjentów leczonych za pomocą chemioterapii częstymi przypadłościami są niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, zapaleniem błony śluzowej przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, biegunka, nadżerki, owrzodzenia itp. Dodatkowo bardzo często następuje wypadanie włosów w związku z zahamowaniem podziału komórek również w mieszkach włosowych.

16 Expert Review of Obstetrics and Gynecology; 4(4):1-17. Expert Reviews Ltd.; 2009.

17 Mingzi Z., Zhongkai T., Yehong S.; Successful treatment of ovarian cancer with apatinib combined with chemotherapy: A case report; *Medicine* 96, 45; 2017.

18 Sayal K, Gounaris I, Basu B, et al. Epirubicin, Cisplatin, and Capecitabine for Primary Platinum-Resistant or Platinum-Refractory Epithelial Ovarian Cancer: Results of a Retrospective, Single-Institution Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):977-84.

Rysunek 8 Proporcja pacjentek doświadczających skutków ubocznych w terapii raka jajnika



Źródło: Every woman study Women’s survey 2018 Full results report; World Ovarian Cancer Coalition 2018

Działania niepożądane właściwe dla cytostatyków stosowanych w leczeniu nowotworu jajnika (oprócz opisanych powyżej) przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 9 Wybrane skutki uboczne cytostatyków stosowanych w leczeniu raka jajnika

paklitaksel	<ul style="list-style-type: none"> • Czuciowa polineuropatia obwodowa • Odczyny alergiczne / anafilaktyczne
docetaksel	<ul style="list-style-type: none"> • Czuciowa polineuropatia obwodowa • Hepatotoksyczność
cisplatyna	<ul style="list-style-type: none"> • Nefrotoksyczność
karboplatyna	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatia obwodowa
doksorubicyna liposomalna	<ul style="list-style-type: none"> • Zespół „ręka-stopa” • Kardiotoksyczność
gemcytabina	<ul style="list-style-type: none"> • Skórne odczyny alergiczne • Hepatotoksyczność • Neutropenia
topotekan	<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia

Źródło: opracowanie własne

1.4 Zastosowanie leków biologicznych

Bewacyzumab jest przeciwciałem monoklonalnym zmniejszającym unaczynienia nowotworu jajnika tym samym prowadząc do hamowania jego wzrostu. Jego skuteczność w leczeniu raka jajnika została ustalona w randomizowanych badaniach zarówno w pierwszej linii oraz w nawrocie. Jest on stosowany w przypadku zaawansowanego raka jajnika uzupełniając leczenie chemioterapią. Bewacyzumab wykazuje skuteczność w przypadku stosowania go razem z chemioterapią neoadjuwantową, m.in. zwiększa odsetek resekcyjności¹⁹. Chemioterapia wspomagana bewacyzumabem w połączeniu z monoterapią bewacyzumabem po zakończeniu chemioterapii istotnie wydłuża czas do nawrotu choroby i czas przeżycia pacjentek.

W chwili obecnej w Polsce istnieje program lekowy leczenia raka jajnika bewacyzumabem obejmujący pacjentki w zaawansowanym stadium rozwoju raka i spełniające dodatkowe kryteria.

W niektórych rodzajach raka jajnika, po skutecznym leczeniu nawrotu choroby za pomocą pochodnych platyny zaleca się monoterapię za pomocą innych leków biologicznych. Zarówno leczenie olaparybem jak i niraparybem istotnie wydłuża czas do progresji choroby²⁰. Preparaty te są lekami z grupy inhibitorów PARP, zarejestrowanych w leczeniu ze szczególnym rodzajem nowotworu jajnika (platynowrażliwy, nawrotowym surowiczym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania z mutacją BRCA).

1.4.1 Skutki uboczne stosowania bewacyzumabu

Podstawowe skutki stosowania bewacyzumabu związane są z negatywnymi efektami dla układu krwionośnego. Bardzo często występuje nadciśnienie tętnicze i zakrzepica żylna. Stosowanie tego leku związane jest również z innymi działaniami niepożądanymi takimi jak: gorsze samopoczucie, problemy gastryczne, reakcje alergiczne i osłabienie układu odpornościowego.

19 Rouzier R, Gouy S, Selle F et al.: Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer* 2017; 70: 133–142.

20 Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 852–861.

Ledermann J, Harter P, Gourley C et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 1382–1392.

Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT et al.: Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the phase III SOLO2 study. Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncology; National Harbor, MD; March 12–15, 2017. Abstract LBA2.

Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J et al.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators: Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2154–2164.

ROZDZIAŁ 2

Koszty bezpośrednie raka jajnika

2.1 Metodologia

W poniższym opracowaniu przedstawiono koszty ponoszone przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ) na leczenie raka jajnika w Polsce w latach 2016-2017. Analizy danych dokonano w oparciu o bazy danych NFZ. Zawartość tych baz opiera się o sprawozdawczość elektroniczną przekazywaną zgodnie z obowiązującymi przepisami prawa²¹ w cyklach miesięcznych przez podmioty lecznicze do Oddziału Wojewódzkiego NFZ. Podstawą do zakwalifikowania niepowtarzalnego identyfikatora pacjenta (w Polsce numer Powszechnego Systemu ewidencji Ludności – PESEL) - do zbioru było wskazanie rozpoznania wg ICD-10 = C56 (nowotwór złośliwy jajnika) jako główną lub współistniejącą przyczynę interwencji. Analiza danych dotyczyła świadczeń wykonanych w ramach leczenia szpitalnego w latach 2016-2017. Na podstawie otrzymanego zbioru niepowtarzalnych ID pacjentów ze zbioru sprawozdawanych danych wyodrębniono informacje dotyczące wykonanych interwencji w związku z nowotworem złośliwym jajnika.

Koszty płatnika podzielono wg terapii, które stosowane są w leczeniu nowotworu jajnika. Jak zidentyfikowano w poprzednim rozdziale choroba ta podlega leczeniu systemowemu składającemu się z zabiegów chirurgicznych, chemioterapii, chemioterapii wspomaganiej bewacyzumabem, po której może nastąpić monoterapia bewacyzumabem. Ze względu na konieczność rozłączenia zbiorów działań w leczeniu raka jajnika zdecydowano się na podział opisany na poniższym rysunku (dokładniejszy podział opisany jest w Aneksie A).

Rysunek 10 Podział na grupy działań w ramach terapii nowotworów jajnika (na podstawie rodzaju zabiegu lub stosowanego leku)

I GRUPA DZIAŁAŃ (zabiegi chirurgiczne)	Zabiegi diagnostyczne w zakresie jajników (kod 65.1 wg ICD-9), Lokalne wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki jajników (kod 65.2 wg ICD-9), Jednostronne usunięcie jajnika (kod 65.3 wg ICD-9), Jednostronne usunięcie jajnika i jajowodu (kod 65.4 wg ICD-9), Obustronne usunięcie jajników (kod 65.5 wg ICD-9), Usunięcie obu jajników i jajowodów (kod 65.6 wg ICD-9),
II GRUPA DZIAŁAŃ (chemioterapia niewspomagana bewacyzumabem)	Paklitaksel, Docetaksel, Cispalatyna, Karboplatyna, Doksorubicyna, Gemcytabina, Topotekan.
III GRUPA DZIAŁAŃ (monoterapia lub leczenie skojarzone bewacyzumabem)	Bewacyzumab

²¹ Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych – Dz. U. 2016.1793 t. j.

Ustawa z dnia 28 kwietnia 2011r o systemie informacji w ochronie zdrowia – Dz. U. 2016.1535 t. j.

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2008r w sprawie zakresu niezbędnych informacji gromadzonych przez świadczeniodawców, szczegółowego sposobu rejestrowania tych informacji oraz ich przekazywania podmiotom zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych – Dz. U. 2016.192 t. j.

Do świadczeń zdrowotnych sprawozdanych w poszczególnych liniach dosumowano koszty tych świadczeń przekazane podmiotom leczniczym przez płatnika publicznego w momencie zastosowania terapii określonej w danej linii.

2.2 Rezultaty

Populacja chorych, u których przeprowadzono świadczenia w związku z nowotworem jajnika, będącym główną lub współistniejącą przyczyną interwencji, w 2017 r. wyniosła prawie 12 tysięcy pacjentek. Zaś finansowanie tych interwencji kształtowało się na poziomie 231 mln zł. W 2017 r. widoczny był wyraźny wzrost kosztów finansowania (o 15,4% r/r) mimo jedynie nieznacznego zwiększenia liczby pacjentek, u których miało miejsce świadczenie w związku z chorobą (o 1,6% r/r). Największe pięć województw odpowiadało aż za ok. 53% liczebności pacjentek oraz za prawie 60% finansowania leczenia ogółem.

Tabela 2 Populacja chorych u których wykonano świadczenie w związku z nowotworem raka jajnika i jego koszty leczenia

	Populacja		Finansowanie (tys. zł)	
	2016	2017	2016	2017
Dolnośląskie	967	900	15 077	15 361
Kujawsko-pomorskie	834	826	16 057	13 276
Lubelskie	595	586	10 097	11 922
Lubuskie	209	224	2 735	3 587
Łódzkie	829	861	11 261	12 283
Małopolskie	896	903	15 682	16 766
Mazowieckie	1 679	1 713	28 704	39 464
Opolskie	211	222	4 267	5 260
Podkarpackie	430	455	5 492	7 397
Podlaskie	279	296	5 068	5 882
Pomorskie	717	744	12 045	12 886
Śląskie	1 467	1 555	26 147	28 820
Świętokrzyskie	405	424	6 124	8 448
Warmińsko-mazurskie	387	416	5 238	6 459
Wielkopolskie	1 194	1 208	28 863	34 742
Zachodniopomorskie	576	528	7 436	8 668
POLSKA	11 675	11 861	200 293	231 219

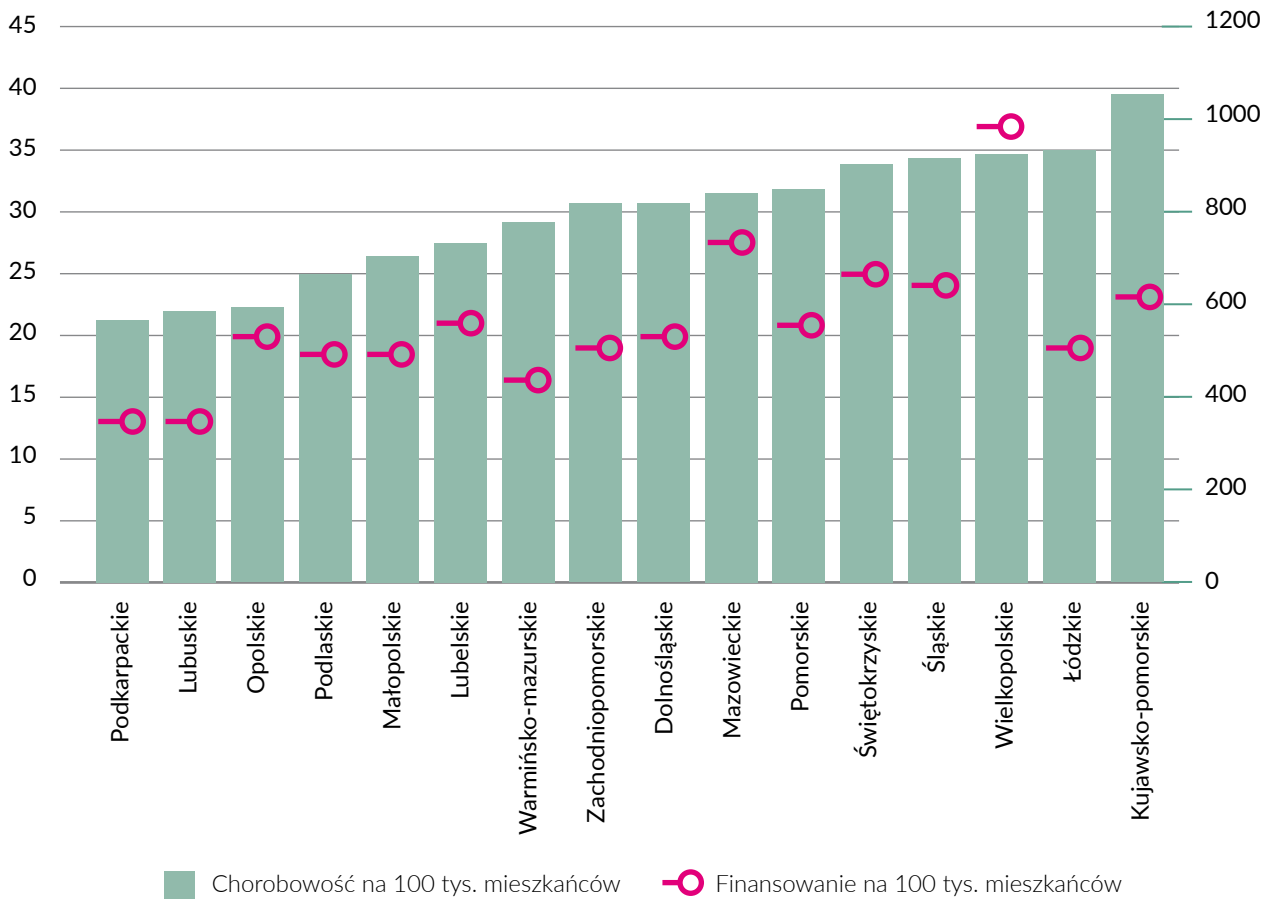
2.2.1 Wskaźniki chorobowości rocznej oraz finansowania

Porównanie chorobowości nowotworu jajnika między województwami wskazuje na wyraźną heterogeniczność. Współczynnik zmienności w przypadku chorobowości wyniósł ok. 17% i jest jeszcze wyższy w przypadku finansowania (ok. 26%). Najniższą chorobowość zanotowano w przypadku województwa podkarpackiego, lubuskiego i opolskiego (poniżej 23 chorych na 100 tys. mieszkańców), zaś najwyższą w przypadku kujawsko-pomorskiego gdzie badany współczynnik wyniósł prawie 40 osób na 100 tys. W przypadku finansowania zdecydowanie najwyższy wskaźnik odnotowano w województwie wielkopolskim - prawie 1 mln zł na 100 tys. mieszkańców, podczas gdy drugie w kolejności pod tym względem województwo mazowieckie zanotowało wskaźnik o jedną czwartą mniejszy (732,9 tys. zł na 100 tys. mieszkańców). Najniższe wartości tego współczynnika zostały zanotowane w województwach podkarpackim i lubuskim (ok. 350 tys. zł na 100 tys. mieszkańców), a więc w województwach o niskich wskaźnikach chorobowości.

Tabela 3 Wskaźniki chorobowości, finansowania w poszczególnych województwach

	Chorobowość na 100 tys. mieszkańców		Finansowanie na 100 tys. mieszkańców (tys. zł)		Finansowanie na pacjenta (tys. zł)	
	2016	2017	2016	2017	2016	2017
Dolnośląskie	33,3	31,0	519,2	529,2	15,6	17,1
Kujawsko-pomorskie	40,0	39,7	770,5	637,4	19,3	16,1
Lubelskie	27,9	27,6	473,3	560,7	17,0	20,3
Lubuskie	20,5	22,0	268,8	352,8	13,1	16,0
Łódzkie	33,4	34,8	453,1	496,0	13,6	14,3
Małopolskie	26,5	26,6	463,7	494,4	17,5	18,6
Mazowieckie	31,3	31,8	534,9	732,9	17,1	23,0
Opolskie	21,2	22,4	429,7	531,3	20,2	23,7
Podkarpackie	20,2	21,4	258,1	347,4	12,8	16,3
Podlaskie	23,5	25,0	427,1	496,5	18,2	19,9
Pomorskie	31,0	32,0	520,2	554,4	16,8	17,3
Śląskie	32,2	34,2	573,5	633,6	17,8	18,5
Świętokrzyskie	32,3	34,0	488,8	677,1	15,1	19,9
Warmińsko-mazurskie	26,9	29,0	364,6	450,5	13,5	15,5
Wielkopolskie	34,3	34,6	829,0	995,7	24,2	28,8
Zachodniopomorskie	33,7	31,0	435,3	508,2	12,9	16,4
POLSKA	30,4	30,9	521,1	601,6	17,2	19,5

Pozytywna zależność wskaźników finansowania i liczebności widoczna jest w grupie wszystkich szesnastu województw. Relacja ta jest istotna statystycznie dla każdego poziomu istotności, należy ją jednak interpretować ostrożnie ze względu na małą liczbę obserwacji. Ta zależność może świadczyć o wykonywaniu bardziej skomplikowanych rodzajów zabiegów w województwach o większej chorobowości, a więc również o migracjach zachodzących między województwami w celu wykonania niektórych zabiegów.



2.2.2 Populacja w podziale na grupy działań w ramach terapii raka jajnika

Zdecydowanie najczęstszą formą terapii w leczeniu nowotworów jajnika jest chemioterapia. W 2017 r. co najmniej 63,8% leczonych na tę chorobę zostało poddanych chemioterapii (liczba może być większa ze względu na dużą liczbę świadczeń bez szczegółowego oznaczenia formy terapii). Pięć największych województw odpowiadało za 53% liczebności pacjentek poddanych chemioterapii w ramach leczenia raka jajnika. Był to poziom zbliżony z wynikiem dla całej populacji chorych na raka jajnika, co świadczy o stosunkowej homogeniczności stosowania tego rodzaju terapii w poszczególnych województwach. Dodatkowym wsparciem tej tezy jest niski współczynnik zmienności relacji liczebności pacjentek poddanych chemioterapii w stosunku do liczebności chorych w poszczególnych województwach wynoszącym jedynie 8,7%.

Liczba pacjentek poddanych zabiegom chirurgicznym w procesie terapii raka jajnika wyniosła co najmniej 1,6 tys. chorych. Oznacza to, że zabiegi chirurgiczne dotyczyły co najmniej 13,6% wszystkich pacjentek leczonych na raka jajnika w 2017 r. Zmienność między poszczególnymi województwami była znacznie wyższa niż w przypadku chemioterapii. Może to świadczyć o większej specjalizacji niektórych szpitali w kierunku chirurgii nowotworów jajnika zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej²². Współczynnik zmienności wskaźnika liczby pacjentek poddanych zabiegom chirurgicznym w stosunku do chorych ogółem wynosił aż 39,2%. Najwyższy wskaźnik zanotowany był w województwie świętokrzyskim (22,9%), zaś najniższy w województwie podlaskim (6,4%).

22 A. Basta et al.; Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ginekologii Onkologicznej dotyczące diagnostyki i leczenia raka jajnika; Curr Gynecol Oncol 2017, 15 (1), p. 5–23.

W Polsce istnieje program lekowy leczenia zaawansowanych stadiów nowotworu jajnika za pomocą bewacyzumabu. Terapia bewacyzumabem jest standardowo łączona z chemioterapią, po której następuje monoterapia bewacyzumabem. Należy więc zakładać, że w grupie tych pacjentek wszystkie chore zostały również poddane chemioterapii, zaś liczba pacjentek i koszty leczenia są zbliżone z liczebnością i finansowaniem programów lekowych.

Co najmniej 7,5% wszystkich chorych na nowotwór jajnika poddawanych jest leczeniu bewacyzumabem. Podobnie jak w przypadku leczenia chirurgicznego istnieje znaczna zmienność tej proporcji w przypadku poszczególnych województw. Zdecydowanie najwięcej terapii bewacyzumabem ma miejsce w województwach największych (ok. 62,6% terapii tym lekiem miało miejsce w pięciu największych z nich). Współczynnik zmienności dla tego wskaźnika wyniósł 33,3%.

Tabela 4 Liczba pacjentów w wyróżnionych grupach świadczeń

	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
	Grupa I		Grupa II		Grupa III		Bez oznaczenia	
Dolnośląskie	178	149	643	604	61	56	937	864
Kujawsko-pomorskie	164	160	590	583	50	43	805	782
Lubelskie	84	63	343	374	21	36	565	563
Lubuskie	16	22	100	109	5	2	205	219
Łódzkie	118	113	543	576	44	46	797	843
Małopolskie	70	65	584	551	45	46	876	881
Mazowieckie	148	131	1 105	1 089	126	174	1 635	1 660
Opolskie	55	50	118	115	13	8	191	200
Podkarpackie	86	81	293	290	16	35	402	429
Podlaskie	19	19	182	191	17	23	272	291
Pomorskie	109	112	472	476	42	44	688	720
Śląskie	204	217	940	973	145	149	1 412	1 494
Świętokrzyskie	102	97	277	276	19	33	379	407
Warmińsko-mazurskie	27	40	248	245	20	31	382	409
Wielkopolskie	179	191	809	803	121	130	1 160	1 170
Zachodniopomorskie	125	102	361	321	25	30	551	499
POLSKA	1 684	1 612	7 608	7 576	770	886	11 257	11 431

2.2.3 Finansowanie w podziale na grupy działań w ramach terapii raka jajnika

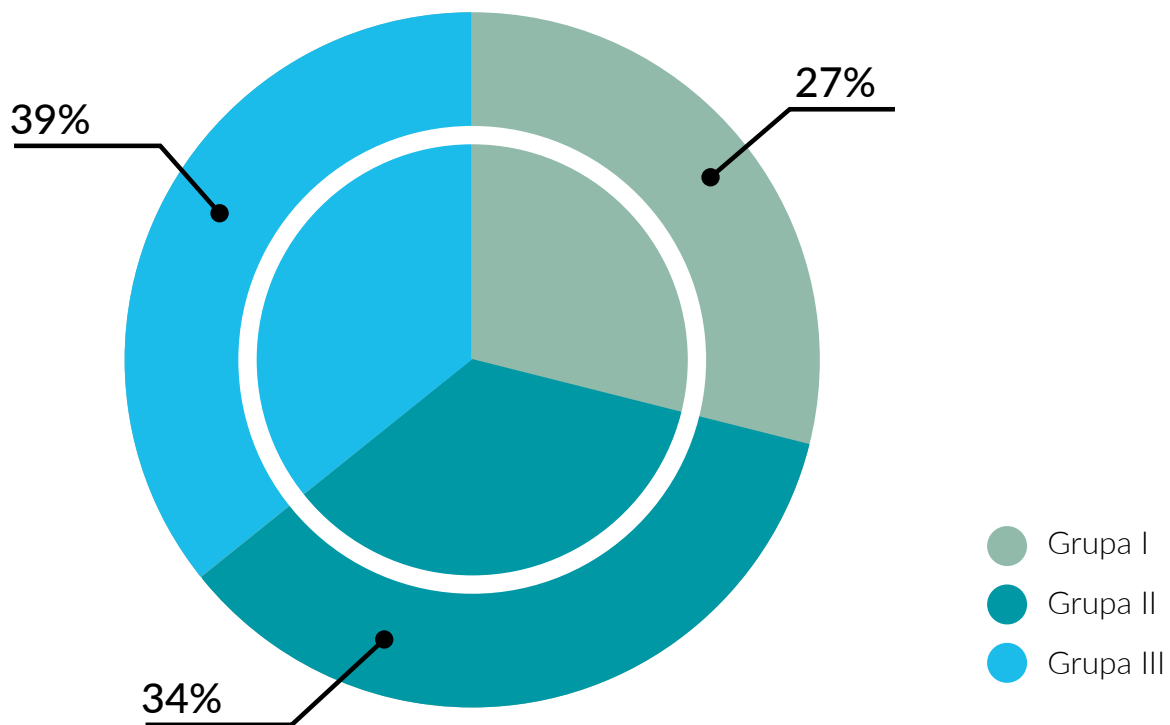
Ze względu na brak szczegółowego raportowania świadczeń dla dużej części pacjentek ok. 63,5% kosztów nie zostało sklasyfikowanych w żadnej z trzech wyróżnionych grup.

Tabela 5 Finansowanie terapii raka jajnika w podziale na grupy i województwa

	2016	2017	2016	2017	2016	2017	2016	2017
	Grupa I		Grupa II		Grupa III		Bez oznaczenia	
Dolnośląskie	2 517	2 319	3 191	2 713	1 905	1 831	7 491	8 530
Kujawsko-pomorskie	3 790	3 654	2 468	2 052	1 534	1 284	8 290	6 327
Lubelskie	922	730	1 017	965	862	1 183	7 322	9 050
Lubuskie	214	193	167	287	127	242	2 235	2 876
Łódzkie	1 282	1 482	1 561	1 648	1 309	1 309	7 117	7 847
Małopolskie	805	722	2 486	2 620	1 489	1 596	10 914	11 853
Mazowieckie	1 543	1 327	5 071	4 020	3 416	7 291	18 723	26 913
Opolskie	843	916	824	492	490	257	2 110	3 596
Podkarpackie	615	927	716	922	385	1 345	3 781	4 216
Podlaskie	233	207	988	945	568	670	3 280	4 060
Pomorskie	2 464	2 113	1 892	1 677	1 237	1 147	6 483	7 989
Śląskie	2 194	2 546	3 431	2 941	5 602	4 841	15 034	18 550
Świętokrzyskie	1 077	1 213	1 182	828	783	1 203	3 098	5 234
Warmińsko-mazurskie	158	218	1 348	929	637	1 164	3 094	4 148
Wielkopolskie	2 870	3 606	4 808	4 945	4 903	5 437	16 571	20 882
Zachodniopomorskie	1 249	946	1 129	1 010	1 082	1 691	3 987	5 069
POLSKA	22 777	23 120	32 278	28 993	26 329	32 490	119 530	147 140

W przypadku danych uszczegółowionych grupa pacjentów leczonych bewacyzumabem, mimo że najmniej liczna, była finansowana w największym stopniu. Było to wynikiem stosunkowo wysokich kosztów tej terapii na pacjenta, które w 2017 r. wyniosły ok. 36,7 tys. zł. W 2017 r. koszty finansowania chemioterapii wyniosły 29,0 mln zł, co jest wypadkową stosunkowo dużej liczby pacjentów poddanych tej terapii oraz najniższych kosztów na pacjenta. Najmniej kosztoczną grupą świadczeń okazały się być zabiegi chirurgiczne, które wyniosły 23,1 mln zł w 2017 r.

Rysunek 11 Kompozycja wydatków na leczenie raka jajnika w podziale na analizowane grupy (pomijając dane nieszczegółowe)



ROZDZIAŁ 3

Możliwe oszczędności związane z zastosowaniem innowacyjnych terapii raka jajnika

Wstępne badania sugerują, że leczenie raka jajnika może znacząco skorzystać na wprowadzeniu nowych innowacji medycznych. W szczególności umieszczenie cytostatyków w nanocząstkach może znacząco zmniejszyć występowanie skutków ubocznych w chemioterapii bez ograniczania skuteczności leczenia^{23,24}. Właśnie możliwość ograniczenia skutków ubocznych i ich kosztów będzie analizowana w poniższych rozważaniach.

3.1 Wybrane skutki uboczne terapii raka jajnika

Większość analiz ekonomicznych dotyczących raka jajnika bada koszty bezpośrednie jego diagnozy i leczenia oraz koszty pośrednie tej choroby. Zdecydowanie rzadziej poruszonym tematem są koszty skutków ubocznych. Poniżej zaprezentowano literaturę, która opisuje ten temat w kontekście leczenia nowotworu jajnika, jak również skutków ubocznych wspólnych dla chemioterapii. Dodatkowo zwrócono uwagę na nadciśnienie tętnicze i choroby zakrzepowe związane z leczeniem bewacyzumabem.

3.1.1 Neuropatia

Neuropatia to uszkodzenie lub stan zapalny nerwów powodujący zaburzenia przewodzenia informacji ruchowych i czuciowych. W efekcie pacjent może odczuwać ból, trudności w poruszaniu kończynami itp. Według Pike i współautorów (2012)²⁵ koszty pośrednie tego schorzenia nie są znaczące. Koszty absenteizmu pacjentów chorujących na neuropatię okazały się nieistotne statystycznie w porównaniu do grupy chorych poddanych chemioterapii jednak nie dotkniętych neuropatią. Autorzy stwierdzają, że koszty pośrednie wykazane w analizie mogą być ograniczone ze względu na brak specyficznej diagnozy neuropatii oraz zidentyfikowanie następstw neuropatii jako konsekwencji choroby nowotworowej.

W przypadku podstawowej kombinacji leków wykorzystywanej w terapii raka jajnika, a więc leczeniu karboplatiną i paklitaksem łącznie, neurotoksyczność powodująca m.in. polineuropatię obwodową występuje w 20% przypadków²⁶.

23 Bor, G. et al.; Cytotoxic and cytostatic side effects of chitosan nanoparticles as a non-viral gene carrier; International journal of pharmaceutics 513 1-2 (2016): 431-437.

24 Ficai, D. Et al. Advances in Cancer Treatment: Role of Nanoparticles; w: Nanomaterials - Toxicity and Risk Assessment; redakcja: M. Larramendy; IntechOpen (2015).

25 Pike CT, Birnbaum HG, Muehlenbein CE, Pohl GM, Natale RB. Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer. Chemother Res Pract. 2012;2012:913848.

26 Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Lancet. 2002 Aug 17; 360(9332):505-15.

3.1.2 Zahamowanie czynności szpiku kostnego

Jednym z najczęściej występujących powikłań chemioterapii jest neutropenia, czyli obniżenia liczby jednego z rodzajów białych krwinek - neutrofilów we krwi. Może ona doprowadzić do opóźnienia lub przerwania terapii, niekorzystnego w procesie leczenia obniżania dawek leków, a także do najgroźniejszego powikłania, jakim jest gorączka neutropeniczna z możliwym zakażeniem, niekiedy kończąca się śmiercią. W jednym z badań dotyczących różnych rodzajów raka stwierdzono, że do neutropenii dochodziło w 21% przypadków cykli chemioterapii zaś choroba ta dotykała aż 40% pacjentów²⁷.

Zastosowanie niektórych cytostatyków, przede wszystkim docetakselu, może powodować ograniczenie czynności szpiku kostnego również pod innym kątem. Może dojść do ograniczenia produkcji płytek krwi. Badanie na pacjentkach leczących raka jajnika docetakselem sugeruje, że dochodzi do tego typu sytuacji w 12% przypadków²⁸.

Istnieją badania kosztów pośrednich tych dolegliwości. Calhoun i współautorzy (2001²⁹) w badaniu pilotażowym wykazali, że koszty pośrednie leczenia neutropenii wywołanej chemioterapią raka jajnika wynoszą 34% kosztów całkowitych. W przypadku trombocytopenii wskaźnik ten wyniósł aż 57%. W obydwu przypadkach straty spowodowane absenteizmem pacjenta stanowiły co najmniej połowę kosztów pośrednich.

3.1.3 Kardiotoksyczność

Chemioterapia antracyklinami odgrywa znaczącą rolę w leczeniu wielu postaci raka, w tym raka jajnika. Kardiotoksyczne efekty uboczne ograniczają ich dawkowanie oraz wystawiają osobę, która przeżyła raka, na zwiększoną chorobowość i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. Nawet w nadchodzącej epoce celowanych terapii przeciwnowotworowych znaczna część pacjentów przyjmujących antracykliny może zostać jutrzejszymi pacjentami leczonymi na choroby kardiologiczne.

Śmiertelność sercowo-naczyniowa jest coraz ważniejszym wyznacznikiem ogólnej prognozy życia po terapii onkologicznej. Według jednego z badań była ona główną przyczyną zgonów, przewyższającą nawracający rak piersi (15,9% w porównaniu z 15,1%) po dziewięciu latach od zakończenia leczenia nowotworu piersi³⁰. U dzieci, po terapii przeciwnowotworowej zakończonej sukcesem, zgony sercowe stanowiły 13% zgonów po 45 latach przeżycia, a roczna stopa zgonów sercowych przewyższała liczbę nawrotów raka (0,14% w porównaniu z 0,05%)

27 Khan S., Dhadda A., Fyfe D., Sundar S.; Impact of neutropenia on delivering planned chemotherapy for solid tumours; Eur J Cancer Care (Engl). 2008 Jan;17(1):19-25. doi: 10.1111/j.1365-2354.2007.00797.x.

28 Nabholz JM, Thuerlimann B, Bezwoda WR, Melnychuk D, Deschênes L, Douma J, Vandenberg TA, Rapoport B, Rosso R, Trillet-Lenoir V, Drbal J, Aapro MS, Alaki M, Murawsky M, Riva A; Docetaxel vs mitomycin plus vinblastine in anthracycline-resistant metastatic breast cancer. Oncology 01 Aug 1997, 11(8 Suppl 8):25-30.

29 Calhoun E.A., Chang C.H., Welshman E.E., Fishman D.A., Lurain J.R., Bennett C.L.; Evaluating the Total Costs of Chemotherapy-Induced Toxicity: Results from a Pilot Study with Ovarian Cancer Patients; The Oncologist; 2001, 6:441-445.

30 Patnaik JL, Byers T, DiGuseppi C, Dabelea D, Denberg TD. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. Breast Cancer Res. 2011;13:R64.

po 30 latach przeżycia³¹. Tak więc przy coraz dłuższym przeżyciu raka śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych przewyższa śmiertelność z powodu raka. W długoterminowym badaniu prospektywnym obejmującym 120 pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi, ryzyko przewlekłej niewydolności serca wśród pacjentów, którzy otrzymali wysokie dawki epirubicyny wzrosło z 11% po 1 roku do 14% i 20% odpowiednio po 2 i 5 latach³².

W przypadku jednego z cytostatyków wykorzystywanych w terapii raka jajnika, a więc dokсорubicyny liposomalnej, do przypadków kardiotoxyczności dochodzi aż w ok. 11% przypadków³³.

3.1.4 Nefrotoksyczność

Nefrotoksyczność rozwija się u jednej trzeciej pacjentów otrzymujących cisplatynę, objawiając się niewydolnością nerek, hipomagnezemią, zaburzeniami czynności kanalików lub nieodwracalną niewydolnością nerek po wielokrotnym podawaniu leku. Według Oh i współautorów³⁴ w 20 do 30% przypadków podawania cisplatyny dochodzi do najpoważniejszej z tych rodzajów chorób czyli ostrego uszkodzenia nerek.

3.1.5 Choroby zakrzepowe i nadciśnienie

Bewacizumab stanowi terapię celowaną przeciw angiogenezie, czyli procesowi fizjologicznemu prowadzącemu do powstawania nowych naczyń krwionośnych. Te naczynia krwionośne są źródłem tlenu, krwi i odżywiania potrzebnego do progresji większości komórek złośliwych; hamując ich rozwój, zapewniony jest stan wolny od progresji. Działanie to często powoduje jednak nadciśnienie i choroby zakrzepowe. Według jednego z badań nadciśnienie w wyniku podania tego leku występuje w 36% przypadków³⁵. Istnieje także wysoka szansa na choroby zakrzepowe, które według jednego z badań występowały w 9,9% przypadków osób przyjmujących ten lek³⁶.

31 Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1368–79.

32 Jensen BV, Skovsgaard T, Nielsen SL. Functional monitoring of anthracycline cardiotoxicity: a prospective, blinded, long-term observational study of outcome in 120 patients. *Ann Oncol* , 2002, vol. 13 (pg. 699-709)

33 Takemura G, Fujiwara H; Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management. *Prog Cardiovasc Dis.* 2007 Mar-Apr; 49(5):330-52.

34 Oh GS, Kim HJ, Shen A, et al. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press.* 2014;12(2):55-65.

35 Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR; Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007 Feb; 49(2):186-93.

36 Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits.* 2016;9(4):221-32.

3.2 Symulacja kosztów ekonomicznych

3.2.1 Metodologia

Zastosowana w niniejszym badaniu metodyka jest oparta na analizie przeprowadzonej w artykule Eggleston et. al. 2011³⁷. Autorzy zaproponowali w niej możliwość wyliczenia korzyści ekonomicznych netto wynikających z dodatkowych wydatków na przykładzie cukrzycy. W tym celu od przyrostu wartości pieniężnej związanej z poprawą jakości i długości życia odjęto przyrost kosztów terapii. Podobne podejście zastosowali również Highfill i Bernstein (2014)³⁸ wyliczając korzyści wynikające z przyrostu wydatków na leczenie trzydziestu chorób przewlekłych. Autorzy ci wykorzystują w tym celu następujący wzór:

$$\text{Wartość terapii netto} = \Delta \text{Pieniężna wartość korzyści zdrowotnych} - \Delta \text{Wydatki na terapię}$$

W celu wykazania poprawy efektywności kosztowej w czasie, a więc przy zmieniającej się liczbie pacjentów, wszystkie wykorzystane miary dotyczą wartości na jednego pacjenta.

W niniejszej analizie metodyka ta była zmodyfikowana ze względu na próbę wyliczenia szacunkowych korzyści z całkowitego ograniczenia efektów ubocznych stosowania wybranych leków w terapii raka jajnika w wyniku wdrożenia innowacji medycznych. Koszty tych innowacji nie były brane pod uwagę. Wiąże się to bezpośrednio z brakiem jakichkolwiek szacunków odnośnie kosztów wdrożenia innowacyjnych terapii. Zdecydowano się więc jedynie na estymację przyrostu pieniężnej wartości korzyści zdrowotnych wynikających z wdrożenia nowego typu terapii, pomijając wydatki na terapię. Takie podejście równoznaczne jest z wyliczeniem wartości terapii brutto.

Używana metodyka wykorzystuje podejście związane z prowadzeniem analizy efektywności kosztowej danej terapii, której podstawę stanowią rekomendację WHO³⁹. Oparta jest na wskaźniku lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life years), który wyliczany jest na podstawie wzoru:

$$DALY = YLL + YLD$$

Gdzie YLL (ang. years of life lost) to utracone z powodu choroby lata życia, natomiast YLD (ang. years lived with disability) to lata życia w niepełnosprawności. Obliczanie współczynnika DALY bierze pod uwagę wagi niepełnosprawności dyskontowane czasem i wagą wieku.

DALY spełniają podstawowe wymagania dotyczące miary wyników zdrowotnych przedstawianej m.in. przez

37 Karen N. Eggleston, Nilay D. Shah, Steven A. Smith, Ernst R. Berndt, Joseph P. Newhouse; Quality Adjustment for Health Care Spending on Chronic Disease: Evidence from Diabetes Treatment, 1999–2009; American Economic Review: Papers & Proceedings 2011.

38 Tina Highfill, Elizabeth Bernstein; Using Disability Adjusted Life Years to Value the Treatment of Thirty Chronic Conditions in the U.S. from 1987-2010; BEA Working Papers 0113, Bureau of Economic Analysis; 2014.

39 T. Tan-Torres Edejer, R. Baltussen, T. Adam, R. Hutubessy, A. Acharya, D.B. Evans, C.J.L. Murray; Making Choices in Health: WHO guide to cost-effectiveness analysis; World Health Organization, 2003.

Organizację Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (OECD, 2010⁴⁰). W szczególności, DALY odpowiadają zarówno za śmiertelność, jak i zachorowalność, w tym na stan psychiczny chorych, obejmują całą populację i stanowią porównywalną serię czasową w różnych krajach. DALY stanowią także miarę umożliwiającą analizę porównawczą wyników zdrowotnych wielu chorób jednocześnie, co ma miejsce w niniejszej analizie.

Do oszacowania skali utraty DALY w wyniku efektów ubocznych raka jajnika wzięto pod uwagę liczbę pacjentek korzystających z wybranych leków w terapii nowotworu jajnika, dane te pozyskano z bazy danych NFZ. Następnie na podstawie przeglądu literatury stwierdzono jak często występują zidentyfikowane, podstawowe efekty uboczne. Dla każdego z tych efektów ubocznych przypisano skalę utraty lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY). W tym celu wykorzystano średnie wartości DALY per capita w populacji kobiet w Polsce w 2017 r. dla wybranych dolegliwości będących efektami ubocznymi terapii nowotworu jajnika na podstawie bazy danych Global Burden of Disease Study 2017⁴¹. W przypadku gdy efekt uboczny nie miał swojego bezpośredniego odpowiednika w bazie danych Global Burden of Disease Study 2017 positkowano się najbliższym przybliżeniem (wyliczenia odpowiednich wskaźników oraz najbliższych odpowiedników chorób znajdują się w Aneksie B).

W celu oszacowania korzyści ekonomicznych innowacji w zakresie terapii raka jajnika przytaczane badania wykorzystują wartość statystycznego roku życia. Niniejsza analiza również opiera się na tej koncepcji. W tym celu wykorzystane zostało badanie wartości statystycznego życia w przypadku Polski⁴². Na podstawie danych statystycznych rynku pracy z 2002 r. wartość statystycznego życia w Polsce została oszacowana na 9,1 mln zł. Szacując przyrost wartości statystycznego życia za pomocą danych na temat inflacji w Polsce wg danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) uzyskano wartość na poziomie ok. 12,2 mln zł w cenach bieżących z 2017 roku dla całego okresu życia. Korzystając z danych GUS odnośnie oczekiwanej długości życia kobiety w Polsce w 2017 r. uzyskano wartość jednego roku życia w zdrowiu.

40 Towards Measuring The Volume Output Of Education And Health Services: A Handbook, Organisation for Economic Co-operation and Development, Statistics Directorate. Working Paper Number 31; 2010.

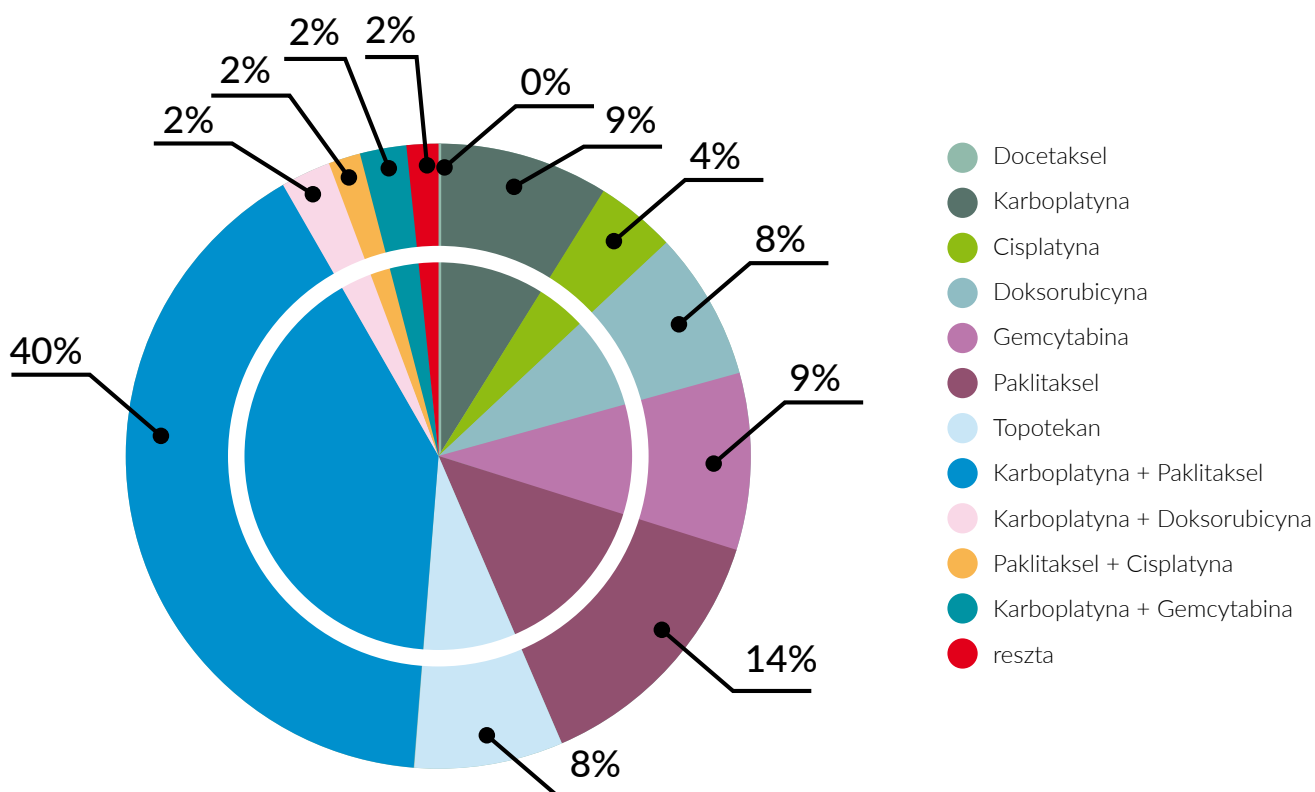
41 Baza danych dostępna pod adresem <http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017>.

42 Giergiczny, M. Value of a Statistical Life—the Case of Poland, Environmental and Resource Economics; 2008.

3.2.2 Analiza zastosowań cytostatyków w terapii nowotworu jajnika

W celu szacowania wartości efektów ubocznych leków używanych w terapii nowotworu jajnika przeanalizowano liczbę podań poszczególnych leków w Polsce w 2016 i 2017 r. łącznie na podstawie danych pozyskanych z bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rysunek 12 Podania poszczególnych cytostatyków w leczeniu raka jajnika w Polsce w latach 2016-2017



Najczęściej stosowanymi lekami w chemioterapii raka jajnika jest połączenie karboplatyny z paklitakselem. Następna w liczebności jest kolejno monoterapia paklitakselem, gemcytabiną, karboplatyną i doksorubicyną.

Na potrzeby niniejszej symulacji łączną liczbę pacjentek leczonych na raka jajnika w Polsce w 2017 r. należało podzielić na te korzystające z chemioterapii i leków biologicznych (bewacyzumabu). Ze względu na dużą liczbę pacjentek wobec których nie oznaczony był rodzaj świadczenia ich liczbę rozdzielono proporcjonalnie na trzy zidentyfikowane grupy leczenia. Następnie grupę II (chemioterapię) rozdzielono proporcjonalnie na podstawie oznaczonych co do stosowanego leku pacjentek i przyjmując dodatkowo, że wszystkie pacjentki stosujące bewacyzumab stosowały również cytostatyki.

3.2.3 Rezultaty

Według przeprowadzonej symulacji dla kobiet leczonych na nowotwór jajnika w 2017 r. w Polsce za pomocą chemioterapii i leków biologicznych, liczba utraconych lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY) wyniosła łącznie 329,7. Przykładając do tego wyniku oszacowanie wartości roku życia w zdrowiu w Polsce okazuje się, że koszty wybranych efektów ubocznych wynoszą aż 58,4 mln zł, przy czym większość tych kosztów stanowią wartości ekonomiczne utracone z tytułu efektów ubocznych chemioterapeutyków stosowanych w leczeniu raka jajnika (52,0 mln zł).

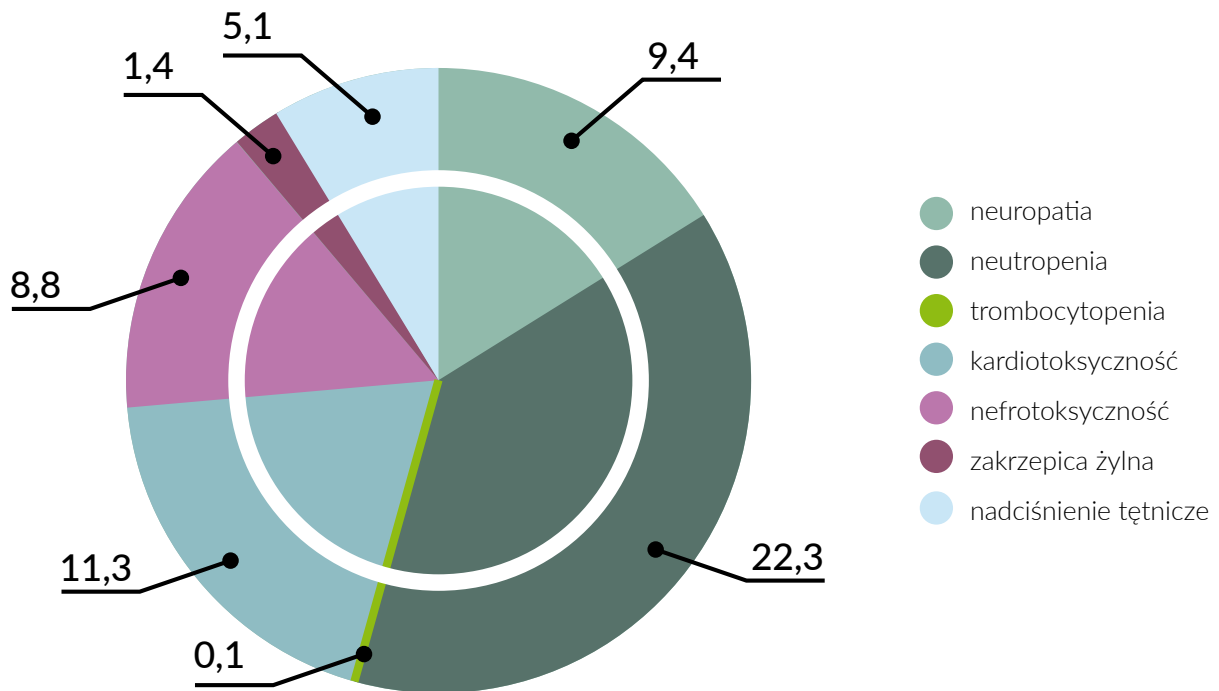
Tabela 6 Szacunek wartości ekonomicznych utraconych w efekcie efektów ubocznych terapii raka jajnika

efekt uboczny	leki skutkujące efektem ubocznym	szacunkowa populacja przyjmujących leki	relatywne ryzyko efektu ubocznego*	strata DALY na pacjentkę	strata DALY łącznie	strata ekonomiczna w związku ze stratą DALY (mln zł)
neuropatia	paklitaksel, docetaksel, karboplatyna	6289	20%	0,05	63,4	9,4
neutropenia	karboplatyna, docetaksel, gemcytabina, topotekan	7376	40%	0,05	150,1	22,3
trombocytopenia	docetaksel	84	12%	0,05	0,5	0,1
kardiotoksyczność	doksorubicyna	1057	11%	0,65	76,1	11,3
nefrotoksyczność	cisplatyna	702	25%	0,34	59,2	8,8
zakrzepica żylna	bewacyzumab	1043	10%	0,09	9,4	1,4
nadciśnienie tętnicze	bewacyzumab	1043	36%	0,09	34,0	5,1
łącznie					392,7	58,4

*Dane na temat relatywnego ryzyka pochodzą z literatury przytoczonej w rozdziale 3.1

Najbardziej znaczącym, pod kątem ekonomicznym, efektem ubocznym leczenia raka jajnika jest neutropenia, czyli obniżenie liczby jednego z rodzajów białych krwinek - neutrofilów we krwi. Koszty tego efektu ubocznego w 2017 r. wyniosły ponad 22 mln zł i stanowiły ponad 38% wszystkich kosztów. Wynika to z faktu z występowania tej dolegliwości w przypadku wielu cytostatyków często stosowanych w leczeniu raka jajnika w Polsce. Co ciekawe drugim w kolejności pod względem kosztów efektem ubocznym jest kardiotoksyczność będąca efektem stosowania doksorubicyny liposomalnej. Znaczne koszty kardiotoksyczności wynikają przede wszystkim z wysokiego oszacowania straty liczby lat życia skorygowanych o niepełnosprawność na pacjentkę. Kolejne efekty uboczne według ich znaczenia to neuropatia związana z przyjmowaniem wielu rodzajów cytostatyków oraz nefrotoksyczność cisplatyny.

Rysunek 13 Koszty wybranych efektów ubocznych leczenia raka jajnika w Polsce w 2017 r. (mln zł).



PODSTAWOWE WNIOSKI

Rak jajnika jest chorobą powodująca znaczne koszty społeczne oraz ekonomiczne, której znaczenie w kolejnych latach będzie prawdopodobnie rosnąć. Choroba ta sytuuje się na piątym miejscu pod względem umieralności wśród wszystkich nowotworów w Polsce wśród kobiet i pierwszym pod względem liczby zgonów z powodu nowotworów ginekologicznych. Te niechlubne statystyki mają miejsce mimo stosunkowo niskiej liczby zachorowań i chorobowości. Ze względu na postępujące starzenie się całego polskiego społeczeństwa, jak również fakt, że ryzyko zachorowania na nowotwory wzrasta wyraźnie po 60 roku życia, liczba zachorowań na raka jajnika wykazuje wyraźną tendencję wzrostową.

Koszty bezpośrednie leczenia raka jajnika – jako choroby głównej lub współwystępującej wyniosły 232 mln zł. Głównym źródłem kosztów była chemioterapia, która ma miejsce praktycznie we wszystkich przypadkach leczenia tego nowotworu. Również zabiegi chirurgiczne są bardzo częste w przypadku leczenia raka jajnika, jednak tego typu procedury występują w zdecydowanie mniejszej liczbie niż liczba podań chemioterapii. W rezultacie koszty zabiegów okazały się niższe niż chemioterapii. Najrzadziej występującym sposobem terapii raka jajnika jest stosowanie leków biologicznych jednak ich koszty są znaczące.

Stosowanie chemioterapii oraz leków biologicznych łączy się ze znacznymi efektami ubocznymi. Koszty ekonomiczne jedynie kilku wybranych z nich oszacowane były na 54,8 mln zł. Prawdopodobne koszty skutków niepożądanych wszystkich z nich są znacznie większe. W przeprowadzonej symulacji najważniejszym źródłem kosztów ekonomicznych okazała się neutropenia – najczęściej występujący skutek niepożądany, zaś kolejnym kardiotoxycznosc i neuropatia. Stosunkowo mniejsze znaczenie miały efekty uboczne stosowania leków biologicznych. Nadchodzące innowacje medyczne, m.in. formy podania cytostatyków lub leków biologicznych mogą być więc znaczącym źródłem ograniczenia kosztów ekonomicznych związanych z rakiem jajnika i jego terapią, które bez tych innowacji, ze względu na starzenie się społeczeństwa będą w kolejnych latach ulegać wzrostowi.

ANEKSY

Aneks A - Podział wykorzystany do wyodrębnienia danych z bazy NFZ

1. **I grupa działań – wykonanie procedury wg. ID-9 określone w tabeli poniżej:**
 - a. 65.1 – Zabiegi diagnostyczne w zakresie jajników;
 - b. 65.2 – Lokalne wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki jajników;
 - c. 65.3 – Jednostronne usunięcie jajnika;
 - d. 65.4 – Jednostronne usunięcie jajnika i jajowodu;
 - e. 65.5 – Obustronne usunięcie jajników;
 - f. 65.6 – Usunięcie obu jajników i jajowodów;
 - g. 65.9 – Inne zabiegi w zakresie jajników

2. **II grupa działań – zastosowanie u pacjenta leków zawierających substancje czynne określone poniżej:**
 - a. Paklitaksel;
5.08.10.0000050 PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - b. Docetaksel;
5.08.10.0000017 DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - c. Cisplatyna;
5.08.10.0000009 CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - d. Carboplatyna;
5.08.10.0000007 CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - e. Doksorubicyna;
5.08.10.0000018 DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
5.08.10.0000019 DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
5.08.10.0000020 DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM PEGYLATUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - f. Gemcytabina;
5.08.10.0000030 GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
 - g. Topotekan
5.08.10.0000058 TOPOTECANUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG
5.08.10.0000059 TOPOTECANUM - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG

3. **III grupa działań – zastosowanie u pacjenta leków zawierających**
 - a. Bewacyzumab
5.08.09.0000006 BEVACIZUMABUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG

Aneks B - Kalkulacja wskaźnika DALY na pacjentkę dla wybranych efektów ubocznych

Efekt uboczny	Odpowiednik lub najbliższe przybliżenie w bazie Global Burden of Disease Study 2017*	Liczba DALY w populacji kobiet w Polsce w 2017 r.	Liczba kobiet w Polsce w 2017 r. chorujących na przypadłość	DALY na pacjentkę
neuropatia	Neurological disorders	496 749	9 850 894	0,0504
neutropenia	Endocrine, metabolic, blood, and immune disorders	14 421	283 413	0,0509
trombocytopenia	Endocrine, metabolic, blood, and immune disorders	14 421	283 413	0,0509
kardiotoksyczność	Cardiomyopathy	73 734	112 734	0,6540
nefrotoksyczność	Urinary diseases	11 740	34 851	0,3369
zakrzepica żylna	Other cardiovascular and circulatory diseases	54 171	597 643	0,0906
nadciśnienie tętnicze	Other cardiovascular and circulatory diseases	54 171	597 643	0,0906

*w razie wątpliwości odnośnie klasyfikacji efektu ubocznego do danej kategorii wyróżnionej w bazie danych Global Burden of Disease Study 2017 korzystano z publikacji Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Causes of Death and Nonfatal Causes Mapped to ICD Codes pobranej ze strony ghdx.healthdata.org/sites/default/files/record-attached-files/IHME_GBD_2017_ICD_CAUSE_MAPS.zip

