

Aspekty ekonomiczne leczenia bólu przebijającego u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym w Polsce

Economic evaluation of breakthrough pain treatment in patients with chronic cancer pain in Poland

Marcin Czech¹, Cezary Juda²

¹Warszawski Uniwersytet Medyczny

²Ośrodek Medyczny Samarytanin w Opolu

Streszczenie

Wstęp: Leczenie bólu w chorobach nowotworowych jest wyzwaniem dla lekarzy, samych pacjentów oraz ich rodzin. W leczeniu bólu przebijającego standardem stał się szybko działający fentanyl w formie przezśluzówkowej. Celem pracy była ocena ekonomicznych aspektów związanych z finansowaniem ze środków publicznych leków zawierających fentanyl, ze szczególnym uwzględnieniem analizy porównawczej w zakresie opłacalności, dostępności oraz cen poszczególnych preparatów w tej grupie leków.

Materiał i metody: W przeprowadzonej porównawczej analizie farmakoekonomicznej ocenie poddano 3 preparaty zawierające fentanyl: tabletki podjęzykowe, aerozol do nosa oraz tabletki podjęzykowe, w odniesieniu do placebo w warunkach polskich. Specyficzne dla kraju dane kosztowe pochodziły ze źródeł publicznych, informacje o zużytych zasobach z danych literaturowych oraz opinii ekspertów, dane dotyczące skuteczności terapii z metaanalizy badań klinicznych z randomizacją, a dane na temat użyteczności stanu zdrowia z oceny dokonanej metodą handlowania czasem.

Wyniki: Preparaty fentanylu znajdują zastosowanie we wszystkich formach opieki zdrowotnej zajmującej się leczeniem bólu przebijającego. Metaanaliza badań z randomizacją wykazała, że wszystkie analizowane preparaty cechuje wyższa efektywność kliniczna w porównaniu z placebo. Najczęściej stosowane są dawki zawierające 200 µg substancji czynnej, 28- lub 40-dawkowe. Najbardziej znaczące grupy kosztów to koszty hospitalizacji i leków. Przy przyjętych założeniach koszty opieki paliatywnej w domu chorego wydają się porównywalne z kosztami wizyt lekarza POZ. Na podstawie zastosowanego modelu dla polskich danych kosztowych w scenariuszu podstawowym wykazano, że wszystkie formy fentanylu są kosztowo efektywne w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, natomiast fentanyl w postaci aerozolu do nosa jest preparatem dominującym (opcją najtańszą i najskuteczniejszą), a więc najbardziej opłacalną formą terapii.

Wnioski: Wybór odpowiedniej terapii może się przyczynić do polepszenia jakości życia chorych oraz bardziej optymalnej alokacji zasobów ochrony zdrowia.

Słowa kluczowe: ból przebijający, przewlekły ból nowotworowy, opioidy krótko działające, fentanyl.

Abstract

Introduction: The treatment of pain in cancer is a challenge for physicians, patients themselves and their families. It became a standard to use transmucosal fentanyl in the treatment of a breakthrough pain. The aim of the study was to evaluate the economic aspects of medicines containing fentanyl financed from public sources, with a special emphasis on cost-effectiveness, prices and usage of different preparations.

Material and methods: A comparative cost-effectiveness analysis of 3 formulations containing transmucosal fentanyl: buccal tablets, nasal spray and sublingual tablets was performed relative to placebo in Polish conditions. Country-specific cost data were derived from public sources, information on resources from literature and the experts' opinions, data on efficacy from meta-analysis of randomized controlled clinical trials, utilities from time-trade analysis.

Results: All formulations of fentanyl were used in the treatment of breakthrough pain. A meta-analysis of randomized trials showed that all analyzed preparations have enhanced clinical effi-

cacy compared to placebo. The most commonly used were the doses containing 200 mg of active ingredient, 28 or 40 packages. The main costs groups were those of hospitalization and medication. Under the adopted assumptions the cost of palliative care in the patient's home seemed to be comparable to the cost of GP visits. The baseline analysis demonstrated that all forms of fentanyl were cost-effective in terms Polish health care system conditions, while fentanyl nasal spray is a dominant preparation.

Conclusions: Choosing the right therapy can help improving patients' quality of life and leads to optimal healthcare resources allocation.

Key words: breakthrough cancer pain, chronic cancer pain, short-acting opioids, fentanyl.

Adres do korespondencji:

dr Cezary Juda, Ośrodek Medyczny Samarytanin, ul. Kazimierza Pużaka 11, 45-272 Opole,
e-mail: cezary.juda@gmail.comcezary.juda@gmail.com

WSTĘP

Wraz ze wzrostem zachorowalności na nowotwory złośliwe leczenie bólu staje się dużym wyzwaniem dla lekarzy i innych profesjonalistów medycznych, jak również dla pacjentów oraz ich rodzin. Problem dotyczy w szczególności zaawansowanych stadiów choroby, w tym głównie leczenia paliatywnego, i wychodzi poza spektrum działań związanych tylko z kontrolą bólu podstawowego. Ten ostatni jest stosunkowo stabilny i relatywnie łatwiejszy do kontrolowania, w odróżnieniu od dodatkowo występującego bólu przebijającego, który definiuje się jako przejściowe zaostrzenie bólu doświadczanego przez chorego pomimo właściwej kontroli lekami opioidowymi [1, 2]. Jak się ocenia, ból przebijający występuje u 40–80% pacjentów z bólem nowotworowym [3], będąc istotną przyczyną chorobowości i obniżenia jakości życia w tej grupie chorych [4–6]. Inne badania wskazują nawet szerszy zakres występowania bólu przebijającego – u 24–95% chorych na nowotwory, przy czym tak duże zróżnicowanie jego częstości tłumaczy się głównie zróżnicowanymi definicjami [7, 8]. Średni czas trwania jednego epizodu bólu przebijającego wynosi 35 minut (15–60 minut), zwykle poniżej godziny [9], a ich liczba nie powinna przekroczyć czterech na dzień [10]. Charakterystyka tego rodzaju bólu może się znacznie różnić między pacjentami. W większości przypadków cechuje się on nagłym, nieoczekiwanym początkiem, szybkim narastaniem, krótkim czasem trwania, niską częstością i dużym nasileniem [11–13]. Oprócz sfery fizycznej nie pozostaje on bez wpływu na stan psychiczny pacjenta, powodując depresję i lęk, ponadto obniża *compliance* i prowadzi do upośledzenia funkcji społecznych [14–16].

Według zagranicznych organizacji tworzących wytyczne kliniczne dotyczące leczenia bólu przebijającego u dorosłych, u których stosowane jest leczenie podtrzymujące opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym, preferowane są opioidy o szyb-

kim czy natychmiastowym uwalnianiu i działające krótko. Według Europejskiego Towarzystwa Pielęgniarek Onkologicznych w dalszym ciągu w leczeniu stosuje się opioidy doustne, najczęściej siarczan morfiny [17]. Jednak ich charakterystyka farmakologiczna nie odzwierciedla przebiegu klinicznego epizodu bólu przebijającego. Przyjmowanie opioidów drogą doustną wiąże się z opóźnionym początkiem i szczytem działania przeciwbólowego, a więc niewystarczającą kontrolą bólu w ciągu pierwszych 30 minut epizodu bólu przebijającego [18]. Co więcej, ich czas działania może być dłuższy niż wymagany, co może się wiązać z większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych w wypadku tej grupy leków. Takie podejście znajduje uzasadnienie zarówno w polskich, jak i zagranicznych wytycznych terapeutycznych, pozostawiając lekarzowi większy lub mniejszy stopień swobody wyboru w zależności od potrzeb konkretnego chorego. W wytycznych zaleca się również stosowanie innych opioidów o szybkim uwalnianiu, z rekomendacją fentanylu w aerozolu do nosa, tabletkach podjęzykowych lub podjęzykowych [17, 19–22].

Z punktu widzenia efektywnego zarządzania w systemie ochrony zdrowia decyzje co do wyboru terapii należy podejmować na podstawie wiarygodnych i weryfikowalnych źródeł. Przy podejmowaniu decyzji czy w rekomendacjach terapeutycznych dla lekarzy powinno się brać pod uwagę różne opcje terapeutyczne, w tym również formy podania leków, dostępne dla pacjentów. Patrząc przez pryzmat obowiązujących w Polsce regulacji, podmiot doradczy Ministerstwa Zdrowia w zakresie refundacji – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zaleca w swoich wytycznych, by ocenianą interwencję porównywać z tzw. istniejącą praktyką [23]. Zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań [24] oraz z wymogami ustawowymi określonymi w art. 25 pkt 14 lit. c Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjal-

nego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696) [25] należy dokonać porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. Wśród technik analitycznych analiz ekonomicznych dopuszczonych do stosowania w Polsce, co dokładnie opisują Wytyczne Oceny Technologii Medycznych v.2.1 [26], znajduje się analiza użyteczności kosztów (analiza kosztów–użyteczności w wytycznych, *cost-utility analysis*). W analizie kosztów użyteczności – koszty mierzone są w jednostkach monetarnych, efekty zaś w miarach użyteczności odzwierciedlających preferencje. Użyteczność jest w tym przypadku definiowana jako wartość określonego stanu zdrowia lub jego poprawy dokonywana przez jednostki, społeczeństwo lub pacjentów. Najczęściej stosowaną miarą efektu zdrowotnego w tym typie analizy są lata życia korygowane o jakość (*quality-adjusted life years* – QALY). Jest to miara pozwalająca na integrację efektu mierzonego ilościowo – lata życia, oraz jakościowo – poziom użyteczności [27]. Użyteczność (*utility*) jest ilościowym (w skali 0–1) wyrażeniem preferencji danej osoby, czyli skłonności do wyboru określonego stanu zdrowia w warunkach niepewności [28]. Jedną z metod pomiaru preferencji jest metoda handlowania czasem (*time-trade-off*). Polega ona na zaproponowaniu respondentowi wyboru między pewną liczbą lat (dni), które może przeżyć w określonym stanie zdrowia, a inną liczbą lat przeżytych w pełnym zdrowiu. Liczba lat w pełnym zdrowiu jest zmieniana do czasu, w którym respondent nie potrafi dokonać wyboru między rozważanymi możliwościami [29].

W Polsce ze środków publicznych (z pozytywną rekomendacją Rady Konsultacyjnej AOTMiT) finansowanych jest kilka preparatów opioidowych o różnych właściwościach farmakokinetycznych, w różnych postaciach i o odmiennych drogach podania (aerozol do nosa, tabletki podjęzykowe oraz podjęzykowe, morfina – roztwór do wstrzykiwań i tabletki powlekanie). Dostępne są trzy pozytywne warunkowe stanowiska Rady Konsultacyjnej AOTMiT zalecające finansowanie cytrynianu fentanylu w postaciach o szybkim uwalnianiu dotyczące: tabletek podjęzykowych (Effentora®), aerozolu do nosa (Instanyl®) oraz tabletek podjęzykowych (Lunaldin®) [30–32]. Wydaje się, że zastosowanie opioidów szybko i krótko działających stanie się w Polsce przyjętą metodą leczenia chorych na nowotwory, cierpiących z powodu bólu przebijającego.

Celem pracy była ocena roli tych leków na tle finansowania polskiego systemu opieki nad pacjentem z bólem nowotworowym, porównanie dostępności, cen oraz ocena opłacalności zastosowania tej grupy preparatów z punktu widzenia płatnika oraz perspektywy społecznej.

MATERIAŁ I METODY

Rolę, jaką odgrywają opioidy szybko działające w polskim systemie ochrony zdrowia, oceniono na podstawie danych o statusie refundacyjnym, cenach oraz udziałach w rynku poszczególnych leków z uwzględnieniem dostępnych dawek. Analiza jakościowa została uzupełniona opiniami ekspertów. W ocenie opłacalności zastosowano dostępny w literaturze model analityczno-decyzyjny [33]. Porównano preparaty fentanylu o trzech drogach podania: tabletki podjęzykowe (FBT, Effentora®), aerozol do nosa (INFS, Instanyl®) oraz tabletki podjęzykowe (OTFC, Vellofent).

Dla wszystkich preparatów oczekiwane zmniejszenia natężenia bólu w epizodach bólu przebijającego przeliczono na zyski w postaci liczby lat życia korygowanych o jakość (QALY). Wszystkie dane kosztowe pochodziły z polskiego systemu ochrony zdrowia. Zastosowano wartości średnie z kilkunastokrotnej próby. Ceny leków pochodziły z danych z hurtowni, aptek, poziom refundacji ze stosownych obwieszczeń.

Podjęcie metodyczne zakładało istnienie określonego poziomu bólu podstawowego i pewną liczbę epizodów bólu przebijającego na dzień. Przy braku leczenia natężenie bólu przebijającego zmniejsza się samoistnie w miarę upływu czasu. W przypadku leczenia natężenie w epizodzie bólu przebijającego maleje szybciej, a stopień jego zmniejszenia oceniono graficznie, szacując pole pod krzywymi (*area under the curve* – AUC). Obszar pomiędzy krzywymi natężenia bólu dla terapii i placebo odzwierciedla ilość bólu przebijającego, jakiego uniknięto dzięki określonej interwencji [33]. Dane o skuteczności uzyskano z sześciu badań klinicznych z randomizacją, zidentyfikowanych w systematycznym przeglądzie literatury i przeanalizowano z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej (*mixed treatment comparison* – MTC) [34]. Na podstawie ogólnie przyjętych zasad transferowalności wyników badań klinicznych założono, że populacja chorych dla modelu decyzyjnego przypominała populację pochodzącą z 6 badań włączonych do metaanalizy. Dla modelu bazowego przyjęto 3 epizody bólu przebijającego o godzinnej długości trwania, a natężenie bólu podstawowego ustalono na poziomie 2 (w 10-stopniowej skali, od najniższego do najwyższego nasilenia bólu). Obliczono różnicę w natężeniu bólu dla wszystkich preparatów w porównaniu z placebo dla różnych punktów czasowych każdego epizodu bólu przebijającego. Ze względu na charakter choroby podstawowej przyjęto roczny horyzont czasowy oraz spodziewaną średnią długość życia wynoszącą 180 dni. W związku z tym kosztów i efektów nie dyskontowano.

Poziomy użyteczności dla bólu przebijającego pochodzące z badania bezpośredniego wykonanego

metodą handlowania czasem przyjęto z literatury [33, 35]. Wartości użyteczności wygenerowano dla hipotetycznego chorego w zaawansowanym stadium raka, z początkowym natężeniem bólu na poziomie 6 na początku epizodu. Stworzono 8 profili, a każdy z nich reprezentował potencjalny przebieg natężenia bólu podczas godzinowego epizodu bólu przebijającego (od stałego poziomu bólu do bólu szybko zmniejszającego się poprzez stadia pośrednie). Analiza handlowania czasem objęła próbę 99 reprezentantów populacji ogólnej Wielkiej Brytanii. Jej wyniki przyjęto bez zmian dla populacji polskiej. Średnie użyteczności dla wszystkich profili natężenia bólu były logicznie uporządkowane, w zakresie od 0,348 dla profilu natężenia bólu z najwolniejszym spadkiem do 0,679 dla profilu z najszybszym łagodzeniem objawów bólowych. Użyto funkcji regresji liniowej metodą najmniejszych kwadratów (użyteczność = $-0,1237 \cdot \text{AUC} + 0,9536$; $R^2 = 0,93$) w celu ustalenia relacji pomiędzy użytecznością i każdym możliwym AUC w modelu.

W modelu uwzględniono koszty nabycia leków, koszty wizyt u lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ), opieki domowej i hospitalizacji. Koszty leków oparto na cenach sprzedaży w aptekach w 2015 r. i przeliczono na najczęściej stosowaną dawkę w leczeniu epizodu bólu przebijającego.

Dane dotyczące wykorzystania zasobów ochrony zdrowia pochodziły z przeglądu literatury, do którego włączono jedno badanie ankietowe obejmujące wizyty lekarzy POZ, wizyty na oddziałach pomocy doraźnej, przyjęcia do szpitala i analizujące częstości tych zdarzeń u chorych doświadczających i niedoświadczających bólu przebijającego [36]. Przyjęto roczne prawdopodobieństwo wykorzystania zasobów, częstość użycia i średni czas pobytu w szpitalu na jedną hospitalizację. Dane te zostały potwierdzone przez polskich ekspertów klinicznych, wizyty na

oddziałach pomocy doraźnej zastąpiono specjalistyczną opieką domową (przyjęto, że wykorzystanie zasobów jest podobne). Koszty jednostkowe dla Polski określono na poziomie 25 PLN za jedną wizytę lekarza POZ, 45 PLN za dzień hospicyjnej opieki domowej, 215 PLN za dzień stacjonarnej opieki w hospicjum oraz 430 PLN za dzień hospitalizacji (stosunek leczonych w hospicjum stacjonarnym do pacjentów leczonych w szpitalu waha się w zależności od województwa, przyjęto podział 50 : 50). Na podstawie tych kosztów jednostkowych obliczono całkowite koszty wykorzystania zasobów. Założono, że poziom zużycia zasobów był zależny od występowania bólu przebijającego [36]. Przyjęto również istnienie liniowej zależności między zmniejszeniem zużycia zasobów a wartością procentową unikniętego bólu przebijającego.

Nie uwzględniono niemedycznych kosztów bezpośrednich oraz kosztów pośrednich. Te ostatnie byłyby w dużej mierze pochodną choroby zasadniczej. Wyniki przedstawiono w formie kosztów na rok życia korygowanych o jakość. Obliczeń dokonano z perspektywy płatnika, która praktycznie pokrywa się z perspektywą społeczną. Wzięto pod uwagę dwa scenariusze alternatywne, w których uwzględniono tylko koszt leków oraz tylko koszt leków dla pacjenta.

Wykonano jedynie analizę *base-case*, bez analizy wrażliwości.

WYNIKI

Dokonano analizy systemu opieki nad chorym z bólem przebijającym występującym w przebiegu choroby nowotworowej w Polsce. Ze względu na charakter i przebieg schorzenia zasadniczego jest ona specyficzna. Pacjenci korzystają zarówno z am-

Tabela 1. Stopień wykorzystania zasobów ochrony zdrowia w przypadku występowania i niewystępowania bólu przebijającego w przebiegu choroby nowotworowej [29, 32]

	Średnia	Zakres niepewności	Typ rozkładu
bez bólu przebijającego			
Prawdopodobieństwo wizyty lekarza POZ	0,37	0,27–0,47	beta
Prawdopodobieństwo korzystania z opieki paliatywnej w domu chorego	0,22	0,14–0,31	beta
Prawdopodobieństwo hospitalizacji	0,22	0,14–0,31	beta
Długość hospitalizacji (w dniach)	4,10	3,28–4,92	normalny
z bólem przebijającym			
Prawdopodobieństwo wizyty lekarza POZ	0,56	0,49–0,64	beta
Prawdopodobieństwo korzystania z opieki paliatywnej w domu chorego	0,33	0,26–0,40	beta
Prawdopodobieństwo hospitalizacji	0,37	0,29–0,44	beta
Długość hospitalizacji (w dniach)	7,10	5,68–8,52	normalny

bulatoryjnej, jak i szpitalnej opieki medycznej. Chorzy korzystają najczęściej z wizyt domowych, zarówno lekarzy POZ, jak i specjalistycznej w ramach opieki paliatywnej. Pomoc medyczna stacjonarna może obejmować opiekę paliatywną w hospicjum lub hospitalizację, najczęściej na oddziałach chorób wewnętrznych lub onkologii. Chory może przebywać w zakładzie opiekuńczo-leczniczym, korzystać z nocnej, świątecznej ambulatoryjnej oraz wyjazdowej opieki lekarskiej i pielęgniarstwa. Incydentalnie chorzy korzystają ze szpitalnych oddziałów ratunkowych (SOR). Wszystkie ww. rodzaje świadczeń finansowane są ze źródeł publicznych. Niektórzy pacjenci lub ich rodziny korzystają z prywatnej pomocy medycznej, najczęściej płacąc za poszczególne usługi (*fee for service*).

W tabeli 1. przedstawiono stopień wykorzystania zasobów systemu ochrony zdrowia w przypadku występowania bólu przebijającego i przy jego braku.

Preparaty fentanylu znajdują zastosowanie w zwalczaniu bólu przewlekłego we wszystkich formach opieki. Przepisywane są one w różnych dawkach i postaciach, różny jest również sposób ich finansowania ze źródeł publicznych, choć w większości przypadków dostępne są za opłatą ryczałtową lub bezpłatnie w aptekach. W tabeli 2. przedstawio-

no dostępne na polskim rynku szybko działające preparaty fentanylu wraz z charakterystyką opakowań, dawkami, cenami opakowań na poszczególne dawki, z uwzględnieniem stopnia refundacji. Zaprezentowano również częstość wykorzystania poszczególnych preparatów w określonych dawkach. Okazało się, że najczęściej stosowaną dawką było 200 µg, w opakowaniach 28- lub 40-dawkowych. Wszystkie preparaty miały zbliżone ceny detaliczne oraz ceny dla pacjenta na dawkę, gdy porównywano te same lub zbliżone dawki. Istnieje odwrotna zależność między ceną dla pacjenta a częstością stosowania, choć trudno ocenić, czy nieco wyższa cena (przy założeniu istniejącej refundacji) jest barierą dla zastosowania terapii.

W tabeli 3. przedstawiono specyficzne dla Polski koszty jednostkowe najczęściej wykorzystanych pozalekowych zasobów systemu ochrony zdrowia w leczeniu bólu przebijającego. Podobnie jak w innych krajach, najwyższe są jednostkowe koszty hospitalizacji, szczególnie na oddziałach onkologicznych. Dużo bardziej opłacalna z punktu widzenia efektywności systemu jest opieka paliatywna w hospicjum lub realizowana w domu chorego. Hospicjum domowe łączy się z najniższymi kosztami, co więcej, taka forma opieki wydaje się najszerszej ak-

Tabela 2. Zestawienie najczęściej stosowanych leków (dawk, form, cen), w leczeniu bólu przebijającego w Polsce

Nazwa preparatu	Forma podania	Cena detaliczna*	Cena detaliczna za 1 dawkę	Cena dla pacjenta **	Cena dla pacjenta za 1 dawkę	Średnie zużycie poszczególnych dawek w obrębie danego preparatu
Instanyl 100 a 20 dawek	preparat donosowy	453,91	22,7	3,2	0,2	38%
Instanyl 200 a 40 dawek	preparat donosowy	897,59	22,4***	3,2	0,1	54%
Effentora 100 µg a 4 dawki	tabletki podjęzykowa	92,63	23,2	12,0	3,0	17%
Effentora 200 µg a 28 dawek	tabletki podjęzykowa	586,63	21,0***	3,2	0,1	40%
Effentora 400 µg z 28 dawek	tabletki podjęzykowa	586,63	21,0	3,2	0,1	23%
PecFent 100 µg a 8 dawek	preparat donosowy	184,53	23,1	3,2	0,4	49%
PecFent 400 µg a 8 dawek	preparat donosowy	184,53	23,1	3,2	0,4	51%
Vellofent 67 µg a 30 dawek	tabletki podjęzykowa	628,55	21,0	3,2	0,1	16%
Vellofent 133 µg a 30 dawek	tabletki podjęzykowa	628,55	21,0	3,2	0,1	25%
Vellofent 267 µg a 30 dawek	tabletki podjęzykowa	628,55	21,0	3,2	0,1	15%
Vellofent 400 µg a 30 dawek	tabletki podjęzykowa	628,55	21,0***	3,2	0,1	28%

*średnia z ostatnich 12 miesięcy (wg IMS)

**stan na 1 września 2015, zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia

***cena detaliczna na jedną dawkę najczęściej stosowanego preparatu; przyjęto je do dalszych obliczeń (wg IMS)

Tabela 3. Koszty jednostkowe zasobów ochrony zdrowia

Zasób	Finansowanie	Koszt jednostkowy
koszt lekarza POZ	opieka <i>per capita</i> /NFZ	25 PLN*
opieka paliatywna w domu chorego	osobodzień/NFZ	45 PLN
opieka paliatywna w hospicjum	osobodzień/NFZ	215 PLN
opieka paliatywna w szpitalu (interna)	Jednorodne Grupy Pacjentów	430 PLN*
opieka paliatywna w szpitalu (onkologia)	Jednorodne Grupy Pacjentów	645 PLN*
opieka w zakładzie opiekuńczo-leczniczym	osobodzień/NFZ + pacjent	NA
nocna i świąteczna ambulatoryjna oraz wyjazdowa opieka lekarska i pielęgniarska	finansowanie na zasadzie gotowości (ryczałt miesięczny)/NFZ	NA
ostre dyżury/SOR	finansowanie na zasadzie gotowości/NFZ	NA
opieka prywatna	pacjent, rodzina	NA

*założenie, podstawowa opieka zdrowotna (POZ) rozliczana jest stawką kapitacyjną; NA – nie uwzględniono w analizie

Tabela 4. Odsetki unikniętych epizodów bólu przebiegającego i związane z nimi wartości lat życia korygowanych o jakość [29,30] oraz towarzyszące im koszty

Efektywność terapii	Preparat			
	placebo	aerozol do nosa	forma doustna podawana przez błonę śluzową	tabletki podjęzykowe
Procent unikniętych epizodów bólu przebiegającego	–	55%	29%	31%
Lata życia korygowane o jakość (QALY)	0,167	0,266	0,220	0,223
Koszty [PLN]				
koszty nabycia leków (perspektywa społeczna)	0	12 096	11 340	11 340
koszty nabycia leków (perspektywa pacjenta)*	0	54	3780	54
koszty wizyt lekarzy POZ	1 411,20	582,75	1182,15	1148,85
opieka paliatywna w domu chorego	2673	1158,3	1265,22	1229,58
opieka paliatywna w hospicjum i szpitalu	21 478,5	8301,15	9067,41	8811,99
Łączne koszty	25 562,7	22 192,20	26 634,78	22 530,42

*analiza scenariuszowa

ceptowalna przez samego chorego i rodzinę. Opieka prywatna, mniej popularna, nie została wyceniona dla potrzeb analizy.

Obliczone na podstawie polskich danych kosztowych koszty całkowite oraz pochodzące z danych literaturowych odsetki unikniętych epizodów przebiegającego bólu nowotworowego i związane z nimi wartości lat życia korygowanych o jakość zaprezentowano w tabeli 4. Wszystkie analizowane preparaty wykazywały wyższą efektywność w stosunku do placebo. Najbardziej znaczące grupy kosztów to koszty hospitalizacji i leków. Przy przyjętych założeniach koszty opieki paliatywnej w domu chorego wydają się porównywalne z kosztami wizyt lekarza POZ.

Na podstawie zastosowanego modelu dla polskich danych kosztowych w scenariuszu podstawowo-

wym okazało się, że fentanyl w formie aerozolu do nosa jest dominującą, a więc najbardziej opłacalną formą terapii. Jego zastosowanie łączy się bowiem nie tylko z największą efektywnością, lecz także z najniższymi kosztami całkowitymi terapii. Z tego względu obliczenie inkrementalnych współczynników efektywności kosztów nie jest konieczne. Tabletki podjęzykowe jest ponadto dominująca w stosunku do placebo oraz formy podawanej przez błonę śluzową. Ta ostatnia okazała się kosztowo efektywna w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia, jeśli za komparator przyjąć placebo. Współczynnik jej wartości jest poniżej określonego w prawie progu opłacalności w Polsce.

Scenariusz alternatywny uwzględniający same ceny leków pozwolił porównać opłacalność trzech

Tabela 5. Opłacalność leczenia bólu przebijającego w warunkach polskich

Komparator	Terapia oceniana			
	placebo	aerazol do nosa	forma doustna podawana przez błonę śluzową	tabletki podjęzykowa
placebo	NA	dominująca	20 227,92 PLN/QALY	dominująca
aerazol do nosa	zdominowana	NA	zdominowana	zdominowana
forma doustna podawana przez błonę śluzową	tańsza i mniej skuteczna	dominująca	NA	dominująca
tabletki podjęzykowa	zdominowana	dominująca	zdominowana	NA

rozpatrywanych terapii. Traktując najtańszą (ale nie najbardziej efektywną) z nich jako punkt odniesienia, aerazol do nosa znajduje się poniżej progu opłacalności, więc jest opłacalny w warunkach polskich. Wyniki analizy farmakoekonomicznej zaprezentowano w tabeli 5.

DYSKUSJA

Celem badania była analiza systemu opieki nad chorymi cierpiącymi na ból przebijający w przebiegu choroby nowotworowej ze szczególnym uwzględnieniem opłacalności najbardziej skutecznych metod leczenia przeciwbólowego w warunkach polskich.

Organizacja systemu determinuje dostępność dla pacjentów różnych form leczenia. Ma ona również konsekwencje ekonomiczne. Nie odnaleziono opracowań, w których analizowane byłyby konsumowane zasoby i/lub koszty terapii bólu przebijającego z uwzględnieniem danych polskich. W amerykańskim badaniu ankietowym obejmującym tysiąc chorych na nowotwory, pacjenci doświadczający bólu przebijającego ponosili wyższe bezpośrednie koszty leczenia ze względu na związane z dolegliwościami częstsze hospitalizacje, wizyty na oddziałach pomocy doraźnej i wizyty w gabinetach lekarskich niż chorzy bez bólu przebijającego [36]. W innej próbie, w której wzięto pod uwagę wyniki raportowane przez 373 chorych na nowotwory leczonych ambulatoryjnie (*patient-reported outcomes*), ból przebijający okazał się prognostykiem wyższych kosztów bezpośrednich niemedycznych oraz pośrednich (np. kosztów transportu, dodatkowej pomocy domowej), jak również bezpośrednich medycznych kosztów leczenia [37]. Poszczególne składowe kosztów, szczególnie w odniesieniu do konsumowanych zasobów, mogą być modyfikowane przez odpowiednio dobrane leczenie. Przy takim podejściu można mówić o koszcie alternatywnym nieskutecznie leczonego bólu przebijającego. Z kolei ból leczony skutecznie przynosi wymierne korzyści dla wszystkich aktywnych podmiotów systemu. Dla lekarza oznacza to wyższą jakość życia chorego, satysfakcję z zaproponowanego leczenia,

oszczędność czasu związanego z mniej częstymi wizytami u chorego i w przychodni leczenia bólu lub opieki paliatywnej. Oznacza to możliwość zajęcia się innymi chorymi. Dla płatnika wybór najbardziej skutecznego i efektywnego kosztowo leczenia to korzystanie z bardziej „opłacalnych” form niesienia pomocy, a co za tym idzie – możliwość objęcia leczeniem większej grupy pacjentów.

Wyniki analizy mogą pomóc świadczeniodawcom w osiągnięciu po bardziej efektywne kosztowo terapie, to z kolei, przy lepszej kontroli bólu, może się przełożyć na możliwość objęcia leczeniem większej grupy chorych oraz lepszych możliwości zarządzania personelem w zakładzie stacjonarnym.

Korzyści dla pacjenta obejmują mniej nasilone dolegliwości bólowe w momencie stosowania leku, ale również szybsze wdrożenie skutecznego leczenia ułatwiające kontrolę dolegliwości bólowych w przyszłości (analogia z leczeniem onkologicznym). Bezsprzecznie korzystna jest wyższa jakość życia, a w niektórych przypadkach również, co ważne z punktu widzenia ekonomicznego, możliwości pracy (również niepłatnej) czy samoopieki.

Korzyści społeczne to redukcja absenteizmu i prezenteizmu opiekunów, często rodziny chorego, zgodnie z zasadą, że „w przypadku leczenia bólu nowotworowego, cała rodzina jest chora”.

Dane dotyczące skuteczności trzech porównywanych preparatów fentanyli o różnych drogach podania w przeprowadzonej analizie pochodziły z opublikowanej metaanalizy sieciowej MTC sześciu badań klinicznych z randomizacją podobnych pod względem charakterystyki chorych i konstrukcji badań. Preparat donosowy (Instanyl) charakteryzował się najskuteczniejszym obniżaniem nasilenia bólu przebijającego po 15 minutach od zastosowania, skuteczność ta utrzymywała się dla wszystkich punktów czasowych przed upływem godziny w porównaniu z innymi badanymi preparatami przeszłościowymi [33]. Wpływ morfiny o szybkim uwalnianiu był podobny do placebo, dlatego nie wzięto jej pod uwagę w prowadzonej analizie. Morfina nie jest optymalnym rozwiązaniem w leczeniu wszystkich rodzajów bólu przebijającego, co potwierdzają własne obserwacje.

Dane dotyczące użyteczności zastosowane w analizie zaczerpnięto z literatury. Zostały one oparte na ustaleniu relacji między poziomem natężenia bólu a poziomem użyteczności uzyskanym metodą handlowania czasem [34] (zakres: 0,348–0,679) oraz uzupełnione wartościami z modelu regresji dla oszacowania skumulowanej użyteczności i lat życia korygowanych o jakość. Należy podkreślić, że badanie użyteczności przeprowadzono wśród przedstawicieli ogólnej populacji i choć uważa się tę metodę ze względu na społeczny punkt widzenia za preferowaną, można wskazać kwestię oceny stanów zdrowia dokonywaną przez samych chorych [28]. Przeciętna zdrowa osoba może nie wykazać zrozumienia dla rzeczywistych potrzeb chorego z zaawansowaną chorobą nowotworową w zakresie oceny jakości życia, a co za tym idzie – ocena użyteczności stanów zdrowia może się okazać nieadekwatna względem końcowych etapów życia. Co więcej, różne instrumenty pomiaru użyteczności (nawet nie te bezpośrednie) mogą dawać różne wyniki (np. EQ-5D *vs* HUI). Choć ocena skuteczności leczenia za pomocą QALY jest szeroko stosowana i uznana w ocenie technologii medycznych, należy pamiętać o jej ograniczeniach. Nie wdając się w szerszą krytykę QALY, można wymienić trzy z nich. Po pierwsze w analizach tego typu nie ma znaczenia, czy dodatkowe lata życia są wynikiem niewielkiego zwiększenia ich liczby w dużej grupie osób, czy znacznego zwiększenia u niewielu badanych. Po drugie próg opłacalności w analizach końcowego etapu życia (szczególnie w Polsce) może się okazać za niski. Po trzecie nie ma zgody ekspertów co do stosowania (wyłącznie) pierwszorzędowych punktów końcowych (przeżycie) w analizach ekonomicznych tego typu. Podejmowane są próby użycia analiz wielokryterialnych (*multi-criterial decision analysis* – MCDA). Przeciwnicy tej ostatniej z kolei podnoszą kwestię uniwersalności porównań przy pomocy QALY między różnymi obszarami terapeutycznymi, choć i tu inne miary, jak lata życia w pełnym zdrowiu (*healthy-year equivalent* – HYE) lub lata życia korygowane o niepełnosprawność (*disability-adjusted life years* – DALY) mogą być rozważone. Wszystkie te i inne elementy mogą mieć znaczenie w skomplikowanej ocenie skuteczności pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe.

Ograniczeniem badania jest również brak polskich danych o wykorzystaniu zasobów w leczeniu bólu przebijającego. Dlatego posiłowano się danymi z badania amerykańskiego [36], w którym porównano poziom użycia zasobów chorych z bólem przebijającym i bez niego.

Wpływ znaczenia wykorzystania zasobów pozalekowych w analizie oceniono dodatkowo w analizie scenariuszowej, w której uwzględniono jedynie ceny leków. W tym wypadku fentanyl podawany drogą donosową pozostał najbardziej opłacalną

opcją terapeutyczną. W analizie nie wzięto pod uwagę kwestii bezpieczeństwa ze względu na zastosowanie takiej samej substancji czynnej we wszystkich analizowanych terapiach oraz maskującego wpływu leczenia bólu podstawowego.

WNIOSKI

Odpowiednia terapia bólu przebijającego ma nie tylko podstawowe znaczenie dla samego pacjenta, jego opiekunów czy lekarza prowadzącego, lecz odgrywa także ważną rolę z punktu widzenia efektywności systemu opieki nad chorym na raka w Polsce. Wybór odpowiedniej terapii może się przyczynić do podniesienia jakości życia chorych, możliwości objęcia opieką większej grupy podopiecznych oraz bardziej optymalnej alokacji zasobów ochrony zdrowia, w tym pracy lekarza. Z punktu widzenia farmakoekonomiki w warunkach polskich najbardziej opłacalną terapią bólu przebijającego jest zastosowanie fentanylu w formie aerozolu donosowego. Zachowanie wysokiego poziomu refundacji jest warunkiem szerokiego zastosowania i wysokiej dostępności tej formy terapii dla polskiego pacjenta.

Autorzy otrzymali częściowe wsparcie finansowe w formie grantu od firmy Takeda, bez wpływu na prezentowane treści.

Autorzy nie deklarują (oprócz ww.) konfliktu interesów w zakresie prezentowanego materiału. Marcin Czech otrzymał wynagrodzenie za wykład dotyczący aspektów ekonomicznych leczenia bólu przebijającego od firmy Takeda.

PIŚMIENNICTWO

- Portenoy RK, Forbes K, Lussier D, et al. Difficult pain problems: an integrated approach. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al. (eds.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. Oxford University Press, London 2004.
- Adamczyk A, Żylicz Z, Krajnik M. Ból przebijający. Polska Medycyna Paliatywna 2003; 2: 157-165.
- Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. Cancer 2002; 94: 832-839.
- Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. Pain 1999; 81: 129-134.
- Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. Pain 2003; 101: 55-64.
- Green CR, Montague L, Hart-Johnson TA. Consistent and breakthrough pain in diverse advanced cancer patients: a longitudinal examination. J Pain Symptom Manage 2009; 37: 831-847.
- Svensen KB, Andersen S, Arnason S, et al. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain 2005; 9: 195-206.

8. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-1433.
9. Gómez-Batiste X, Madrid F, Moreno F, et al. Breakthrough cancer pain: prevalence and characteristics in patients in Catalonia, Spain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 45-52.
10. Zeppetella G. Opioids for cancer breakthrough pain: a pilot study reporting patient assessment of time to meaningful pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 563.
11. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współcz Onkol* 2001; 5: 168-174.
12. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współcz Onkol* 2007; 11: 276-282.
13. Rucińska M, Iwanowska J, Wojtukiewicz MZ. Ból przebijający – charakterystyka i leczenie. *Nowotwory* 2001; 51: 289-292.
14. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
15. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 87-92.
16. Caraceni A, Martini C, Zecca E, et al. Breakthrough pain characteristics and syndromes in patients with cancer pain. An international survey. *Palliat Med* 2004; 18: 77-83.
17. Wengström Y, Geerling J, Rustøen T. European Oncology Nursing Society breakthrough cancer pain guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2014; 18: 127-131.
18. Davies AN, Dickman A, Reid C, et al. The management of cancer-related breakthrough pain: Recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009; 13: 331-338.
19. Jarosz J, Kaczmarek Z, Kowalski DM i wsp. Postępowanie w bólach nowotworowych. http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf (data dostępu: 15.07.2015).
20. Bader P, Echtle D, Fonteyne V i wsp. Guidelines on pain management. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU) 2010; 13-42.
21. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: Evidence-based Recommendations from the EAPC, <http://www.eapcnet.eu/LinkClick.aspx?fileticket=i-bB4cvZyzg%3D&tabid=1794> (data dostępu: 15.07.2015).
22. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Adult Cancer Pain, version 2.2014, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site (data dostępu: 15.07.2015).
23. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA), v.2. Warszawa 2009.
24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20120000388> (data dostępu 15.07.2015).
25. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. *Dz. U.* 2011 Nr 122 poz. 696.
26. http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/wytyczne_hta/2009/Wytyczne_HTA_pl_MS_29052009.pdf (data dostępu 5.12.2015).
27. Czech M. Rodzaje analiz farmakoeconomicznych i ich praktyczne wykorzystanie w ochronie zdrowia. W: *Farmakoeconomika*. Nowakowska E (red.). Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań; 53-65.
28. Lis J, Janc-Różyk K, Hermanowski T, Czech M (red.). Koszty, jakość i wyniki w ochronie zdrowia. *Leksykon podstawowych pojęć*. Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne, Warszawa 2009.
29. Czech M (red.). *Farmakoeconomika*. Ekonomiczna ocena programów ochrony zdrowia. Oficyna Wydawnicza Politechniki Warszawskiej, Warszawa 2004.
30. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko nr 18/9/25/2009 z dnia 30 listopada 2009 r. w sprawie finansowania cytrynianu fentanylu w postaci tabletek podpoliczkowych (Effentora™) w leczeniu bólu przebijającego u pacjentów z chorobą nowotworową, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_RK_AOTM_18_9_25_2009_cytrynian_fentanylu_Effentora.pdf (data dostępu: 15.07.2015).
31. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku cytrynian fentanylu (Instanyl®) w leczeniu bólu przebijającego u pacjentów z chorobą nowotworową, jako świadczenia gwarantowanego. [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R16-2010cytrynian%20fentanylu%20\(Instanyl\)/Stanowisko_RK_AOTM_26_09_2010_fentanyln_Instanyl.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R16-2010cytrynian%20fentanylu%20(Instanyl)/Stanowisko_RK_AOTM_26_09_2010_fentanyln_Instanyl.pdf) (data dostępu: 15.07.2015).
32. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 66/20/2010 z dnia 20 września 2010 r. w sprawie zasadności zakwalifikowania leku cytrynian fentanylu (Lunaldin®) w leczeniu bólu przebijającego u dorosłych pacjentów stosujących terapię opioidową w przewlekłych bólach nowotworowych, jako świadczenia gwarantowanego, http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R51-2010-Lunaldin/Stanowisko_RK_AOTM_66_20_2010_fentanyln_Lunaldin.pdf (data dostępu: 15.07.2015).
33. Vissers DC, Lenre M, Tolley K, et al. An economic evaluation of short-acting opioids for treatment of breakthrough pain in patients with cancer. *Value Health* 2011; 14: 274-281.
34. Vissers DC, Stam WB, Nolte T, et al. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1037-1045.
35. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ* 1986; 5: 1-30.
36. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *J Pain* 2002; 3: 38-44.
37. Fortner BV, Demarco G, Irving G, et al. Description and predictors of direct and indirect costs of pain reported by cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 9-18.