

Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia

Zdrowie Publiczne

i Zarządzanie

2013

tom 11, nr 1

wprowadzenie	III	Tomasz Bochenek, Władysław Lasoń Medycyna zindywidualizowana i farmakogenomika w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego – przyszłość farmakoterapii czy kolejne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej?	59
Tomasz Bochenek		Elwira Paluchowska, Witold Owczarek, Karina Jahnz-Różyk Leczenie biologiczne tuszycy w Polsce	69
ustawa refundacyjna i reforma polityki lekowej w Polsce		międzynarodowe problemy polityki lekowej	
Tomasz Bochenek, Krzysztof Urban, Wojciech Giermaziak, Aleksandra Kucharczyk, Melania Brzozowska, Karina Jahnz-Różyk Zasady refundacji leków w polskim systemie ochrony zdrowia – zarys zmian po wdrożeniu ustawy refundacyjnej i analiza ich wpływu na relacje między lekarzem a pacjentem	1	Izabela Baran-Lewandowska, Tomasz Hermanowski Wpływ handlu równoległego leków na rynek farmaceutyczny w Polsce	79
Christoph Sowada Wydatki powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce na refundację leków w latach 2004–2012	16	Tomasz Hermanowski, Sylwia I. Szafraniec-Buryło, Aleksandra N. Krancberg, Dominika Dułęba, Urszula Ceglowska Availability and quality of data on drug policy and management of access to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland	89
Anna Zawada, Łukasz Andrzejczyk Rola oceny technologii medycznych w refundacji leków w Polsce	28	Tomasz Hermanowski, Sylwia I. Szafraniec-Buryło, Urszula Ceglowska Wpływ wydatków typu <i>out-of-pocket</i> na sprawiedliwość w finansowaniu ochrony zdrowia	100
Tomasz Zaprutko, Elżbieta Nowakowska, Krzysztof Kus Ocena dostępności ekonomicznej pacjentów do wybranych grup leków w rocznej perspektywie od wprowadzenia nowej ustawy refundacyjnej	35		
opieka farmaceutyczna i nowoczesna farmakoterapia w systemie opieki zdrowotnej			
Agnieszka Skowron, Justyna Dymek Rola farmaceuty w wykrywaniu i rozwiązywaniu problemów lekowych wśród pacjentów ambulatoryjnych	44		

PRZEWODNICZĄCA**Prof. dr hab. Stanisława Golinowska**

Kierownik Zakładu Ekonomiki Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego,
Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Prof. dr hab. Antoni Czupryna

Pełnomocnik Rektora Uniwersytetu Jagiellońskiego ds. Klinicznych
w Collegium Medicum

Dyrektor Instytutu Pielęgniarstwa, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet
Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Prof. dr hab. Wojciech Drygas

Katedra Medycyny Społecznej i Zapobiegawczej,
Uniwersytet Medyczny, Łódź

Prof. dr hab. Józef K. Gierowski

Zakład Patologii Społecznej, Katedra Psychiatrii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Prof. dr hab. Maria Danuta Glowacka

Kierownik Katedry Nauk o Zdrowiu, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Medyczny, Poznań

Prof. dr hab. Tomasz Grodzicki

Dziekan Wydziału Lekarskiego
Kierownik Katedry Chorób Wewnętrznych i Geriatrii,
Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Wim Groot, PhD

Professor of health economics, Department of Health Services Research,
Maastricht University Netherlands

Prof. dr hab. Hubert Izdebski

Dyrektor Instytutu Nauk o Państwie i Prawie,
Wydział Prawa i Administracji, Uniwersytet Warszawski

Prof. dr. med. Ulrich Laaser

Head of the Section of International Public Health at the Faculty
of Health Sciences, School of Public Health, University of Bielefeld, Germany

Prof. dr hab. Witold Lukas

Kierownik Katedry i Zakładu Medycyny Rodzinnej, Wydział Lekarski
I Oddział Stomatologiczny, Śląski Uniwersytet Medyczny, Zabrze

Prof. dr hab. Antonina Ostrowska

Zastępca Dyrektora Instytutu Filozofii i Socjologii,
Polska Akademia Nauk, Warszawa

Prof. dr hab. Stanisław Owiak

Kierownik Zakładu Polityki Finansowej,
Katedra Finansów, Uniwersytet Ekonomiczny, Kraków

Doc. MUDr., PhD Vladimír Pohanka

Director of Srobar's Institute for Respiratory Diseases and TB
in Dolný Smokovec, Slovakia

Prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Kierownik Zakładu Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Warszawski
Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. Zbigniew Szawarski

Zakład Etyki Instytutu Filozofii, Wydział Filozofii i Socjologii,
Uniwersytet Warszawski

Prof. dr hab. Jerzy Szczerba

Kierownik Zakładu Zdrowia Publicznego,
Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. Stanisław Tarkowski

Zakład Środowiskowych Zagrożeń Zdrowia, Instytut Medycyny Pracy
im. Prof. J. Nofera, Łódź

Prof. dr hab. Alicja Walczak

Kierownik Zakładu Higieny, Epidemiologii i Zdrowia Publicznego,
Wydział Nauk o Zdrowiu, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Prof. dr hab. Mirosław J. Wysocki

Dyrektor Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH Warszawa

Prof. dr hab. Jan Zejda

Kierownik Katedry i Zakładu Epidemiologii, Wydział Lekarski
w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

komitet redakcyjny**Redaktor Naczelny****Prof. dr hab. Cezary Włodarczyk**

Dyrektor Instytutu Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Prof. dr hab. Stanisława Golinowska

Kierownik Zakładu Ekonomiki Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego, Instytut
Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Prof. dr hab. Jolanta Jaworek

Kierownik Zakładu Fizjologii Medycznej, Instytut Fizjoterapii, Wydział
Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków



UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
Collegium Medicum
Wydział Nauk o Zdrowiu



Instytut Zdrowia Publicznego
ul. Grzegorzeczka 20, 31-531 Kraków
tel. 12-433-28-06, e-mail: mxerys@cyf-kr.edu.pl

*Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia.
Zdrowie Publiczne i Zarządzanie.
Pismo Instytutu Zdrowia Publicznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu UJ CM*

Scientific Issues of Health Protection. Public Health and Governance

redaktor naukowy

Dr n. med. Tomasz Bochenek

recenzenci

Prof. dr hab. Wiktor Adamus, Uniwersytet Jagielloński
Dr n. farm. Małgorzata Bała, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium
Medicum w Bydgoszczy

Dr Marek Benio, Uniwersytet Ekonomiczny, Kraków

Dr n. farm. Mariola Drozd, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Dr Anna Felińczak, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Prof. dr hab. n. med. Janusz Hałuszka

Prof. dr hab. Tomasz Hermanowski, Uniwersytet Warszawski

Dr n. med. Dorota Jakimowicz-Gawel, Uniwersytet Mikołaja Kopernika,
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Dr Dorota Kawiorska, Uniwersytet Ekonomiczny, Kraków

Dr hab. Jacek Klich, profesor Uniwersytetu Ekonomicznego, Kraków

Prof. dr hab. Jerzy Kowaleski, Uniwersytet Łódzki

Prof. dr hab. n. med. Teresa Kulik, Uniwersytet Medyczny, Lublin

Dr n. med. Krzysztof Kus, Uniwersytet Medyczny, Poznań

Dr hab. n. med. Anna Ksykiewicz-Dorota

Dr Ewa Kuriata, Wrocławski Uniwersytet Medyczny

Dr Joanna Niżnik, Uniwersytet Ekonomiczny, Kraków

Dr Milena Pavłowa, Maastricht University, Netherlands

Adam Reinhardt, Kolegium Europy Wschodniej im. Jana Nowaka-
-Jeziorańskiego, Wrocław

Dr hab. Katarzyna Szczerbińska, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Dr hab. Ewa Wilczek-Rużyczka, Krakowska Akademia im. A. Frycza-
-Modrzewskiego

Dr Ewa Kocot, redaktor statystyczny

sekretarz redakcji

Elżbieta Ryś

korekta

Katarzyna Jagieła

wydawca

Instytut Zdrowia Publicznego WNZ UJ CM

skład i łamanie

Hanna Wiechecka

ADRES REDAKCJI

Instytut Zdrowia Publicznego WNZ UJ CM

ul. Grzegorzeczka 20

31-531 Kraków

tel. 12-433-28-06

e-mail: mxerys@cyf-kr.edu.pl

redaktor językowy

Dorota Węgierska

projekt okładki

Marcin Bruchnalski

współwydawca

Wydawnictwo UJ

© Copyright by Instytut Zdrowia Publicznego & Wydawnictwo
Uniwersytetu Jagiellońskiego
Wydanie I, Kraków 2013
All rights reserved

Przedruk i powielanie tekstów zamieszczonych na łamach pisma wyłącznie
za zgodą redakcji.

Pierwotną wersją czasopisma „Zeszyty Naukowe Ochrony Zdrowia. Zdrowie
Publiczne i Zarządzanie” (ISSN 2084-2627) jest wersja online publikowana
kwartalnie w Internecie na stronie www.wuj.pl w dziale Czasopisma.

ISSN 1731-7398 (wersja papierowa)

ISSN 2084-2627 (wersja elektroniczna)

Nakład: 200 egzemplarzy

Wprowadzenie do numeru 1

Przekazujemy Państwu numer „Zeszytów Naukowych Ochrony Zdrowia”, który tym razem w dużej mierze poświęcony jest zagadnieniom związanym z lekami i ich stosowaniem w ramach systemu opieki zdrowotnej. Mijają już dwa lata od wdrożenia ustawy refundacyjnej, która zrewolucjonizowała system ustalania cen i refundacji leków w Polsce, stąd nie bez powodu prawie każdy z dziesięciu artykułów omawiających problematykę lekową, zgromadzonych w trzech częściach tematycznych, w większym lub mniejszym stopniu odnosi się do tego aktu prawnego. Swoimi badaniami naukowymi i przemyśleniami, dotyczącymi obecnego i przyszłego miejsca oraz znaczenia farmakoterapii w systemie opieki zdrowotnej, dzieli się z Państwem ponad 20 autorów. Reprezentują oni różne środowiska w obrębie sektora opieki zdrowotnej, lecz ich wspólną cechą jest rozległe doświadczenie zawodowe, związane właśnie z główną problematyką bieżącego numeru „Zeszytów Naukowych Ochrony Zdrowia”.

Pierwszy artykuł w całości jest poświęcony ustawie refundacyjnej. Czytelnik znajdzie w nim obszernie omówienie nowych regulacji prawnych, a także wybranych skutków funkcjonowania ustawy. W centrum uwagi znalazły się relacje między pacjentami a lekarzami. Dla tych pierwszych i z myślą o nich przede wszystkim ta ustawa, jak chcemy wierzyć, była tworzona. Bez zaangażowania tych drugich wszelkiego rodzaju reformy opieki zdrowotnej nie mają szans na pełne powodzenie. Jak zauważa autor następnego artykułu, omawiającego zmiany w publicznych wydatkach na refundację leków, duże kwoty, o które zmniejszyły się wydatki NFZ na leki po wprowadzeniu ustawy refundacyjnej, nie powinny być nazywane oszczędnościami na pacjentach, ponieważ środki te są natychmiast przeznaczane na finansowanie innych rodzajów świadczeń, np. szpitalnych. Zadaniem państwa prowadzącego politykę refundacyjną jest m.in. ograniczanie asymetrii informacyjnych. Wiemy jednak, że instytucje publiczne raczej niechętnie dzielą się gromadzonymi przez siebie zasobami informacji, także tymi, które dotyczą szczegółowej struktury wydatków na leki. Argumentowanie, że udostępnione informacje mogłyby posłużyć do badań naukowych, może wręcz pogorszyć sprawę, a nawet stać się doskonałym uzasadnieniem odmowy udostępnienia danych – tak jakby naukowa analiza polityki lekowej państwa polskiego oraz wydatków publicznych była sprawą błahą lub niepożądaną. Tym bardziej więc zachęcam Czytelników do sięgnięcia po zgromadzone w tym numerze publikacje, które mimo wszystko próbują zmierzyć się z tą trudną, ale ważną tematyką.

Chociaż praktyczne stosowanie oceny technologii medycznych w procesach decyzyjnych związanych z refundacją leków wciąż jeszcze wydaje się stosunkowo świeżym osiągnięciem polskiego systemu opieki zdro-

wotnej, to od powstania Agencji Oceny Technologii Medycznych upłynęło już prawie dziewięć lat. Działalność agencji w dużej mierze dotyczy właśnie leków, ostatnia zaś reforma polityki cenowo-refundacyjnej istotnie zmieniła zadania tej instytucji i przyniosła wzmocnienie jej roli. Czy wiążą się z tym jednak nowe wyzwania i problemy? Także opinie na ten temat możecie Państwo przeczytać w bieżącym numerze. Kolejny artykuł dostarcza przykładów konkretnych zmian w cenach leków refundowanych i dopłatach do nich, śledząc je w ciągu półtora roku od wdrożenia nowego systemu ustalania cen i refundacji leków.

Przypuszczam, że część z Państwa mogła do tej pory nie wiedzieć, że polski pacjent może przyjmować nawet do 22 leków (w tym 17 codziennie). W badaniu poświęconym roli farmaceuty w wykrywaniu i rozwiązywaniu problemów lekowych wśród chorujących przewlekle, rekordowa liczba problemów wykrytych u jednego pacjenta wyniosła 40. Wyniki badania dostarczają kolejnych argumentów do pełniejszego wykorzystywania wiedzy i doświadczenia polskich farmaceutów w ramach opieki farmaceutycznej. Każą się także zastanowić, w jakim stopniu polipragmatyzja i ogólnie – nieracjonalne stosowanie leków – wpływają na problem wysokiego udziału polskich obywateli w finansowaniu kosztów wszelkiego rodzaju leczenia farmakologicznego. Jak przypominają autorzy następnego artykułu, jednym z najważniejszych wydarzeń naukowych początku XXI wieku było poznanie ludzkiego genomu. W znaczący sposób przyspieszyło ono rozwój farmakogenomiki i farmakogenetyki, a w konsekwencji także medycyny zindywidualizowanej. Nowoczesna terapia farmakologiczna schorzeń ośrodkowego układu nerwowego posłużyła do przeanalizowania korzyści i wyzwań, jakie dla systemów opieki zdrowotnej niesie medycyna spersonalizowana. Także kolejna publikacja kontynuuje omawianie aspektów medycznych, ekonomicznych oraz związanych z organizacją świadczeń zdrowotnych, a dotyczących stosowania leków wytwarzanych z wykorzystaniem metod inżynierii genetycznej. Autorzy skupiają się na leczeniu biologicznym łuszczycy – przewlekłej choroby o dużym rozpowszechnieniu w Polsce i istotnym znaczeniu z punktu widzenia zdrowia publicznego. Z problematyką stosowania i finansowania leków biologicznych, skuteczności i bezpieczeństwa farmakoterapii, jej dostępności oraz farmakoekonomicznych aspektów leczenia, Czytelnicy mogą się zetknąć coraz częściej – czy to w praktyce funkcjonowania lecznictwa, czy też w publikacjach naukowych.

Z artykułu omawiającego wpływ handlu równoległego lekami na polski rynek farmaceutyczny wyraźnie wynika, że nasz kraj stał się tzw. eksporterem równoległym netto. Autorzy uzasadniają pilną potrzebę wprowadzenia do polskiego ustawodawstwa przepisów właściwie zabezpieczających potrzeby polskiego pacjenta i umożli-

liwiających mu czerpanie większych korzyści z dobrodziejstw handlu równoległego – poprzez równoległy import. Prawdopodobnie jeszcze pilniejsze są działania mające na celu wiarygodne monitorowanie ilości wywożonych (w ramach eksportu równoległego) leków. Bez tego rodzaju poczynań część korzystnych dla polskiego pacjenta skutków działania ustawy refundacyjnej niestety rozmienia się na drobne, a nawet obraca się częściowo przeciwko polskim beneficjentom. Paradoksalnie, obniżanie cen leków na krajowym rynku, ogólnie korzystne z perspektywy zdrowia publicznego, w niektórych przypadkach zaczyna służyć bardziej zagranicznym niż polskim pacjentom i płatnikom. Wybrane, tanie leki bywają masowo wywożone z kraju. Na jaką skalę odbywa się ten proceder? Tego, niestety, nie wiemy... Kolejny dowód na to, że reformy systemu opieki zdrowotnej powinny być procesami ciągłymi i nieustannie monitorowanymi. Po rewolucji (jaką po długim okresie stagnacji była niewątpliwie ustawa refundacyjna) przychodzi czas na mniej spektakularną pracę organiczną, monitorowanie zmian, korekty i dalsze zmiany. Jak zauważają autorzy następnego artykułu, decydenci w systemie opieki zdrowotnej powinni się opierać na dowodach naukowych, unikać zaś poprzestawania wyłącznie na wymianie informacji z innymi instytucjami rządowymi, posługiwania się stronni-

czymi raportami lub wręcz niepotwierdzonymi źródłami informacji. Próbują więc odpowiedzieć na pytanie, na ile są osiągalne i jakiej jakości są dane naukowe przydatne w podejmowaniu decyzji z zakresu polityki lekowej i gospodarki lekami w wybranych krajach Unii Europejskiej. W artykule kończącym serię publikacji poświęconych problematyce lekowej w systemie opieki zdrowotnej autorzy biorą na warsztat badawczy zagadnienie wpływu wydatków typu *out-of-pocket* na sprawiedliwość w finansowaniu ochrony zdrowia. Tradycyjnie, w wielu krajach wydatki tego rodzaju stanowią istotną część wydatków gospodarstw domowych na leki i inne medyczne dobra nietrwałe. Okazuje się, że Polska przoduje pod tym względem wśród europejskich krajów OECD. Artykuł prowokuje refleksje, co należałoby zrobić, aby w ślad za dokonaną w ostatnim czasie reformą lekowej polityki cenowo-refundacyjnej i wygospodarowaniem znacznych środków finansowych, które zostały przeznaczone na inne rodzaje leczenia, zmniejszyć teraz obciążenia finansowe ponoszone przez gospodarstwa domowe i indywidualnych obywateli z tytułu opłat za leki.

Życzę Państwu wciągającej lektury!

Tomasz Bochenek

Zasady refundacji leków w polskim systemie ochrony zdrowia – zarys zmian po wdrożeniu ustawy refundacyjnej i analiza ich wpływu na relacje między lekarzem a pacjentem

Tomasz Bochenek¹, Krzysztof Urban², Wojciech Giermaziak³,
Aleksandra Kucharczyk⁴, Melania Brzozowska⁵,
Karina Jahnz-Różyk⁴

¹ Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

² Mazowiecki Oddział Wojewódzkiego Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa

³ Główna Biblioteka Lekarska, Warszawa

⁴ Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁵ Wydział Analiz i Monitorowania Refundacji w Departamencie Gospodarki Lekami, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Warszawa

Adres do korespondencji: Tomasz Bochenek, Instytut Zdrowia Publicznego, ul. Grzegorzeczka 20, 31-531 Kraków, mxbochen@cyf-kr.edu.pl

■ Abstract

The principles of pharmaceutical reimbursement in the Polish health care system – overview of changes after implementation of the pharmaceutical reimbursement law and analysis of their impact on the physician-patient relationships

A very important new law (the Reimbursement Law) has been implemented in Poland on turn of years 2011 and 2012 and it has deeply changed the national pharmaceutical pricing and reimbursement policy. The aim of this paper is to characterize the current status of affairs in this area and also to analyze the influence of changes on relationship between physicians and patients. The implementation of the Reimbursement Law has had a multifaceted impact on the Polish health care system and it has interfered relationships among its stakeholders. Several amendments to the new law are being expected in the forthcoming years, so all relevant experiences of the various stakeholders should be taken into due consideration during further pharmaceutical policy reforms. Appropriate preparations should be made beforehand, involving not only the state regulator and the public payer.

Key words: drug prescribing, health care system, reforms, pharmaceutical policy, pharmaceutical pricing and reimbursement, physician-patient relationships, summary product characteristics

Słowa kluczowe: charakterystyka produktu leczniczego, polityka lekowa, preskrypcja leków, reformy, relacje między lekarzem a pacjentem, system opieki zdrowotnej, ustalanie cen i refundacja leków

Wprowadzenie

Na przełomie 2011 i 2012 r. w polskim systemie opieki zdrowotnej rozpoczęto wdrażanie tzw. ustawy refundacyjnej, czyli ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [1]. Nowy akt prawny przyniósł zmiany, które można nazwać rewolucyjnymi. Wobec poprzedzającej ustawę wieloletniej stagnacji w lekowej polityce cenowo-refundacyjnej, a jednocześnie mnogości reform przeprowadzanych w innych krajach europejskich, zmiany te stały się szczególnie mocno odczuwalne – nie tylko w Polsce, lecz również tam, gdzie sytuacja w naszym kraju stanowi istotny punkt odniesienia. Założenia projektu ustawy refundacyjnej zostały upublicznione przez kierownictwo resortu ministra zdrowia (MZ), którym wówczas była dr Ewa Kopacz, w dniach 8–11 września 2010 r. podczas obrad XX Forum Ekonomicznego w Krynicy. W tym samym czasie projekt pojawił się na stronach internetowych MZ [2]. Ministerialne plany reform polityki cenowo-refundacyjnej państwa, pozostające od wielu lat w sferze dosyć ogólnikowych zapowiedzi, przybrały wreszcie postać jawną i konkretną. W przeważającej większości zapisy projektu ustawy zostały przeniesione do jej ostatecznej wersji, w której ustawa została uchwalona ponad pół roku później.

Uporządkowanie procedur w zakresie ustalania cen i refundacji leków było oczekiwane długo i przez wszystkich interesariuszy polityki lekowej oraz uczestników rynku leków. Brak jasnych zasad dotyczących np. maksymalnego okresu wystarczającego na podjęcie decyzji o umieszczeniu leku w wykazie refundacyjnym, rozproszenie regulacji w różnych aktach prawnych (ustawy o cenach, o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Prawo farmaceutyczne) – wszystko to uniemożliwiało zachowanie transparentnych zasad podejmowania decyzji. Od dawna postulowano konieczność spójnego uregulowania procedur cenowych i refundacyjnych w ramach ujednoczonych i zharmonizowanych przepisów proceduralnych. Dodatkowym czynnikiem skłaniającym do pilnego uporządkowania regulacji cenowo-refundacyjnych dotyczących leków była – rozpoznacona i postrzegana przez władze publiczne jako patologiczna – sytuacja w zakresie promocji leków refundowanych, obejmująca np. stymulowanie sprzedaży w akcji „leki za grosz” lub stosowanie dodatkowych zachęt do nabywania leków refundowanych przez NFZ (prezenty dla pacjentów lub aptekarzy). Także przystąpienie Polski do Unii Europejskiej i nakaz akcesyjny, związany z obowiązkiem implementacji tzw. Dyrektywy Przejrzystości (Dyrektywa 89/195), przyspieszyły proces porządkowania systemu ustalania cen i refundacji leków [3]. Prace nad ustawą refundacyjną były prowadzone w dynamicznie zmieniających się okolicznościach politycznych, a co jest z tym związane – w dużym pośpiechu. Nie sprzyjało to przeprowadzeniu wyczerpujących analiz konsekwencji skutków wprowadzenia ustawy.

Duża część oczekiwań względem nowej ustawy, oprócz uzyskania przejrzystości procesu decyzyjnego,

była związana z obniżeniem wysokiego poziomu współpłacenia pacjentów w Polsce i z poprawą efektywności wydawania publicznych środków finansowych związanych z refundacją. Oczekiwano także wprowadzenia większej kontroli dynamicznie rosnących wydatków, jak i nowych narzędzi pozwalających na poprawę dostępności innowacyjnych leków, połączoną ze zwiększeniem przewidywalności skutków finansowych decyzji refundacyjnych. Na początku 2012 r. szybko okazało się, że ustawa refundacyjna nie tylko wywarła rozległy i w dużej mierze oczekiwany wpływ na polski system opieki zdrowotnej. Oprócz zaplanowanych i zamierzonych skutków przyniosła istotne, chociaż niezaplanowane zmiany, odnoszące się do wzajemnych relacji pomiędzy polskimi lekarzami a pacjentami.

Cel pracy

Celem pracy jest scharakteryzowanie gruntownych zmian prawnych, które od przełomu 2011 i 2012 r. kształtują zaopatrzenie w leki finansowane ze środków publicznych w Polsce, a także przeprowadzenie analizy i oceny wpływu, jaki reforma systemu refundacji leków wywarła na relacje pomiędzy lekarzem a pacjentem. Zamiarem Autorów było przedstawienie bilansu zmian zachodzących w systemie opieki zdrowotnej po upływie niemal dwóch lat funkcjonowania ustawy refundacyjnej.

Materiał i metody

W pracy przeprowadzono analizę przepisów prawnych z zakresu powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego i regulacji dotyczących ustalania cen i refundacji leków. Wykorzystano przy tym głównie ustawę z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ustawę z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawę z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentyisty [1, 4, 5]. Oparto się także na wybranych aktach wykonawczych do tych ustaw. W ramach analizy zmian, które ustawa refundacyjna wniosła w relacje pomiędzy lekarzami a pacjentami, opracowano zestaw przykładów dotyczących preskrypcji wybranych produktów leczniczych lub grup leków oraz wykorzystano specjalistyczną literaturę naukową.

Ogólny zarys zmian wniesionych przez ustawę refundacyjną do polskiego systemu opieki zdrowotnej

Wydatki publiczne na refundację leków aż do 2012 r. były praktycznie Nielimitowane, co stanowiło swoisty wyjątek wśród innego rodzaju wydatków na opiekę zdrowotną. Ustawa refundacyjna wprowadziła limitowany, całkowity budżet na refundację leków i wyrobów medycznych dostępnych na receptę, programów zdrowotnych, chemioterapii oraz tzw. importu docelowego leków. Wynosi on 17% sumy środków publicznych przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych w danym roku. W przypadku jego przekroczenia pod-

mioty odpowiedzialne (zgodnie z nomenklaturą prawną są to, w uproszczeniu – przedsiębiorcy prowadzący obrót produktami leczniczymi), których leki będą refundowane i które wykazą dodatnią dynamikę poziomu refundacji leków w danej grupie limitowej, są zobowiązane do zwrotu na rzecz NFZ 50% tzw. kwoty przekroczenia. Kwota ta jest obliczana według wzoru matematycznego określonego ustawą i ma ją przedstawiać NFZ w pierwszym kwartale roku za refundację dotyczącą całego roku poprzedniego¹. Wprowadzenie ograniczeń wydatków na refundację leków w budżecie płatnika i zwrotu kwoty przekroczenia nawiązuje do rozwiązań stosowanych w niektórych krajach i określanych jako *pay-back*. Wprowadzono więc swoisty podział odpowiedzialności za ponadplanowe wydatki na refundację leków pomiędzy przedsiębiorcami a płatnikiem publicznym.

Zniesiony został podział na kategorie leków refundowanych uwzględniające leki podstawowe, uzupełniające i stosowane w chorobach przewlekłych. W zamian pojawiły się kategorie dostępności refundacyjnej definiowane następująco: (1) leki dostępne w aptekach na podstawie recepty lekarskiej (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), (2) leki dostępne w ramach programu lekowego, (3) leki stosowane w ramach chemioterapii (w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym), (4) leki stosowane w ramach udzielania gwarantowanych świadczeń innych niż określone w trzech poprzednio wymienionych kategoriach. Nowy podział znacznie lepiej odzwierciedla rzeczywistość ukształtowaną w ubiegłych latach, w której coraz silniej zaznaczała się pozycja leków finansowanych przez publicznego płatnika, ale nieujmowanych w wykazach refundacyjnych (pogromy terapeutyczne lub lekowe oraz chemioterapie). Należy przypuszczać, że uporządkowanie kategoryzacji leków refundowanych zapobiega powstawaniu sporów kompetencyjnych pomiędzy MZ a NFZ, które miały miejsce w latach ubiegłych. Na kanwie ustawy refundacyjnej wykształcił się kategoryalny podział ról uczestników systemu opieki zdrowotnej, w którym jest tylko jeden kreator polityki lekowej (MZ), a także jeden wykonawca tej polityki w zakresie płatności za leki (poza wyjątkowymi sytuacjami – wyłącznie NFZ). Pojawiły się również nowe kategorie odpłatności za opakowanie jednostkowe leku. Są one następujące: bezpłatnie, za odpłatnością ryczałtową, za odpłatnością w wysokości 30% lub 50% limitu finansowania (do wysokości limitu i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania). Uwzględniając wyłącznie nazewnictwo i liczbę kategorii, utrzymane zostało *status quo*, chociaż wprowadzono istotne zmiany szczegółowe związane z kwalifikacją produktów do poszczególnych kategorii odpłatności. Utrzymany został system cen referencyjnych, stosowany nie tylko w Polsce od połowy lat 90. XX wieku, lecz również w innych krajach europejskich. Pozostawiono zasadę wprowadzania grup limitowych, w ramach których wyznaczana jest podstawa limitu finansowania. Natomiast nowością jest zmiana nazewnictwa, ponieważ określenie „limit finansowania” zastąpiło

poprzednie „limit ceny”. To ostatnie, stosowane przez wiele lat, było wysoce nieprecyzyjne, a nawet mylące. Sugerowało, że w Polsce leki były finansowane przez publicznego płatnika w bezpośredniej relacji do swojej limitowanej ceny. Tymczasem zarówno w przeszłości, jak też obecnie pacjent płaci za przepisywane mu leki kwotę do wysokości limitu refundacji plus różnicę między ceną detaliczną konkretnego leku a limitem refundacji. Ważną nowością jest wprowadzenie stosunkowo precyzyjnych, zwłaszcza w porównaniu z poprzednimi ogólnikowymi sformułowaniami, kryteriów kwalifikacji leków do grup limitowych. Co istotne, wprowadzono uzależnienie przynależności do grupy limitowej od przewlekłości leczenia i jego kosztów. Za „domyślny” poziom refundacyjny uznano odpłatność trzydziestoprocentową, w tym sensie, że kwalifikują się do niej wszystkie leki, które nie zostały zaliczone uprzednio do innych poziomów odpłatności. Farmakoterapie mniej obciążające finansowo pacjenta ze względu na swój ograniczony czas trwania (nie dłużej niż 30 dni stosowania) mają należeć do poziomu odpłatności 50%. Farmakoterapie bardziej obciążające pacjenta finansowo, ze względu na swój wysoki koszt miesięczny lub ze względu na konieczność stosowania przewlekłego, kwalifikują się do poziomu odpłatności ryczałtowej. Do bezpłatnej kategorii odpłatności trafiają leki stosowane w chorobach nowotworowych, psychicznych, upośledzeniach umysłowych lub zaburzeniach rozwojowych albo chorobach zakaźnych o szczególnym znaczeniu epidemicznym dla populacji. Podobnie do kategorii leków bezpłatnych kwalifikują się leki stosowane w ramach programu lekowego i chemioterapii.

Zachowany został dwójaki sposób tworzenia grup limitowych, które mogą powstawać dla odpowiedników generycznych, o tej samej nazwie międzynarodowej, lub terapeutycznych, o zróżnicowanej nazwie międzynarodowej, ale podobnym działaniu terapeutycznym. Są przy tym stosowane kryteria tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których leki są refundowane, oraz podobnej skuteczności. Dopuszczona jest możliwość tworzenia odrębnej grupy limitowej w przypadku, gdy droga podania leku lub postać farmaceutyczna leku w istotny sposób wpływają na efekt zdrowotny albo siłę interwencji lub też mają dodatkowy efekt zdrowotny. W takim przypadku, na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości przy Prezesie Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), może zostać utworzona odrębna grupa limitowa. Należy przypuszczać, że stanowi to mechanizm premiowania innowacji także w sytuacji, gdy nowy lek ma już wprowadzić w wykazie refundacyjnym swoje zamienniki (w znaczeniu produktów zawierających identyczną substancję czynną), lecz jego dodatkowe walory związane z innowacyjną drogą podania lub postacią farmaceutyczną uzasadniają stworzenie odrębnej grupy limitowej. Podstawę limitu refundacji powiązано z lekami posiadającymi istotniejszy udział wśród dostępnych zamienników, co jest nowością. Tę podstawę stanowi najwyższa spośród najniższych cen hurtowych za DDD (określona dawka dobową, ang. *defined daily dose*) leku dopełniającego 15% obrotu ilościowego liczonego według DDD i zrealizowanego w danej grupie limitowej w miesiącu po-

przedzającym o trzy miesiące ogłoszenie obwieszczenia z wykazem leków refundowanych. Dzięki takiej regulacji przy określaniu limitu refundacji nie są brane pod uwagę leki wprawdzie tanie, lecz mniej popularne i nieposiadające istotnych udziałów rynkowych. Uprzednio podstawą limitu mogły być leki, które – jak się potem okazało – faktycznie były niedostępne w obrocie. Zaniżały one w sposób sztuczny udział publicznego płatnika w refundacji leków, a co za tym idzie, zwiększały obciążenia finansowe ponoszone przez pacjentów.

Ustawa refundacyjna zmniejszyła urzędową marżę hurtową, liczoną od urzędowej ceny zbytu, z około 9 do 5%. Zachowano degressywny sposób liczenia urzędowej marży detalicznej, z tym że jest ona obliczana w nowy sposób – na podstawie ceny hurtowej leku stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej. Marża apteczna straciła wprawdzie swój górny pułap kwotowy, lecz ograniczenia wprowadzono w określaniu podstawy limitu. Można przypuszczać, że nowatorski sposób obliczania marży detalicznej miał spowodować większą indyferencję aptekarzy względem sprzedawania leków zamiennych, lecz posiadających wyższe ceny, a nawet skłaniać do wydawania leków tańszych, skoro na takich lekach można zarobić tyle samo, co na drogich. Poza tym ceny urzędowe, a także marże hurtowa i detaliczna przybrały charakter sztywny, nie zaś jak uprzednio – maksymalny. Złamanie zasad stosowania cen zbytu lub marż hurtowych albo detalicznych zagrożone jest karą w wysokości wartości detalicznej brutto leków sprzedanych z naruszeniem ustawy, powiększonej o 10% kwoty otrzymanej w poprzednim roku kalendarzowym z tytułu refundacji limitu finansowania tych leków.

Pod rządami omawianej ustawy leki obejmowane są refundacją poprzez decyzję administracyjną MZ, określającą również cenę urzędową zbytu i wydawaną na okres od dwóch do pięciu lat. Zmiana ceny urzędowej odbywa się także na drodze decyzji MZ. Określone zostały kryteria podejmowania tej decyzji. Szczegółowe, rozbudowane kryteria wprowadzono dla decyzji refundacyjnej dotyczącej leku, dla którego żaden odpowiednik nie jest refundowany w żadnym wskazaniu, a więc dla leku pierwszego w danej kategorii leczniczej dla danej populacji pacjentów. Wymagane jest w takim przypadku wydanie rekomendacji przez Prezesa AOTM, a następnie zajęcie stanowiska przez Komisję Ekonomiczną przy MZ. Odrębne kryteria wprowadzono dla kolejnych leków, określanych jako odpowiedniki. Cena urzędowa zbytu pierwszego odpowiednika nie może przekroczyć 75% urzędowej ceny zbytu jedyne dotychczas odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W przypadku kolejnego odpowiednika jego cena urzędowa zbytu nie może przekroczyć urzędowej ceny zbytu odpowiednika wyznaczającego podstawę limitu. Wprowadzono zatem mechanizmy obniżania cen kolejnych leków – odpowiedników leków już obecnych w wykazach refundacyjnych. Nie została jednak zlikwidowana możliwość istnienia w wykazie refundacyjnym wielu zamienników generycznych tego samego leku, nieróżniących się od siebie cenami w sposób zdecydowany. Konkurencja cenowa pomiędzy generykami, chociaż pobudzona zapi-

sami ustawowymi, mogłaby się rozwijać intensywniej, gdyby wejście kolejnego odpowiednika było uzależnione od bardziej zdecydowanego obniżenia jego ceny względem leków już obecnych w wykazie. Samo istnienie wielu zamienników do pewnego tylko stopnia stymuluje konkurencję cenową. Natomiast ograniczenie liczby leków w grupie limitowej, warunkowane np. wymogiem stopniowego obniżania ceny dla odpowiedników kolejno wchodzących do refundacji, mogłoby przynieść także negatywne skutki w postaci ograniczenia lub nawet eliminacji konkurencji w dłuższym przedziale czasowym.

Jedną z największych innowacji w polskiej polityce cenowo-refundacyjnej stało się wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka, związanych z uzależnieniem: wielkości przychodu wnioskodawcy od uzyskiwanych efektów zdrowotnych; wysokości urzędowej ceny zbytu od zapewnienia dostaw po obniżonej cenie; wysokości urzędowej ceny zbytu od wielkości obrotu lekiem; wysokości urzędowej ceny zbytu od zwrotu części uzyskanej refundacji. Instrumenty dzielenia ryzyka mogą się też opierać na ustaleniu innych warunków refundacji, mających wpływ na zwiększenie dostępności do świadczeń gwarantowanych albo obniżenie ich kosztów. Złamanie przez wnioskodawcę postanowień umów w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka jest obłożone karą w wysokości czterokrotności wartości kosztów refundacji poniesionych przez NFZ, a związanych z realizacją postanowień decyzji. Tego rodzaju mechanizmy w różnych postaciach były w ostatniej dekadzie wprowadzane w wielu krajach, nie tylko europejskich, natomiast w uwarunkowaniach prawnych sprzed ustawy refundacyjnej były one w Polsce praktycznie niemożliwe. Ustawa otworzyła obiecującą drogę do szybszego i bezpieczniejszego dla budżetu NFZ wprowadzania do systemu refundacji leków nowych i innowacyjnych.

Zadania związane m.in. z negocjacjami w sprawach wysokości urzędowych cen zbytu i wskazań, w których lek ma być refundowany, zostały powierzone Komisji Ekonomicznej utworzonej przy MZ. Zastąpiła ona Zespół do spraw Gospodarki Lekami, który miał kompetencje do pewnego stopnia porównywalne, choć w ramach całkowicie innego porządku prawnego. Zakres kompetencji tej komisji i obowiązków jej 17 członków jest precyzyjnie zdefiniowany, łącznie z zasadami przeciwdziałania konfliktowi interesów. W procesie podejmowania decyzji refundacyjnych została mocno włączona AOTM, której dotychczasowa Rada Konsultacyjna zostaje zastąpiona przez Radę Przejrzystości, pełniącą funkcję opiniodawczo-doradcą. Do jej zadań należy przygotowywanie stanowisk dotyczących kwalifikowania świadczeń opieki zdrowotnej jako gwarantowanych, wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, usuwania świadczeń z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmian poziomu ich finansowania, przygotowywanie i przedstawianie stanowisk dotyczących decyzji refundacyjnych, a także wydawanie opinii o programach zdrowotnych. Rolą AOTM jest kreowanie stanowiska, będącego jednym z kryteriów podejmowania i wydawania decyzji przez MZ.

Przy istnieniu dwóch trybów podejmowania decyzji refundacyjnych (z urzędu i na wniosek) ustawa wprowadziła pięć kategorii wniosków składanych do MZ w związku z refundacją leków. Dotyczą one: (1) objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu, (2) podwyższenia urzędowej ceny zbytu leku już objętego refundacją, (3) obniżenia urzędowej ceny zbytu, (4) ustalenia albo zmiany urzędowej ceny leku, dla którego ustalono urzędową cenę zbytu i który jest stosowany w ramach udzielania gwarantowanych świadczeń innych niż mieszczące się w zakresie: leki na receptę wydawane w aptekach, leki stosowane w ramach chemioterapii oraz leki stosowane w ramach programów zdrowotnych, (5) skrócenia okresu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Dla poszczególnych kategorii wniosków zostały określone rodzaje składanej dokumentacji, włączając w to analizy z zakresu oceny technologii medycznych (przy wnioskowaniu o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej) lub analizy racjonalizacyjne (przy wnioskach o podwyższenie ceny). Ustalono zostały terminy rozpatrywania wniosków refundacyjnych (od 30 do 180 dni), z możliwością ich wydłużenia lub zawieszenia upływu przy konieczności uzupełniania danych lub też w przypadku złożenia przez wnioskodawców szczególnie dużej liczby wniosków. Stanowi to wyraz implementacji Dyrektywy Przejrzystości [3]. Rozpatrywanie wniosków jest odpłatne, opłata zaś w wysokości nieprzekraczającej 10 000 PLN stanowi dochód budżetu państwa. Wprowadzone zostały także opłaty ponoszone przez wnioskodawcę na rzecz AOTM (w wysokości 150 000 PLN) za analizy weryfikacyjne przez nią wykonywane, a dotyczące leku nieposiadającego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Zmienił się sposób publikacji wykazów refundacyjnych. Dotychczasowe rozporządzenia MZ dotyczące leków podstawowych i uzupełniających, wykazu chorób przewlekłych i leków, które w nich mogą być stosowane jako refundowane, cen tych leków oraz tzw. limitów cen, zostały zastąpione przez obwieszczenia MZ zawierające w jednym akcie prawnym wykaz leków refundowanych i ich dane identyfikacyjne, kategorie dostępności refundacyjnej, poziom odpłatności, urzędową cenę zbytu, wysokość limitu finansowania i grupę limitową. Obwieszczenia te są ogłaszane raz na dwa miesiące w Dzienniku Urzędowym MZ.

Istotny dla funkcjonowania systemu refundacji leków jest wprowadzony i zdefiniowany termin „wskazań refundacyjnych”, określanych dla każdego leku. Uwzględnia on Charakterystykę Produktu Leczniczego (ChPL) lub określony jest stanem klinicznym pacjenta. Minister zdrowia otrzymał możliwość wydawania decyzji o objęciu refundacją leku poza jego wskazaniami rejestracyjnymi, tzn. wskazaniami do stosowania lub dawkowania albo sposobu podawania, określonymi w ChPL (*off-label use*). Już w swojej pierwotnej wersji, a więc jeszcze przed nowelizacjami (oczywiście także i po nich), ustawa w sposób oficjalny uznała pozarejestrowane zastosowania leków pod kątem ich finansowania ze środków publicznych, co stanowiło dużą nowość. Do wejścia w życie ustawy refundacyjnej kwestia przepisywania leków w trybie *off-label* była niemal całkiem pomijana albo po-

jawiała się stanowiska, zgodnie z którymi refundowane powinny być leki wyłącznie w obrębie zarejestrowanych wskazań terapeutycznych. Przy tym wszystkim w niektórych dyscyplinach medycznych zlecenie leków *off-label* było i jest *de facto* powszechne (np. onkologia, pediatria). W medycynie nie zawsze można dokładnie każde postępowanie terapeutyczne oprzeć na dokumentacji rejestracyjnej, ponieważ nie w każdej grupie pacjentów, wskazaniu lub schorzeniu możliwe jest przeprowadzenie badań klinicznych (np. małe dzieci, choroby rzadkie, leczenie stanów nagłych). Wielu praktykujących lekarzy nawet nie znało znaczenia terminu ChPL przed wejściem w życie ustawy, już nie mówiąc o treści ChPL w przypadku zleczanych przez siebie leków – często nie było w tym ich „winy” (temat analizowany jest w dalszej części opracowania). Przy wszystkich kontrowersjach, protestach lekarskich i społecznych niepokojach, które zostały spowodowane wyciągnięciem problematyki przepisywania leków *off-label* ze strefy nieomówień i sprzeczności interpretacyjnych w jaskrawe światło burzliwej debaty publicznej, z punktu widzenia promowania innowacji farmakologicznej oficjalna możliwość uznania wskazań pozarejestrowanych może stanowić „szybką ścieżkę” finansowania niektórych leków. Może to zwłaszcza dotyczyć sytuacji, gdy wiedza naukowa postępuje szybciej niż aktualizacja dokumentacji rejestracyjnej. Mogło to być jednak (choć do tej pory tak się nie stało) źródłem zarzutów wobec MZ i NFZ dotyczących finansowania farmakoterapii o niewystarczająco jeszcze udokumentowanych wskazaniach. Rozbudowane kryteria podejmowania decyzji refundacyjnych, przewidziane w ustawie, mogą te potencjalne zarzuty łagodzić, jeśli nie będą w stanie im całkowicie zapobiegać. Należy uznać, że możliwość wydawania decyzji administracyjnej przez MZ o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych w zakresie odmiennym niż granice wyznaczone przez ChPL jest wartościowa – w kontekście możliwości preskrypcji lekarskiej zgodnej z zasadami medycyny opartej na dowodach naukowych (*evidence-based medicine* – EBM). Obecnie nie jest powszechnie uświadamiany fakt, że w stanie prawnym, który obowiązywał przed wejściem w życie ustawy refundacyjnej, zasady swobody preskrypcji lekarskiej w ramach powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego były również ograniczone, chociaż w inny sposób. Ustawa nie tyle wprowadziła ograniczenia, co je przeformułowała i poddała dyskusji publicznej. Funkcjonowały bowiem kolejne rozporządzenia MZ w sprawie wykazów chorób i wykazów leków, które przyporządkowywały konkretne nazwy leków do jednostek chorobowych. Umowa upoważniająca lekarzy do wystawiania recept odwoływała się wprost do ChPL, co nie dawało podstaw do preskrypcji *off-label*, jeżeli odbywała się ona w systemie refundacji pochodzącej ze środków publicznych. W związku z powyższym transparentna możliwość objęcia refundacją i uwzględnienia w decyzji administracyjnej MZ wskazań do refundacji jest o tyle nowatorska, że dotychczas w ogóle nie było takiej możliwości formalnej.

Apteki ogólnodostępne i punkty apteczne, jako miejsca świadczenia usług farmaceutycznych obejmujących

m.in. realizację recept lekarskich na leki podlegające refundacji, na mocy ustawy refundacyjnej zostały związane z płatnikiem (w realizacji zadań związanych z refundacją leków) stosunkiem obligacyjnym. Wprowadzono umowy pomiędzy NFZ a aptekami i punktami aptecznymi. Na apteki został nałożony obowiązek informowania ubezpieczonych o możliwościach nabycia leku objętego refundacją, innego niż lek przepisany na recepcie, o tej samej nazwie międzynarodowej, dawce, o postaci farmaceutycznej, która nie powoduje powstania różnic terapeutycznych i o tym samym wskazaniu terapeutycznym, a którego cena nie przekracza limitu finansowania ze środków publicznych oraz ceny detalicznej leku przepisane. Co więcej, apteka ma zapewnić dostępność tego leku. Nie jest to jednak równoznaczne z koniecznością jego posiadania, ponieważ dostępność może być zapewniona w pewnej rozpiętości czasowej. Tego rodzaju substytucja generyczna na poziomie apteki została wzmocniona obowiązkiem umieszczania w aptece stosownej informacji o możliwościach zamiany zleconego leku w miejscu widocznymi i łatwo dostępnymi. Jeżeli lekarz dokonuje na recepcie adnotacji o braku możliwości zamiany leku przy jego wydawaniu (co eliminuje możliwość substytucji), fakt ten musi być szczegółowo uzasadniony w dokumentacji medycznej pacjenta wytworzonej na okoliczność udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej, w ramach których następuje preskrypcja leku. Nie wystarcza już zdawkowe wpisanie „nie zamieniać” lub „NZ” przy pozycji leku, którego to dotyczy. W ten sposób substytucja generyczna stała się pośrednio promowana także na poziomie preskrypcji lekarskiej. Apteka ma obowiązkowo zapewniać dostępność leków refundowanych. Wprowadzone zostały rygorystyczne zasady przekazywania danych refundacyjnych przez apteki do NFZ o zrealizowanych receptach na leki refundowane. Realizacja tego obowiązku została zabezpieczona karą umowną, określoną w „Ogólnych Warunkach Umów dla Aptek”, nieprzekazanie zaś danych w formie prawidłowej, po dodatkowym terminie na ich uzupełnienie, ma skutkować całkowitym wstrzymaniem refundacji w kwestionowanym zakresie [6].

Lekarz wystawiający recepty na leki refundowane nadal ma obowiązek zawarcia z NFZ umowy upoważniającej do wystawiania takich recept, o ile nie przepisuje recept wyłącznie w charakterze lekarza ubezpieczenia zdrowotnego. Wkrótce po wejściu w życie ustawy refundacyjnej mogło się wydawać, że zwiększyły się sankcje za nieprzestrzeganie zasad wystawiania recept lekarskich, nie tylko związane z zerwaniem umowy. Jednakże na fali protestów lekarskich w 2012 r. ustawa została znowelizowana, a zapisy dotyczące kar finansowych, możliwych do nałożenia w rezultacie kontroli, zostały złagodzone. Poza tym wielu lekarzy nie przystąpiło do zawarcia z NFZ umów upoważniających do wystawiania recept na leki refundowane, możliwości zaś efektywnej kontroli się nie zwiększyły. Umowy zawierane przez przedsiębiorców zajmujących się wytwarzaniem lub obrotem lekami z innymi przedsiębiorcami zajmującymi się wytwarzaniem lub obrotem lekami, a także ze świadczeniodawcami, nie mogą być uzależnione od przyjęcia

lub spełnienia przez nich innych świadczeń. Nie można również stosować niejednorodnych warunków tych umów. Złamanie zasad jest obłożone karą pieniężną w kwocie stanowiącej równowartość 3% przychodu osiągniętego przez przedsiębiorcę w poprzednim roku kalendarzowym. Informacje dotyczące treści umów związanych z nabywaniem leków, zawieranych przez świadczeniodawców NFZ z dostawcami leków, są w myśl ustawy przekazywane do NFZ w zakresie określonym stosownym rozporządzeniem MZ. W szczególności przekazywaniu podlegają informacje dotyczące zastosowanych rabatów lub upustów, co stanowi dosyć daleko idącą ingerencję w działalność zarówno firm farmaceutycznych i innych przedsiębiorców z branży lekowej, jak też świadczeniodawców.

Ustawa refundacyjna zawiera wiele możliwych kar z zakresu prawa administracyjnego i karnego. Kary administracyjne z tytułu złamania ustawowych zasad stosowania cen zbytu i marż, postanowień w zakresie instrumentów dzielenia ryzyka, stosowania w obrocie lekami niejednorodnych warunków umów lub uzależnienia zawarcia umowy od przyjęcia lub spełnienia innego świadczenia, mają stanowić przychód NFZ. Wprowadzono przepisy karne, dotyczące żądania lub przyjmowania korzyści majątkowych lub osobistych (albo ich obietnic), uzależnionych bezpośrednio lub pośrednio od poziomu obrotu bądź powstrzymywania się od obrotu konkretnymi lekami; działań, które prowadzą lub mogą prowadzić do zmian poziomu sprzedaży leków nieuzasadnionych względami medycznymi. Przepisy te dotyczą także sytuacji żądania lub przyjmowania korzyści majątkowej lub osobistej, albo jej obietnicy, uzależnionej bezpośrednio lub pośrednio od wypisania recepty nieuzasadnionego względami medycznymi, a także sytuacji żądania lub przyjmowania opisanych korzyści w zamian za wypisanie lub powstrzymanie się od wypisania recepty na konkretny lek refundowany. Tego rodzaju przepisy, mające na celu ograniczyć korupcję, odnoszą się też do sytuacji zaopatrywania się w leki przez świadczeniodawców. Wszystkie z wymienionych sytuacji korupcyjnych obłożono karą pozbawienia wolności od 6 miesięcy do 8 lat, a podlegają jej zarówno oferujący korzyści, jak też ich beneficjenci. Za złamanie przepisów antykorupcyjnych zawartych w ustawie grozi także zakaz zawierania umów upoważniających lekarzy do wystawiania recept na leki refundowane, na okres jednego roku, trzech lat lub bezterminowo – w zależności od tego czy naruszenie przepisów przez lekarza nastąpiło po raz pierwszy, drugi, czy kolejny.

Regulacje ustawy refundacyjnej wywierające szczególny wpływ na sytuację polskich lekarzy i pacjentów oraz relacje pomiędzy nimi

Ustawa refundacyjna stanowi urzeczywistnienie konstytucyjnego wzorca, jakim jest prawo do ochrony zdrowia oraz określa jego zakres i warunki. Stanowi o tym art. 68 ust. 2 Konstytucji Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. [7]. Zgodnie z zapisami ustawy zasadniczej ustawa refundacyjna ma na celu zapewnić

nie ram prawnych dla stabilnego i możliwie najbardziej racjonalnego systemu finansowania leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Ma także umożliwić optymalny dostęp do terapii lekowych bezpiecznych i potwierdzonych w zakresie skuteczności klinicznej – w ramach realizacji prawa świadczeniobiorcy do świadczeń gwarantowanych. Jak już na wstępie wskazano, ustawa wprowadziła cztery kategorie dostępności refundacyjnej, czyli trybów, w których uprawnione jest finansowanie leków (w całości lub części) ze środków publicznych, których dysponentem jest publiczny płatnik świadczeń opieki zdrowotnej (NFZ). Tak więc, zgodnie z unormowaniem art. 6 ustawy, refundacja leku jest uprawniona w następujących kategoriach dostępności: w aptece na receptę; w ramach programu lekowego; w ramach chemioterapii oraz w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych innych niż wymienione powyżej. Cechą immanentną każdej z czterech kategorii refundacyjnych jest konieczność ustalenia poprzez decyzję administracyjną MZ urzędowej ceny zbytu.

W odniesieniu do pierwszej z powyższych kategorii warunkiem urzeczywistniającym realizację prawa do leków refundowanych jest recepta lekarska wystawiona przez lekarza, który posiada status osoby uprawnionej. Ustawa precyzuje, że osobą uprawnioną jest lekarz prowadzący leczenie w podmiocie leczniczym, który zawarł umowę o udzielanie świadczeń zdrowotnych, lub udzielający świadczeń poza systemem ubezpieczenia zdrowotnego, tj. komercyjnie, jednakże w takim przypadku niezbędne jest zawarcie z oddziałem wojewódzkim funduszu umowy upoważniającej do wystawiania recept lekarskich na leki refundowane. Powyższa umowa upoważnia też do preskrypcji lekarskiej z dodatkową adnotacją *pro auctore* lub *pro familiae*. W kontekście powyższego oraz unormowań ustawy, aby realizacja prawa pacjenta do leku refundowanego była skuteczna, muszą być spełnione określone warunki. W pierwszej kolejności adresat preskrypcji powinien posiadać dwie istotne cechy. Przede wszystkim musi mieć status świadczeniobiorcy, co w świetle art. 2 Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych jest pojęciem węższym niż zakres pojęcia pacjent [4]. Oznacza to, że świadczeniobiorca w dniu udzielanego świadczenia opieki zdrowotnej, w ramach którego dokonywana jest preskrypcja leku, był osobą ubezpieczoną lub posiadał prawo do świadczeń na podstawie szczególnej regulacji, jak np. osoby posiadające obywatelstwo polskie, które nie ukończyły 18. roku życia. Drugą cechą konieczną jest określony stan kliniczny, w szczególności ustalone lub potwierdzone w ramach udzielanych świadczeń opieki zdrowotnej rozpoznanie jednostki chorobowej, które wpisuje się w tzw. wskazanie refundacyjne. Wskazanie to precyzuje decyzja administracyjna MZ o objęciu leku refundacją, co jest ujawniane w obwieszczeniu MZ publikowanym na podstawie art. 37 ust. 1 ustawy refundacyjnej [1]. Prowadzi to do konstatacji, że sam fakt posiadania statusu ubezpieczonego nie wyczerpuje przesłanek do uprawnienia do leku refundowanego.

Opisana powyższej konieczna korelacja dwóch cech stanowi pochodną jednego z podstawowych założeń ustawy refundacyjnej, zgodnie z którym refundacja jest uprawniona wyłącznie w przypadku leków, które znajdują się w obwieszczeniu MZ i to w ściśle określonych granicach – wskazaniach refundacyjnych. Są wśród nich te, które wiążą się z ChPL danego leku oraz te mające związek z określonym stanem klinicznym. Zawartość ChPL precyzuje art. 11 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne, zgodnie z którym obejmuje ona m.in. dane kliniczne zawierające wskazania do stosowania [8]. ChPL stanowi podstawę informacji przygotowywanej dla personelu fachowego, odnoszącej się do bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego. Na podstawie ChPL opracowywana jest również ulotka informacyjna dla pacjenta [9]. Wskazanie refundacyjne jest to więc określony zespół zdarzeń medycznych, które w dokumentacji medycznej sporządzonej na okoliczność udzielanych świadczeń opieki zdrowotnej ustala i dokumentuje lekarz („osoba uprawniona”) dokonujący preskrypcji leku refundowanego. Istotą wskazania refundacyjnego jest więc określenie granic, w których uprawniona jest preskrypcja leków refundowanych i tym samym dokonywana refundacja przez publicznego płatnika. Jeżeli więc pacjent, będący adresatem preskrypcji, posiada rozpoznanie lub inną cechę, która wpisuje się we wskazanie refundacyjne, determinuje to uprawnienie do wypisania recepty lekarskiej, która może być zrealizowana na zasadach preferencyjnych, czyli z refundacją wypłaconą aptece, w której nastąpiła realizacja tej recepty.

W kontekście powyższego należy uznać, że dokonywanie preskrypcji lekarskiej z naniesionym na recepcie poziomem odpłatności „100%”, przy jednoczesnym stwierdzeniu obecności u pacjenta wskazań refundacyjnych do konkretnego leku, jest równoznaczne z nienależyłą realizacją umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej lub umowy upoważniającej do wystawiania recept lekarskich. Stanowi to bowiem skuteczne uniemożliwienie realizacji prawa pacjenta do świadczeń gwarantowanych – leku refundowanego. Konieczne jest naświetlenie z tej właśnie perspektywy akcji protestacyjnej prowadzonej przez lekarzy (osoby uprawnione), podczas której powyższy sposób oznaczania recept był dosyć powszechnie stosowany. Miało to miejsce wkrótce po wejściu w życie ustawy refundacyjnej oraz w lipcu 2012 r. i było formą kontestacji umów upoważniających do wystawiania recept lekarskich. Preskrypcja leków z oznaczeniem stuprocentowego poziomu odpłatności kreowała trudną do akceptacji (zwłaszcza przez pacjentów) sytuację, w której uprawnieni do świadczeń opieki zdrowotnej chorzy nie mieli możliwości realizacji przysługujących im praw. Brak było również możliwości przełamania woli lekarzy przez farmaceutów, którzy musieli zrealizować w aptece tak wystawioną receptę jako nier refundowaną. Informacje o tego rodzaju receptach były przesyłane do NFZ przez aptekarzy co najwyżej w trybie pozarefundacyjnym i dobrowolnie, natomiast nawet wówczas nie mogło dojść do przelewu publicznych środków finansowych, recepty zaś nie mogły oczywiście zmienić statusu nier refundowanych. NFZ uzyskiwał przez to

niezamierzone „oszczędności” z tytułu refundacji leków. Jedynym płatnikiem stawał się finalny odbiorca leku, czyli pacjent, który akurat znalazł się na linii konfliktu dwóch innych interesariuszy systemu opieki zdrowotnej: lekarza i płatnika publicznego. Trudne doświadczenia akcji protestacyjnej lekarzy zobrazowały prawne interakcje pomiędzy uczestnikami systemu ochrony zdrowia, determinujące gwarancje prawa ubezpieczonego do refundowanego leku. W przypadku gdy jeden z tych uczestników nie stosuje unormowań ustawy refundacyjnej, pojawia się konieczność zmiany określonych zachowań także po stronie pozostałych uczestników, odbywa się to zaś często kosztem naruszenia praw i interesów jeszcze innych uczestników (pacjentów – dla których *de facto* i przede wszystkim istnieje system opieki zdrowotnej).

Z perspektywy prawie dwóch lat od wejścia w życie ustawy refundacyjnej wydaje się, że do zasadniczych korzyści dzięki niej odnoszonych – zarówno przez pacjentów, jak również lekarzy – należy zorganizowanie systemu refundacji leków w sposób standaryzujący preskrypcję lekarską. Przed wejściem w życie ustawy nie funkcjonował termin wskazań refundacyjnych, jedynym zaś źródłem wiedzy w tym zakresie było rozporządzenie MZ w sprawie wykazu chorób i wykazu leków, które ze względu na te choroby są przepisywane bezpłatnie, za opłatą ryczałtową lub za częściową odpłatnością. Było ono wydawane na podstawie delegacji zawartej w art. 37 ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej [4]. Ustawa refundacyjna, poprzez wprowadzenie wskazań refundacyjnych, usankcjonowała granice, w których ordynacja leku refundowanego jest uprawniona. Powyższe granice mogą być w pełni zbieżne (równoznaczne) z tymi określonymi przez wiedzę medyczną opartą na dowodach naukowych (EBM), ale częściej są względem nich zawężone. Nigdy nie zachodzi jednak sprzeczność pomiędzy zakresami wytyczonymi przez EBM i refundacyjnymi. Należy zaznaczyć, że oprócz przedstawionych korzyści praktyka stosowania się przez lekarzy do wskazań refundacyjnych leków przyniosła także całkiem inne i negatywne doświadczenia, związane z powiązaniem wskazań refundacyjnych ze wskazaniami rejestracyjnymi oraz zawartością ChPL – zostały one opisane w następnej części niniejszego opracowania.

Realizacja ustawy refundacyjnej na poziomie preskrypcji lekarskiej sprowadza się więc do reguły, zgodnie z którą w ramach podejmowanej przez lekarza – w toku leczenia pacjenta – decyzji o wyborze produktu leczniczego punktem wyjścia jest posiadana przez tego lekarza specjalistyczna wiedza medyczna (której źródłem jest EBM). Jest ona następnie konfrontowana z ograniczeniami wskazania refundacyjnego dla danego leku, które jest zamieszczane w Obwieszczeniu MZ. Jeżeli powyższe zestawienie prowadzi do wniosku, że preskrypcja musi nastąpić poza wskazaniami refundacyjnymi, prawidłowym poziomem odpłatności staje się poziom „100%”, co oznacza, że przepisany lek znajdzie się poza systemem refundacji ze środków publicznych. Jeżeli natomiast stan kliniczny pacjenta wpisuje się we wskazanie refundacyjne przewidziane dla leku i wybrane przez lekarza, konieczne staje się wówczas ustalenie, czy lek ten figuruje

tylko w jednym, czy też w dwóch poziomach odpłatności. W tym drugim przypadku potrzebne jest zaznaczenie na receptce właściwego poziomu.

Inną korzyścią płynącą z konstrukcji i organizacji systemu refundacyjnego ustanowionego ustawą refundacyjną jest plastyczność i dynamika kształtowania tego systemu. Minister Zdrowia został wyposażony w możliwość kreowania listy refundacyjnej poprzez wydawanie decyzji administracyjnej o objęciu refundacją oraz publikowanie obwieszczeń MZ o wykazie leków refundowanych. Stwarza to możliwość sprawniejszego wychodzenia naprzeciw potrzebom zdrowotnym pacjentów oraz obejmowania refundacją ze środków publicznych nowych, skutecznych klinicznie terapii lekowych. Tym samym zapewnia to gwarancję dostępu do leczenia kolejnych populacji pacjentów, być może pozbawionych dotąd skutecznej (w mniejszym lub większym stopniu) farmakoterapii. Przed wejściem w życie ustawy konieczna była zmiana stosownego rozporządzenia MZ, co z punktu widzenia zasad legislacji jest procesem długotrwałym. Ponadto fakt utworzenia przez ustawę refundacyjną wskazań refundacyjnych (w tym także pozarejestracyjnych) stwarza możliwość kształtowania systemu refundacji w sposób umożliwiający leczenie poszerzonych populacji pacjentów. Na uwagę zasługuje bowiem unormowanie art. 40 ustawy refundacyjnej, który stwarza możliwość wydawania przez MZ decyzji administracyjnych o objęciu refundacją leków niezbędnych do ratowania życia i zdrowia świadczeniobiorców, w przypadku braku innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych – w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania albo sposobu podawania odmiennych, niż te określone w ChPL.

Finalizacja urzeczywistnienia prawa pacjenta do leku refundowanego odbywa się w aptece ogólnodostępnej, która zawarła z właściwym oddziałem wojewódzkim NFZ umowę o realizację recept. Ustawa refundacyjna przekształciła dotychczasowy stosunek prawny łączący aptekę z NFZ w stosunek obligacyjny, którego podstawą jest umowa zawierana pomiędzy oddziałem wojewódzkim NFZ a podmiotem prowadzącym aptekę, przy kontrasygnacie kierownika apteki. W poprzednim stanie prawnym nie funkcjonowały umowy pomiędzy aptekami lub punktami aptecznymi a NFZ.

Wpływ ustawy refundacyjnej na merytoryczne decyzje lekarzy o przepisywaniu leków

Zgodnie z polskim prawem ChPL jest integralną częścią dokumentacji wymaganej w celu dopuszczenia leku do obrotu. Zgodnie z art. 23 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne oraz rozporządzeniem MZ z dnia 2 kwietnia 2010 r. w sprawie sposobu przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (zwane powszechnie rejestracją leku) jest równoznaczne z zatwierdzeniem ChPL [8, 10]. Dokumentacja ChPL wszystkich refundowanych leków jest zamieszczana (niemal od początku

2012 r.) na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych (URPL) [11]. Znajomość treści ChPL stała się konieczna wśród lekarzy dopiero po wejściu w życie ustawy refundacyjnej i nowelizacji Rozporządzenia MZ z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich, gdy wprowadzony został obowiązek wyboru kategorii dostępności refundacyjnej przez lekarza, związanego z rozpoznaniem klinicznym choroby i treścią ChPL [12]. Można przyjąć, że przed obowiązywaniem ustawy refundacyjnej lekarze w praktyce nie korzystali z ChPL, zresztą URPL nawet nie upubliczniał ich treści. Powszechnie znane były natomiast międzynarodowe standardy postępowania, zgodnie z którymi źródła informacji potrzebnych do przepisania recept należy poszukiwać w ramach EBM, integrując najmocniejsze i aktualne dowody naukowe, wiążąc je z kompetencjami i doświadczeniem klinicznym lekarza oraz uwzględniając punkt widzenia chorego, jego osobiste preferencje i system wartości [13, 14]. Takie ujęcie EBM pozwala na leczenie konkretnego pacjenta według udowodnionych i uzasadnionych medycznie metod postępowania. Rozpowszechnienie „ideologii” EBM (zwłaszcza od ostatniej dekady XX wieku) zostało słusznie uznane za znaczący postęp we współczesnej medycynie i pozwoliło na uporządkowanie wiedzy w różnych specjalnościach lekarskich. Podejście oparte na EBM stanowi obecnie podstawę do tworzenia wytycznych i standardów diagnostyki oraz leczenia. Tymczasem dopiero ustawa refundacyjna narzuciła lekarzom praktykom, funkcjonującym w realiach systemu opieki zdrowotnej i leczącym pacjentów ubezpieczonych w ramach NFZ, dodatkowy obowiązek weryfikacji wskazań klinicznych (opartych na EBM) z rekomendacjami refundacyjnymi (odnoszącymi się także do ChPL). Praktyka korzystania z ChPL już w pierwszych miesiącach 2012 r. ujawniła jednak wiele nieścisłości i problemów dotyczących wiązania rozpoznania lekarskiego i wskazań do stosowania leku, zawartych w dokumentacji ChPL. Dla ich zilustrowania przedstawiono w niniejszym opracowaniu trzy przykłady z zakresu współczesnej praktyki lekarskiej, dotyczące zlecenia antybiotykoterapii, pantoprazolu i glikokortykosteroidów wziewnych stosowanych w chorobach obturacyjnych płuc.

Zlecenie antybiotykoterapii

Prawidłowe przepisywanie antybiotyków na receptach lekarskich, zgodnie z ugruntowaną praktyką medyczną i EBM, a jednocześnie również z nowymi regulacjami prawnymi, po wejściu w życie ustawy refundacyjnej było szeroko dyskutowane w środowisku lekarskim i w środkach masowego przekazu. Antybiotykoterapia w zakażeniach układu oddechowego jest problemem szczególnie złożonym, a jej zasady podlegają częstym modyfikacjom. W praktyce klinicznej i zgodnie z polskimi oraz zagranicznymi wytycznymi najczęściej stosuje się leczenie empiryczne, ponieważ badanie etiologii zakażenia nie jest niezbędne do prawidłowego leczenia chorego, często zaś badanie to nie jest nawet dostępne [15]. W zestawieniu z tymi faktami interpretacja treści

ChPL w celu dostosowania się do prawnego wymogu przepisania refundowanego antybiotyku we wskazaniach rejestracyjnych mogła w pewnych sytuacjach u lekarza praktyka rodzić wątpliwości co do prawidłowości preskrypcji: przykładowo, teksty ChPL dla poszczególnych preparatów amoksycylin zawierają bowiem zróżnicowane informacje. W wybranych charakterystykach wskazuje się na konieczność oceny wrażliwości na antybiotyki, co w praktyce można interpretować jako konieczność wykonania antybiogramu i oceny wrażliwości patogenu na antybiotyki, w innych charakterystykach zaś znajdują się zapisy mówiące o leczeniu zakażeń bakteryjnych wywołujących schorzenie lub uznanych za prawdopodobne, co raczej pozwala na stosowanie leczenia empirycznego nieopartego na antybiogramie. Wskazany wyżej stan rzeczy mógł wzbudzać konsternację przy chęci precyzyjnego formułowania wyborów farmakoterapeutycznych i próbie uwzględnienia z jednej strony kryteriów zawartych w ChPL, z drugiej zaś wymogów codziennej praktyki lekarskiej. Niepewność w powyższym zakresie została kategorycznie uchylona w interpretacji MZ, zgodnie z którą: „Ordynacja refundowanego antybiotyku może mieć charakter empiryczny. Oznacza to, że jest wtedy oparta na obrazie klinicznym i danych epidemiologicznych, czyli znajomości rozpowszechnienia najczęstszych patogenów bakteryjnych oraz ich wrażliwości na antybiotyki. Według informacji zawartych w Charakterystykach Produktów Leczniczych podczas doboru leku należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące oporności bakterii oraz prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Wykonanie antybiogramu w zdecydowanej większości przypadków nie jest warunkiem koniecznym do zaordynowania refundowanego antybiotyku” [16].

Stosowanie zamienników generycznych pantoprazolu

Pantoprazol jest powszechnie i od dawna stosowanym lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej, występującym w postaci tabletek dojelitowych. Wśród 18 preparatów tego leku dostępnych na polskim rynku i refundowanych (zamienniki generyczne – wszystkie o tej samej mocy 40 mg) można odnotować dosyć istotne różnice w sposobie formułowania wskazań rejestracyjnych zapisanych w ChPL, chociaż wydawać by się mogło, że są to preparaty w pełni zamiennie (**Tabela I**). Różnice te powodują, że u lekarza praktyka studiującego uważnie zawartość ChPL mogą się pojawić uzasadnione wątpliwości co do możliwości zastosowania konkretnego zamiennika generycznego w przypadku określonego pacjenta. Ponadto istnieją ugruntowane praktyką lekarską zastosowania pantoprazolu, które nie wpasowują się w zapisy ChPL. Bardzo łatwo jest lekarzowi popełnić błąd przy wskazywaniu kategorii dostępności refundacyjnej, ponieważ znaczenie sformułowania zawartego w obwieszczeniu refundacyjnym (identycznego w przypadku każdego, wydawałoby się, iż w pełni zamiennego odpowiednika generycznego) o brzmieniu: „Zakres wskazań objętych refundacją – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji”, może być jed-

Nazwa handlowa	Zakresy wskazań do stosowania według ChPL	Wskazania do stosowania, których ChPL nie obejmuje
Pantoprazol Krka 40	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat – refluksowe zapalenie przełyku • Dorosli – eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) w skojarzeniu z odpowiednią antybiotykoterapią u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną <i>H. pylori</i> • Dorosli – zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu 	<ul style="list-style-type: none"> • Długotrwałe leczenie i profilaktyka nawrotów refluksowego zapalenia przełyku • Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy bez potwierdzenia zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> • Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem wywołanym przez <i>H. pylori</i>
Controloc 40 Nolpaza 40 Ozzion 40 Panazol 40 Pantogen 40 Pantoprazole Arrow 40	<ul style="list-style-type: none"> • Dorosli i młodzież w wieku od 12 lat – refluksowe zapalenie przełyku • Dorosli – eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>) w połączeniu z odpowiednim leczeniem antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z współistniejącym zakażeniem <i>H. pylori</i> • Dorosli – choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy • Dorosli – zespół Zollingera-Ellisona i inne stany związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Długotrwałe leczenie i profilaktyka nawrotów refluksowego zapalenia przełyku (tylko leczenie objawowe) • Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem wywołanym przez <i>H. pylori</i> • Profilaktyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ
Anestoloc 40 Contix 40 Gastrostad 40 IPP 40 Noacid 40 Nolpaza 40 Panogastin 40 Panzol 40 Ranloc 40 Xotepic 40	<ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowana lub ciężka postać refluksowego zapalenia przełyku • Eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> w skojarzeniu z dwoma antybiotykami • Zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem wywołanym przez <i>H. pylori</i> • Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy. • Długotrwałe leczenie zespołu Zollingera-Ellisona i innych zaburzeń związanych z patologicznie zwiększonym wydzielaniem kwasu solnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Łagodna postać refluksowego zapalenia przełyku: lek można zapisać tylko w przypadku potwierdzenia choroby refluksowej badaniem fibroskopowym • Łagodzenie objawów i leczenie chorób przewodu pokarmowego, wymagające zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego (np. przewlekłe/ostre zapalenie trzustki) • Profilaktyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ
Contracid 40	<p>Łagodzenie objawów i leczenie chorób przewodu pokarmowego, wymagające zmniejszenia wydzielania soku żołądkowego w następujących stanach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Umiarkowane lub ciężkie refluksowe zapalenie przełyku • Eradykacja zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> w skojarzeniu z antybiotykami u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy • Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy • Zespół Zollingera-Ellisona oraz inne stany chorobowe związane z nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego 	<ul style="list-style-type: none"> • Łagodna postać refluksowego zapalenia przełyku (lek można zapisać tylko w przypadku potwierdzenia choroby refluksowej badaniem fibroskopowym) • Długotrwałe leczenie i profilaktyka nawrotów refluksowego zapalenia przełyku (tylko leczenie objawowe) • Profilaktyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy wywołanych stosowaniem nieselektywnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) u pacjentów z grupy zwiększonego ryzyka, wymagających długotrwałego stosowania NLPZ

Tabela 1. Różnice w sposobie formułowania wskazań do stosowania poszczególnych preparatów pantoprazolu (moc 40 mg) opisanych w ChPL w zestawieniu z przykładowymi dodatkowymi wskazaniami wynikającymi z praktyki lekarskiej.

Źródło: Opracowanie własne.

nak znacząco zróżnicowane w odniesieniu do konkretnego preparatu zawierającego tę samą przeciw substancję czynną – pantoprazol.

Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w chorobach obturacyjnych płuc

Zgodnie z wytycznymi GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) w ciężkich postaciach przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) z ciężkimi zaostrzeniami należy regularnie przyjmować wziewne glikokortykosteroidy (IGKS), gdyż leczenie to zmniejsza objawy, poprawia funkcję płuc i jakość życia, a także redukuje częstość zaostrzeń [17]. Tymczasem analiza treści ChPL poszczególnych preparatów IGKS, jak również związana z nią interpretacja wskazań refundacyjnych, pokazują, jak trudno może być lekarzowi praktykowi postępować w sposób, który miałby być zgodny po pierwsze z ogólnosiłowymi już standardami terapeutycznymi (GOLD), po drugie – ChPL, po trzecie zaś – obwieszczeniami refundacyjnymi MZ (**Tabela II**). Pięć refundowanych substancji czynnych, występujących w formie 11 preparatów, ma bardzo różnie sformułowane wskazania rejestracyjne. Nawet ten sam budezonid (w grupie aerozoli i inhalatorów proszkowych), sprzedawany w postaci siedmiu preparatów, pochodzących od różnych producentów, posiada wskazania rejestracyjne, które są wyartykułowane w sposób niejednakowy.

Dodatkowy problem z zapisaniem budezonidu w inhalacjach mogą mieć pediatrzy, gdyż występują różnice w dostępności refundacyjnej, związane ze zleconą dawką (mocą preparatu). Budezonid w postaci zawiesiny do inhalacji z nebulizatora o mocy 0,125 mg/ml i 0,25 mg/ml za odpłatnością ryczałtową („R”) może być wypisywany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, w astmie, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc i eozynofilowym zapaleniu oskrzeli, a także we wskazaniach pozarejestrowanych, takich jak: wirusowe zapalenie krtań u dzieci, ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci i nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci. Budezonid w zawiesinie do inhalacji z nebulizatora o mocy 0,5 mg/ml, za inną już odpłatnością (30% – a więc wyższą dla pacjenta), jest dostępny we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji i dodatkowo we wskazaniach pozarejestrowanych: wirusowym zapaleniu oskrzeli u dzieci, ostrym i nawracającym obturacyjnym zapaleniu oskrzeli u dzieci. Budezonid o tej właśnie postaci i mocy można jednak przepisać z korzystniejszą dla pacjenta odpłatnością (ryczałtową), rozpoznając astmę, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i eozynofilowe zapalenie oskrzeli.

Dyskusja

Nowa ustawa jednocześnie wprowadziła wiele zupełnie nowych uregulowań prawnych, które nawet częściowo nie były dotąd testowane na polskim rynku leków. Część z tych regulacji miała już wprawdzie zastosowanie w innych krajach europejskich, jednak zagraniczne rynki odbiegają swoją specyfiką od rynku polskiego. Rosną-

ce wydatki refundacyjne faktycznie zostały ujarzmione ograniczeniem budżetu refundacyjnego do poziomu 17% sumy środków publicznych w planie finansowym NFZ, przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych. Dodatkowo do powstrzymania wzrostu wydatków na refundację leków przyczyniły się (w sposób raczej nieoczekiwany) akcje protestacyjne lekarzy, w których rezultacie pacjenci nie mieli możliwości otrzymywania recept na leki dostępne za częściową tylko dopłatą. Utworzona została przestrzeń finansowa do objęcia refundacją zupełnie nowych i często innowacyjnych rodzajów terapii lekowych. Patologie promocji leków refundowanych z publicznych pieniędzy, reklamowanie tych leków w aptekach, wiązanie pacjenta programami lojalnościowymi, tzw. turystyka apteczna w poszukiwaniu najtańszych cen leków – faktycznie zostały wyeliminowane wprowadzeniem sztywnych marż i cen. Pozyskaniu nowych środków publicznych z sektora prywatnego miało służyć wprowadzenie 3% „podatku” od obrotu lekami sprzedawanymi w aptekach (była to koncepcja, z której ostatecznie się wycofano na etapie poprawek senackich projektu ustawy refundacyjnej) oraz *pay-back* (który zaistniał wprawdzie w zapisach ustawowych, lecz nie został dotąd uruchomiony wobec obniżonych wydatków na refundację leków). Implementacja Dyrektywy Przejrzystości dzięki wdrożeniu ustawy refundacyjnej faktycznie doszła do skutku. Leki obejmowane są refundacją wskutek procedury administracyjnej zakończonej indywidualną decyzją, wydawaną na okres od dwóch do pięciu lat oraz zamieszczeniem informacji o refundowanym leku w obwieszczeniu MZ zawierającym wykaz leków refundowanych, wydawanym co dwa miesiące (wkrótce – co trzy – w rezultacie nowelizacji ustawy). Nastąpiła istotna poprawa przejrzystości procesu refundacyjnego i zwiększenie jego przewidywalności, dotrzymywane są terminy procedowania, nastąpiła poprawa komunikacji między producentami leków a decydentami (choćby w związku z toczącymi się na bieżąco negocjacjami z Komisją Ekonomiczną). Wprowadzenie instrumentów dzielenia ryzyka, jako narzędzia pozwalającego na odważniejsze wprowadzanie nowych cząsteczek przy bardziej przewidywalnych skutkach finansowych dla obu stron oraz dającego zachęty do obniżania cen leków, także należy uznać za istotny sukces wdrożenia ustawy refundacyjnej.

Okres konsultacji publicznych ustawy przed jej wejściem w życie był dosyć burzliwy, jednak okazało się, że nikt do końca nie przewidział rzeczywistych konsekwencji jej wprowadzenia. W okresie konsultacji najgłośniejszym zapowiadany skutkiem miał być prognozowany wzrost cen leków, związany z wyeliminowaniem możliwości rabatowania leków refundowanych. Okres poprzedzający wejście w życie ustawy refundacyjnej był wyjątkowy także z innych powodów. W grudniu 2011 r., a więc wówczas, kiedy pacjenci wiedzieli już o możliwych zmianach cen leków, wykupywali leki z aptek i gromadzili ich zapasy. Zanotowano wówczas najwyższy skok sprzedaży leków w historii wprowadzania nowych regulacji prawnych na polskim rynku – w porównaniu z rokiem poprzednim był to wzrost o 30%. Choćby ceny wielu leków zostały obniżone po 1 stycznia 2012 r. w wyniku

Nazwa międzynarodowa (INN)	Nazwa handlowa preparatu	Wskazania do stosowania w oparciu o ChPL	Zakres refundacji		
			Ryczałt (R)	30%	
Aerozole i inhalatory proszkowe					
Cyklozamid (<i>ciclesonidum</i>)	Alvesco 160	Leczenie przewlekłej astmy oskrzelowej u osób dorosłych i młodzieży (w wieku od 12 lat).	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Nie dotyczy.	
Flutykazon (<i>fluticasonum</i>)	Flixotide	Astma: łagodna, umiarkowana i ciężka oraz objawowe leczenie POChP	Astma, POChP, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Nie dotyczy.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Flutixon				
Beklometazon (<i>beclometasonum</i>)	Cortare	Leczenie pacjentów z astmą o zaostrzającym się przebiegu, u których nie stwierdza się opanowania objawów astmy za pomocą leków rozszerzających oskrzela; terapia pacjentów niewystarczająco reagujących na leczenie kroplowym i inhalacyjnym w skojarzeniu z lekami rozszerzającymi oskrzela; terapia pacjentów z ciężką przewlekłą astmą, którzy są leczeni kortykosteroidami stosowanymi ogólnie.			
Budezonid (<i>budesonidum</i>)	Budair	Leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej	Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Nie dotyczy.	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji
	Miflonide, Tafen Novolizer	Astma oskrzelowa lub POChP			
	Neplit Easyhaler, Budesonide Easyhaler	Leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy			
	Pulmicort Turbuhaler	Astma oskrzelowa lub POChP			
	Ribuspir	Leczenie łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej przewlekłej astmy oskrzelowej			
Zawiesina do inhalacji z nebulizatora					
Budezonid (<i>budesonidum</i>)	Pulmicort (moce: 0,125 mg/ml i 0,25 mg/ml) Nebbud (moc 0,25 mg/ml)	Wskazany u pacjentów z astmą oskrzelową, u których konieczne jest długotrwałe podawanie glikokortykosteroidów w celu kontrolowania procesu zapalnego toczącego się w układzie oddechowym.	Wskazania do stosowania w dzieciach: przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Nie dotyczy.	
	Pulmicort (moc 0,5 mg/ml), Nebbud (moc 0,5 mg/ml)	Budezonid w postaci zawiesiny do nebulizacji jest wskazany do stosowania u pacjentów dorosłych, młodzieży oraz u niemowląt i dzieci w wieku od sześciu miesięcy do 12 lat. Dodatkowa informacja w przypadku preparatu Nebbud: wskazany jest w astmie oskrzelowej u pacjentów, u których stosowanie inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem lub inhalatora proszkowego jest niezadawalające lub niewłaściwe.	Wskazania pozarejestrowane: wirusowe zapalenie krtań u dzieci; ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, eozynofilowe zapalenie oskrzeli	Wskazania pozarejestrowane: wirusowe zapalenie krtań u dzieci; ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji We wskazaniach pozarejestrowanych: wirusowe zapalenie krtań u dzieci; ostre obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci; nawracające obturacyjne zapalenie oskrzeli u dzieci

Tabela II. Zróżnicowanie wskazań rejestracyjnych oraz refundacyjnych poszczególnych preparatów glikokortykosteroidów wziewnych (IGKS).

Źródło: Opracowanie własne.

negocjacji cenowych, to jednak zakres odpłatności dla pacjentów w przypadku wielu produktów wzrósł. Było to związane ze specyfiką funkcjonowania limitów cenowych, w której obniżenie ceny leków wyznaczających podstawę limitu może oznaczać większe dopłaty pacjentów do pozostałych leków w danej grupie limitowej. Pewna liczba preparatów została usunięta z wykazów refundacyjnych na skutek braku uzyskania porozumienia w trakcie negocjacji cenowych. Na pierwszym wykazie refundacyjnym w 2012 r. znalazło się 2668 produktów, 833 zaś zostało usuniętych (9,7% budżetu refundacyjnego; równowartość 759 mln zł). W wyniku negocjacji cenowych w przypadku 1323 produktów obniżono limity cenowe, co przyniosło istotne oszczędności dla płatnika publicznego i umożliwiło większy komfort w planowaniu wydatków na inne świadczenia gwarantowane, zwłaszcza w okresie spowolnienia gospodarczego i wobec ryzyka zmniejszonych przychodów NFZ. Średnia ważona obniżka cen dla leków refundowanych wyniosła 9%, w skrajnych przypadkach zaś osiągnęła nawet od 50 do 80% cen z 2011 r. Oprócz istotnych obniżek cen leków refundowanych wdrożenie ustawy refundacyjnej przyniosło wiele innych, pozytywnych skutków, takich jak: wzmocnienie konkurencyjności cenowej pomiędzy producentami, bodźce do dalszych obniżek cen oraz stabilizację poziomu odpłatności pacjentów. Poziom ten jednak w Polsce wciąż jest jednym z najwyższych w Unii Europejskiej. Obniżki cen leków, oprócz skutków pozytywnych i pożądaných, przyniosły nowy, poważny problem, którego wystąpienia na tak szeroką skalę raczej nikt się nie spodziewał. Jest nim nasilenie eksportu równoległego leków wraz z konsekwencją w postaci przerw w dostępności niektórych preparatów (w tym również tych szczególnie istotnych dla zdrowia i życia pacjentów). Z perspektywy prawie dwóch lat od wdrożenia ustawy refundacyjnej można stwierdzić, że ustawa ta była pożądana; chociaż praktyka ujawniła potrzebę wprowadzenia poprawek do jej treści. Ustawa nadal zawiera przepisy niejednoznaczne, powodujące problemy z ich praktycznym stosowaniem. Kwestie konstruowania grup limitowych, tworzenia programów lekowych, częstotliwości aktualizacji wykazów refundacyjnych (w momencie powstawania artykułu – na etapie zmian nowelizacyjnych), to tylko kilka elementów, sygnalizowanych przede wszystkim przez środowisko przemysłu farmaceutycznego w pierwszej połowie 2013 r. Problem tworzenia grup limitowych dotyczy szczególnie tych niejednorodnych, z kilkoma różnymi molekułami (tzw. grupy *jumbo*), ponieważ mają one odmienny mechanizm przeliczania DDD. Zasady tworzenia grup limitowych dopuszczają grupowanie leków starszych z nowymi, co jest krytykowane przez środowisko innowacyjnego przemysłu farmaceutycznego jako podnoszenie barier w dostępie do innowacji. W opinii przemysłu nie są także w pełni wykorzystywane instrumenty podziału ryzyka. Wartościowe pomysły zastosowania w niektórych schorzeniach tych mechanizmów w zakresie innym, niż porozumienia o charakterze *stricte* finansowym, spotykają się niekiedy z brakiem akceptacji – z powodu trudności monitorowania ich realizacji na poziomie

NFZ lub świadczeniodawcy. Ustawa obniżyła marżę na leki, więc chociaż przyniosło to oszczędności płatnikowi publicznemu, musiało wpłynąć na pogorszenie sytuacji finansowej aptek ogólnodostępnych. W rezultacie apteki niechętnie gromadzą większe zapasy leków, co może niekiedy przekładać się na zmniejszoną dostępność do leków. W opinii przedstawicieli aptek ustawa powinna wprowadzić m.in. możliwość zamiany leku na odpowiednik także o wyższej cenie, o ile pacjent chce do niego dopłacić. Obecnie farmaceuta może bowiem wydać w aptecce odpowiednik leku wyłącznie o cenie niższej. Przy tak wielu różnorodnych skutkach wdrożenia ustawy refundacyjnej, zarówno pozytywnych, jak również niekorzystnych dla poszczególnych interesariuszy systemu opieki zdrowotnej (posiadających nieraz całkowicie odmiennie lub wręcz przeciwstawne punkty widzenia, perspektywy funkcjonowania, korzystania z tego systemu lub prowadzenia działalności gospodarczej itd.), istnieją także opinie, że jest jeszcze zbyt wcześnie, aby wyciągać bardzo dalekosiężne wnioski z funkcjonowania ustawy. Trudno jest bowiem ocenić skutki wdrożenia tego rodzaju przepisu prawnego dla zdrowotności społeczeństwa po upływie niecałych dwóch lat.

Ingerencję ustawy refundacyjnej w relacje pomiędzy polskimi lekarzami a pacjentami można określić jako poważną. Ustawa ujawniła wielość ról lekarza – jako profesjonalisty medycznego leczącego pacjenta, osoby upoważnionej (w nomenklaturze prawnej dotyczącej udzielania świadczeń gwarantowanych w ramach ubezpieczenia zdrowotnego w NFZ), autora dokumentacji medycznej i weryfikatora wielu kategorii wskazań do stosowania leków (klinicznych – sankcjonowanych wiedzą i praktyką medyczną oraz EBM, rejestracyjnych i pozarejestracyjnych, refundacyjnych). Na pewno nałożyła na lekarzy nowe obowiązki i musiała mieć wpływ na dodatkowe obciążenie pracą. W dużej mierze jest to związane z koniecznością weryfikacji różnych kategorii wskazań, niezbędnych do prawidłowego wystawienia recepty refundowanej. Być może okres przejściowy, potrzebny lekarzowi na zapoznanie się lub uzyskanie ogólnego rozeznania w dokumentacji ChPL dotyczącej leków najczęściej przepisywanych przez niego w ramach własnej praktyki (jest to asortyment zawężony często do stosunkowo łatwo policzalnego i ograniczonego zbioru), byłby łatwiejszy do pokonania, gdyby w latach poprzedzających wejście w życie ustawy refundacyjnej URPL nie stwarzał problemów w uzyskaniu dostępu do treści ChPL. Już w erze internetu łatwiej było bowiem pozyskać informacje dotyczące leków zarejestrowanych w Stanach Zjednoczonych przez Food and Drug Administration (FDA) lub centralnie w Unii Europejskiej przez European Medicines Agency (EMA) niż w Polsce przez rodzimy URPL. Jest znamienne, że upublicznienie ChPL nastąpiło nawet nie wraz z wejściem w życie ustawy refundacyjnej, lecz dopiero po pierwszej jej nowelizacji w lutym 2013 r. Pojawiają się więc pytania: Jak można było oczekiwać od lekarzy stosowania się do wskazań rejestracyjnych, skoro nie były one dotąd upubliczniane? Dlaczego funkcjonowanie FDA lub EMA mogło być w tym zakresie bardziej przejrzyste niż URPL i dopiero

pierwsza fala protestów lekarskich oraz problemy w realizacji recept, niemal z dnia na dzień, były w stanie rozwiązać problem powszechnego dostępu do ChPL?

Przykłady z praktyki lekarskiej, przytoczone w analizie porównawczej poszczególnych preparatów panto-prazolu oraz IGKS, wskazują na rozbieżności pomiędzy wskazaniami rejestracyjnymi, refundacyjnymi oraz standardami medycznymi i praktyką kliniczną. Przyczyny tego zjawiska są złożone, a ich pogłębiona analiza przekracza ramy tego artykułu. Należy jednak podkreślić, że obwieszczenie MZ przygotowane na podstawie ustawy refundacyjnej nie powinno normować wskazań klinicznych do stosowania leków, zwłaszcza w sposób nadmierne szczegółowy i rygorystycznie wiążący lekarza w jego decyzjach preskrypcyjnych. Z punktu widzenia lekarza praktyka bardzo pomocne byłoby stworzenie przez publiczne władze zdrowotne w Polsce jednego, spójnego dokumentu źródłowego, na podstawie którego byłoby możliwe sprawne i niebudzące wątpliwości określanie dostępności refundacyjnej konkretnego leku lub preparatu. Aktualny stan rzeczy utrudnia bowiem samoocenę prawidłowości preskrypcji przez lekarzy, podobnie jak ocenę tej preskrypcji w toku kontroli prowadzonych przez uprawnione instytucje (np. NFZ). Zwiększa on także niebezpieczeństwo ponoszenia przez lekarzy konsekwencji finansowych indywidualnych decyzji preskrypcyjnych, które mogą być wprawdzie zasadne od strony klinicznej, a także podejmowane przez lekarza z subiektywnym przeświadczeniem o zastosowaniu właściwej interpretacji przepisów refundacyjnych, lecz mogą się niestety okazać błędne, w sytuacji gdy za jakiś czas zostanie przeprowadzona pogłębiona analiza i interpretacja zastosowania skomplikowanych zasad ordynacji lekarskiej w konkretnym przypadku przez kontrolerów NFZ. Wszelka niespójność kryteriów przepisywania leków utrudnia dokonywanie oceny prawidłowości stosowania ustawy refundacyjnej, wpływa negatywnie na relacje między świadczeniodawcą a NFZ i MZ, a także wywołuje niepokój wśród pacjentów. Zachodzi więc konieczność uporządkowania kryteriów, według których refundowany lek ma być zapisywany przez uprawnionych lekarzy, kryteria te zaś powinny być uaktualniane przy każdorazowej zmianie procedur refundacyjnych. Być może ewentualne przekształcanie istniejącego systemu powinno zmierzać w kierunku całkowitego uwolnienia lekarzy od obowiązku określania kategorii refundacji, oczywiście przy zachowaniu konieczności precyzyjnego określania wskazań klinicznych. Wydaje się również, że w sytuacji gdy wzrosło praktyczne znaczenie ChPL, która wprawdzie przestała być dokumentem ważnym, lecz w którego zakresie mało kto w systemie opieki zdrowotnej miał rozeznanie, treści ChPL dotyczące leków będących zamiennikami (zwłaszcza generycznymi i szczególnie odnośnie do wskazań) powinny być opracowywane w sposób spójny i porównywalny dla tak ważnych odbiorców, jakimi są praktykujący lekarze.

Wnioski

1. Wdrożenie ustawy refundacyjnej przyniosło pożądane zakończenie długo trwającego okresu stagnacji w polskiej polityce cenowo-refundacyjnej w zakresie leków. Wiele zmian wniesionych ustawą okazało się bardzo potrzebnych i korzystnych dla interesariuszy systemu opieki zdrowotnej.
2. Wdrożenie ustawy tak rozlegle reformującej politykę lekową, oprócz skutków pozytywnych i oczekiwanych, przyniosło także skutki niekorzystne, a niekiedy nieprzewidziane, w zakresie zróżnicowanym dla poszczególnych uczestników polityki lekowej. W dużej mierze skutki te były jednak nieuniknione wobec naturalnego współistnienia sprzecznych nieraz i niemożliwych do pogodzenia sfer interesów.
3. Ingerencja ustawy refundacyjnej w relacje pomiędzy lekarzem a pacjentem okazała się rozległa. Była ona związana przede wszystkim z formalizacją preskrypcji lekarskiej, wzmożeniem poczucia odpowiedzialności finansowej lekarzy za własne decyzje w zakresie zlecania leków, protestami lekarskimi nasilonymi w 2012 r. oraz problemami we właściwej interpretacji zróżnicowanych kategorii wskazań do przepisania leku refundowanego. Niestety, pacjenci odczuli wiele negatywnych skutków wdrożenia ustawy, natomiast skutki pozytywne, chociaż ważne z perspektywicznego i systemowego punktu widzenia, często nie były przez nich bezpośrednio odczuwane i uświadamiane.
4. W ciągu najbliższych lat należy się spodziewać kolejnych nowelizacji ustawy refundacyjnej. Wydaje się, że wszyscy interesariusze systemu opieki zdrowotnej powinni wyciągnąć wnioski z doświadczeń płynących z dotychczasowego reformowania polityki lekowej. Potrzebna jest właściwa strategia informacyjna, wyprzedzająca wdrożenie zmian oraz działania przygotowawcze, angażujące nie tylko MZ lub NFZ, lecz także inne instytucje publiczne funkcjonujące w sferze polityki lekowej państwa polskiego.

Poglądy przedstawione w niniejszym artykule należą wyłącznie do Autorów, nie przedstawiają zaś punktu widzenia instytucji, z którymi Autorzy są związani pracą zawodową.

Przypis

¹ Zgodnie z art. 4 ustawy refundacyjnej kwota przekroczenia ma być obliczana w obrębie danej grupy limitowej jako różnica pomiędzy faktyczną kwotą refundacji w roku rozliczeniowym, w danej grupie limitowej, a planowaną kwotą refundacji w tejże grupie limitowej. Ta druga kwota jest iloczynem planowanej kwoty refundacji w tej grupie w roku poprzedzającym i współczynnika wzrostu. Współczynnik ten jest z kolei ilorzem całkowitego budżetu na refundację w roku rozliczeniowym, pomniejszonego o rezerwę na finansowanie terapii lekowych, związaną z ewentualnym wzrostem całkowitego budżetu na refundację leków w ujęciu rok do roku i całkowitego budżetu na refundację w roku poprzedzającym. Odrębne wzory matematyczne określają udział konkretnego podmiotu odpowiedzialnego w kwocie przekroczenia oraz kwotę należnego zwrotu.

Piśmiennictwo

1. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.).
2. Ministerstwo Zdrowia, *Projekt ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, Warszawa 2010; http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/proj_ustawy-ref_09092010.pdf; dostęp: 2.08.2013.
3. Dyrektywa Rady z dnia 21 grudnia 1988 r. dotycząca przejrzystości środków regulujących ustalanie cen na produkty lecznicze przeznaczone do użytku przez człowieka oraz włączenia ich w zakres krajowego systemu ubezpieczeń zdrowotnych (89/105/EWG).
4. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).
5. Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentystry (Dz.U. z 2011 r. Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.).
6. Załącznik nr 1 do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 grudnia 2011 r. w sprawie ogólnych warunków umów na realizację recept oraz ramowego wzoru umowy na realizację recept (Dz.U. Nr 271, poz. 1606 z późn. zm.).
7. Konstytucja Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 2 kwietnia 1997 r. (Dz.U. Nr 78, poz. 483 z późn. zm.).
8. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm.).
9. Kondrat M., Koremba M., Masełbas W., Zieliński W. (red.), *Prawo farmaceutyczne. Komentarz*, Wolters Kluwer, Warszawa 2009.
10. Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2010 r. w sprawie sposobu przedstawienia dokumentacji dołączanej do wniosku o dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (Dz.U. z 2010 r. Nr 82, poz. 538).
11. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych, Wyszukiwarka Charakterystyk Produktów Leczniczych; <http://leki.urpl.gov.pl>; dostęp: 2.08.2013.
12. Rozporządzenia MZ z dnia 8 marca 2012 r. w sprawie recept lekarskich (Dz.U. z 2012 r. Nr 12, poz. 260).
13. Guyatt G., Cairns J., Churchill D., *Evidence based medicine working group. Evidence-based medicine, a new approach to teaching the practice of medicine*. „JAMA” 1992; 268: 2420–2425.
14. Guayatt G.H., Oxman A.D., Kunz R., *Going from evidence to recommendations*. „BMJ” 2008; 336: 1049–1051.
15. Hryniewicz W., Ozorowski T., Radzikowski A. i wsp., *Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego*, Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2010.
16. Naczelna Izba Lekarska, *Sposób postępowania w zakresie ordynacji antybiotyków – korespondencja Prezesa NRL z Departamentem Polityki Lekowej i Farmacji MZ*; <http://www.nil.org.pl/aktualnosci/sposob-postepowania-w-zakresie-ordynacji-antybiotykow-korespondencja-prezesa-nrl-z-departament-polityki-lekowej-i-farmacji-mz>; dostęp: 6.08.2013.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2013*; www.goldcopd.org; dostęp: 2.08.2013.

Wydatki powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce na refundację leków w latach 2004–2012

Christoph Sowada

Zakład Ekonomiki Zdrowia i Zabezpieczenia Społecznego, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Christoph Sowada, Instytut Zdrowia Publicznego, ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków, christoph.sowada@uj.edu.pl

Abstract

Health insurance expenditures on drug refunds in 2004–2012

Drug expenditures in each country account for a large share in total health expenditures. Hence experts, media and societies are becoming very interested in the drug policy in their country, where one of the important components is reimbursement/refund policy. Good governance in the drug sector means not only taking up allocation, redistribution and stabilization tasks that belong to the government, but also taking into consideration differences in interests of different stakeholders on the drug market. If it is disregarded, even ideal theoretical solutions will not work in market reality.

This article presents and comments basic facts on development of universal health insurance expenditures on drug refund in the last 13 years in Poland, especially in 2012 after implementation of the new bill on refund policy. This law led to a dramatic decrease in drug refund cost share in total expenditures of the National Health Fund (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) from 15% in 2011 to 11.2% in 2012. Still the share of drug refund has already had a decreasing tendency in NFZ expenditures starting from 2005.

Available data contradict suspicions that savings on drug refunds in NFZ has led to an increase in patients' health expenditures on prescription drugs. Costs of substitutive full-price drugs (equivalents for refunded ones) bought by Polish patients in 2012 increased only by 650 mln PLN, while NFZ's refund expenditures decreased by almost 2 billion PLN, and patients' copayment in the case of refunded drugs dropped by one billion PLN. However, drug consumption was reduced.

Conducted analysis also showed a systematic, and positive for patients, growth in the share of almost fully refunded drugs – drugs with low fixed copayments (from 49% in 2004 to almost 65% in 2012) and lower 30% patients' copayment in NFZ refunds. Which in fact is in contradiction with the common opinion that NFZ is running a policy of shifting more drug costs on patients. What is concerning are regional discrepancies (between regional – voievodship branches) in refund expenditures per insured person (the difference between the highest and lowest is 49 PLN – 28%).

Key words: drug expenditures, drug policy, reforms, reimbursement

Słowa kluczowe: polityka lekowa, reformy, refundacja, wydatki na leki

Wprowadzenie

Publikowane przez Główny Urząd Statystyczny wyniki Narodowych Rachunków Zdrowia nie pozostawiają żadnych wątpliwości: w 2011 r. 25% całkowitych wydatków na ochronę zdrowia w Polsce pochłonęły wydatki na leki wydawane w tzw. sprzedaży otwartej, tj. poza placówkami stacjonarnej opieki szpitalnej [1]¹. Gdyby dodać do tego wartość leków ordynowanych w szpitalach, wydatki na leki prawdopodobnie stanowiłyby największą pozycję w budżecie sektora ochrony zdrowia. Wprawdzie

w bogatszych krajach, np. Europy Zachodniej, udział leków w wydatkach całkowitych na zdrowie jest nieco niższy – np. w Niemczech sięga niecałych 15,5% (dane za 2011 r.) [2], to jednak wszędzie pochłaniają one dużą część środków przeznaczonych na ochronę zdrowia, polityka lekowa państwa zaś, której ważnym, a być może najważniejszym elementem jest polityka refundacyjna, budzi ogromne zainteresowanie społeczeństwa, nierzadko również ogromne kontrowersje i emocje.

Przeciętny tzw. szary obywatel konfrontowany jest z jednej strony z doniesieniami na temat ogromnych zy-

sków koncernów farmaceutycznych, z drugiej zaś, jako pacjent, musi się uporać nie tylko z często bardzo wysokimi wydatkami na leki, lecz również z problemami ze znalezieniem niektórych zaleconych przez lekarza medykamentów w aptekach. Z kolei publiczni płatnicy (instytucje społecznych ubezpieczeń zdrowotnych, budżet państwa, budżety terytorialne) dzieląc ograniczone środki, jakie otrzymali na finansowe zabezpieczenie świadczeń dla swoich ubezpieczonych/obywateli, przestrzegając obowiązującego prawa, muszą zachować równowagę pomiędzy przychodami i wydatkami. Poza nielicznymi i dopuszczalnymi jedynie w krótkim okresie sytuacjami nierównowagi finansowej układanie budżetu publicznego płatnika, np. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w Polsce, toczy się według reguł gry opisywanej w teorii jako „gra o sumie równej zero” [3]. Przy danych środkach wydanie większej sumy na pozycję A (np. refundację leków) oznacza wydanie mniejszej kwoty na pozycję B (np. świadczenia ambulatoryjne). W rzeczywistości o tym, ile obywatele pacjenci będą musieli wydać na leki, a jaka część kosztów farmakoterapii zostanie zrefundowana ze środków publicznych, decydują ostatecznie osoby odpowiedzialne w państwie za prowadzenie polityki zdrowotnej, której częścią jest polityka lekowa.

Prezentowany artykuł jest poświęcony przedstawieniu i skomentowaniu podstawowych faktów dotyczących rozwoju wydatków powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce na refundację leków wydawanych przez apteki otwarte w ostatnich 13 latach, szczególnie jednak w 2012 r., pierwszym roku obowiązywania nowej ustawy refundacyjnej (Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych). Zrozumienie zachodzących w tym zakresie procesów wymaga jednak umieszczenia przeprowadzanej analizy ilościowej w szerszym kontekście teoretycznym. Należy bowiem zdać sobie sprawę z tego, dlaczego w ogóle pojawia się refundacja leków, dlaczego państwo prowadzi politykę refundacyjną. Przedstawieniu tego szerszego teoretycznego kontekstu poświęcono pierwszą część artykułu². Statystycznego tła dla analizy polskich wydatków na refundację leków dostarcza krótki przegląd danych dotyczących całkowitych wydatków na leki i materiały nietrwałego użytku wydawane pacjentom opieki ambulatoryjnej (druga część artykułu). Analiza rozwoju wydatków powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego na refundację leków, w tym ich struktury względem rodzaju odpłatności oraz różnic regionalnych, zajmuje trzecią część tekstu. Artykuł kończy się dyskusją zaprezentowanych wyników ilościowych, ale również przedstawieniem ograniczeń przeprowadzonej analizy, które z jednej strony zachęcają do podjęcia dalszych badań, z drugiej zaś do zachowania właściwej ostrożności w formułowaniu wniosków, a być może także na ich podstawie ryzykownych i nieprzemysłanych rekomendacji.

1. Polityka refundacyjna państwa – cele i narzędzia jej realizacji

Jak już stwierdzono we wprowadzeniu, wydatki na leki stanowią jedną z najważniejszych pozycji w budżecie nie tylko polskiego sektora ochrony zdrowia. W Polsce gra toczy się o ponad 22 mld zł, z tego ponad jedną trzecią stanowią środki publiczne. Trudno się dziwić, że podział takich pieniędzy budzi emocje. Podział środków publicznych, ale także pośrednio prywatnych, na leki jest kształtowany przez politykę cenową i refundacyjną państwa (zwanej dalej polityką refundacyjną), tj. tę część polityki lekowej, która jest związana z finansowaniem oraz kształtowaniem cen leków w ramach systemu opieki zdrowotnej [4]. Prowadząc politykę refundacyjną, państwo musi z jednej strony we właściwy sposób docenić znaczenie nowoczesnej farmakoterapii w ratowaniu zdrowia i życia swoich obywateli, z drugiej zaś uporać się z wieloma praktycznymi problemami kształtującymi rynkowe i pozarynkowe stosunki państwa i społeczeństwa z przemysłem farmaceutycznym. I to właśnie kompleksowość tych stosunków sprawia, że polityka lekowa państwa należy do najtrudniejszych i najbardziej kontrowersyjnych działów polityki zdrowotnej. Skalę trudności obrazują m.in. niekończące się próby poszukiwania optymalnych, lub przynajmniej funkcjonalnych, rozwiązań podejmowane niezależnie od siebie przez różne kraje. Praktycznie każdy kraj Unii Europejskiej stosuje odmienny katalog narzędzi oddziaływania na podaż leków, szczególnie refundowanych, oraz na popyt na leki. W różnym stopniu i w różnych kombinacjach sięga się po instrumenty w postaci kontroli cen, ich korekty, porozumień w sprawie ceny i ilości leków, porównań cen obowiązujących w Europie, ekonomicznych analiz efektywności, oddziaływania na przepisujących leki lekarzy, budżetów na przepisywane leki, wytycznych w zakresie przepisywania leków, list leków refundowanych, regulacji dotyczących wydawania leków w aptekach, kształtowania sieci dystrybucji leków, regulacji wynagrodzeń aptekarzy, współpłacenia pacjentów [szczegółowo 5 i 6]. Co czyni politykę refundacyjną tak trudną?

W literaturze ekonomicznej przypisuje się państwu z reguły realizację trzech celów: alokacyjnego, dystrybucyjnego i stabilizacyjnego. Cel alokacyjny jest nierozwalnie związany z diagnozowaną na różnych polach zawodnością mechanizmu rynkowego jako podstawowego narzędzia alokacji ograniczonych zasobów w społeczeństwie akceptującym wolność jednostki oraz reguły gospodarki wolnorynkowej [7]. Zawodność rynku wyraża się w braku możliwości osiągnięcia za pomocą mechanizmu rynkowego optymalnej, tj. maksymalizującej sumę korzyści społecznych, alokacji zasobów (zgodnie ze zmodyfikowaną przez kryteria kompensacyjne zasadą optimum Pareta [np. 8]). W odniesieniu do zaopatrzenia ludności w leki dwa rodzaje zawodności rynku przyciągają szczególną uwagę. Są to asymetrie informacyjne oraz rosnące efekty skali.

Wprawdzie nie tylko ochrona zdrowia doświadcza egzystencji głębokich asymetrii informacyjnych zachodzących między oferentami usług i dóbr, ich odbiorcami

i ostatecznymi płatnikami, to jednak specyfika sektora, przede wszystkim jednak specyfika samego zdrowia, które jednocześnie decyduje o dobrobycie jednostki i o losie społeczeństwa³, sprawia, że pojawiające się tutaj asymetrie są traktowane jako znaczące realne zagrożenie dla funkcjonowania społeczeństwa i całego systemu gospodarczego [7]. W przypadku rynku leków mamy na dodatek do czynienia z wielostopniowymi asymetriami. Największą przewagą informacyjną wykazują producenci leków. To oni dysponują najpełniejszymi informacjami na temat skuteczności swoich produktów, ich bezpieczeństwa oraz efektywności ekonomicznej. Niestety, dość często się zdarza, że wykorzystują oni swoją przewagę na niekorzyść społeczeństwa i konkretnych chorych. Na rynku pojawiają się produkty, które należy nazwać pozornymi innowacjami. Nie przynoszą one pacjentom żadnej dodatkowej korzyści, za to ich producenci domagają się wpisania ich na listy refundacyjne publicznego płatnika⁴. Asymetrie informacyjne dominują również w stosunkach lekarza z pacjentem. A to przecież od wyboru lekarza zależy, jaki lek zostanie pacjentowi sprzedany, a zatem który producent uzyska dochody ze sprzedaży. Stąd nieustanne próby wywierania wpływu na lekarzy przez przedstawicieli koncernów farmaceutycznych, często przyjmujące postać korupcji [szczegółowo 9 i 10]. Także płatnik, fundusz ubezpieczeniowy lub budżet, musi się zmierzyć z konsekwencjami występowania asymetrii informacyjnych, ale nie tylko tych wynikających z przewagi wiedzy po stronie dostawcy usług i dóbr medycznych, lecz także egzystujących po stronie pacjentów, którzy rozwijając zachowania typu *moral hazard*, nadużywają świadczeń lub przekazują pozyskane za darmo leki osobom nieuprawnionym do bezpłatnego ich nabycia. Oczywiście asymetrii informacyjnych nie da się całkowicie zlikwidować, gdyż są one naturalnym skutkiem, ale i niezbędnym motorem postępu. Zadaniem państwa prowadzącego politykę refundacyjną jest natomiast ograniczenie tychże asymetrii poprzez gromadzenie jak największej ilości informacji i przekazywanie ich wszystkim zainteresowanym stronom. Obowiązkiem państwa jest również ustanowienie takiego systemu regulacji i sankcji, które zminimalizują ryzyko nadużywania posiadanej przewagi informacyjnej na szkodę innych podmiotów oraz zmaksymalizują prawdopodobieństwo odczucia niekorzystnych sankcji przy wszelkich nadużyciach. W końcu to państwo jest odpowiedzialne za dopuszczenie leków do obrotu oraz dopuszczenie leków do refundacji ze środków publicznych. Potrzebni mu są do tego niezależni i odporni na próby korumpowania eksperci wyposażeni w najnowocześniejsze narzędzia weryfikacji informacji dostarczanych przez producentów leków.

Rosnące efekty skali są nierozłącznie powiązane z występowaniem konstelacji rynkowych nazywanych monopolami naturalnymi. Pojawiają się one, gdy przeciętne koszty wytwarzania danego produktu stale spadają wraz ze wzrostem poziomu produkcji, a minimalna wielkość produkcji pokrywająca koszty całkowite jest na tyle wysoka, zgłaszany popyt zaś na tyle „niewielki”, że może on zostać zaspokojony przy pokryciu kosztów pro-

dukcji tylko jednego producenta, tak jak się to odbywa w przypadku przesyłu energii, wody czy gazu [11]. Likwidacja monopolu naturalnego, o ile w ogóle możliwa, przyniosłaby dla konsumentów jedynie podwyżkę cen. Z kolei pozostawiając wolną rękę monopolistycznym dostawcom dóbr i usług, państwo naraża także swoich obywateli na straty i na zawyżane przez monopolistów ceny. Nie zmienia tego fakt, że w przypadku rynku farmaceutycznego w ogóle nie chodzi o sytuację monopolu naturalnego. Owszem, w sektorze pojawiają się bardzo często monopole, te jednak nie są rezultatem zawodności rynku, lecz skutkiem regulacji państwa obejmującej poszczególnych producentów ochroną patentową [12]. Ochrona patentowa jest potrzebna, gdyż stanowi zasadnicze narzędzie wspierania badań i rozwoju rzeczywistych innowacji. Niestety, zawsze pojawia się też jej negatywny alokacyjny „produkt uboczny” w postaci monopolizacji produktu. Obowiązkiem państwa jest w takim wypadku łagodzenie skutków implementacji przezeń sytuacji monopolistycznych, głównie na drodze regulacji cen. Narzucając konkretne ceny lub ustanawiając tzw. ceny referencyjne, regulując zyski koncernów farmaceutycznych albo też wprowadzając ściśle określone budżety lekowe, państwo stara się ograniczyć obciążenia publicznych płatników wydatkami na leki, czasami również obciążenia pacjentów [szczegółowo 4, 12, 13]. Chroniąc siebie i obywateli przed nadużyciami ze strony monopolistów, państwo musi jednak brać pod uwagę również interes samych producentów leków. W innym wypadku w zglobalizowanym świecie nader restrykcyjna polityka lekowa może doprowadzić do wycofania się konkretnych producentów z konkretnych rynków lub też do rozwoju tzw. eksportu równoległego, w wyniku którego leki pierwotnie przeznaczone na rynek krajowy trafiają do innego kraju (tam, gdzie producenci leków i ich dystrybutorzy otrzymują wyższe ceny). Jak bardzo realne jest to zagrożenie, przekonują się polscy pacjenci potrzebujący niektórych leków, na które polskim negocjatorom udało się uzyskać ceny dużo niższe niż obowiązujące za naszymi granicami.

Dystrybucyjne zadania państwa w społeczeństwie otwartym i korzystającym z dobrodziejstw gospodarki rynkowej odnoszą się w rzeczywistości do wielowymiarowego celu sprawiedliwości społecznej. Sprawiedliwość społeczna wymaga m.in. zagwarantowania każdemu człowiekowi dostępu do podstawowych ratujących jego zdrowie i życie świadczeń medycznych, niezależnie od jego indywidualnej pozycji społecznej oraz indywidualnej zdolności finansowej [szczegółowo 7 i tam podana literatura]. Cel ten państwo realizuje także poprzez refundację kosztów farmakoterapii przez publicznego płatnika. Definiując swoją politykę lekową, państwo musi określić, jakie leki, w jakich sytuacjach i dla jakich grup społecznych będzie refundować (ustalenie list refundacyjnych), a także jaką część ich kosztów przejmie, a jaką pozostawi w zakresie odpowiedzialności finansowej pacjentów. Ale państwo musi brać pod uwagę nie tylko wymagania stawiane przed rozwiązaniami sprawiedliwymi, lecz również niedoskonałości natury ludzkiej i warunki funkcjonowania gospodarki rynkowej. Ich zlekceważenie

powoduje bowiem, że formalnie najbardziej sprawiedliwe rozwiązania przeistaczają się w narzędzia tworzenia niesprawiedliwości i promowania nadużyć.

Wreszcie trzeci cel, stabilizacyjny. Interpretowany szerzej⁵ cel stabilizacyjny wyznacza obowiązki państwa w odniesieniu do stabilizacji systemu społeczno-ekonomicznego, zapewnienia dla niego wystarczającej akceptacji społecznej także poprzez prowadzenie odpowiedzialnej polityki. Odpowiedzialna polityka oznacza politykę opartą na stabilnych fundamentach finansowych. F. Breyer, P. Zweifel i M. Kifmann nie mają żadnych wątpliwości, że głównym wyznacznikiem prowadzonej przez państwo regulacji cenowej jest konieczność lub chęć ograniczenia publicznych wydatków na leki i stabilizacja w ten sposób publicznych budżetów na ochronę zdrowia [12]. Wniosek ten można rozszerzyć na całą politykę refundacyjną z ustanowieniem udziału pacjenta w kosztach leków włącznie. Celem stabilizacji finansowej nie wolno natomiast utożsamiać z głoszonym głównie przez tabloidy hasłem „oszczędzania na pacjencie”. Jak już powiedziano wyżej, układanie publicznych budżetów w ochronie zdrowia przypomina grę o sumie równej zero. Więcej pieniędzy na leki oznacza mniej na jakies inne świadczenia zdrowotne. Przekroczenie w ramach finansów publicznych granicy sektorów nie zmienia charakteru gry; więcej pieniędzy na leki, a zatem na zdrowie, oznacza mniej pieniędzy na inne zadania publiczne. A jeśli i tę granicę przełamiemy, więcej publicznych pieniędzy na leki może oznaczać mniej pieniędzy na prywatną konsumpcję. Przy prowadzeniu polityki refundacyjnej nie chodzi zatem, a przynajmniej nie powinno chodzić, o proste ograniczenie wydatków publicznych, lecz o optymalizację alokacji ograniczonych zasobów w kontekście całego społeczeństwa i gospodarki. Ale odpowiedzialna polityka to także polityka wzmacniająca w społeczeństwie akceptację dla przyjętego modelu organizacji stosunków społeczno-ekonomicznych, polityka chroniąca kraj przed wybuchami niezadowolenia grup zagrożonych socjalną ekskluzją [7]. Realizując politykę refundacyjną lub – szerzej – politykę lekową, państwo musi doprowadzić do stabilnego kompromisu uwzględniającego interesy wszystkich podmiotów i wszystkich grup społecznych, począwszy od tych najsłabszych

obywateli niedysponujących dochodami własnymi wystarczającymi na zapewnienie sobie adekwatnego do potrzeb dostępu do świadczeń medycznych (w tym leków), poprzez obywateli zobowiązanych z racji swojej lepszej sytuacji dochodowej do solidarnego wsparcia biedniejszych i bardziej schorowanych współmieszkańców, świadczeniodawców (w szczególności lekarzy przepisujących leki i aptekarzy), aż po przemysł farmaceutyczny.

2. Wydatki na leki i materiały nietrwałego użytku dla pacjentów ambulatoryjnych według Narodowych Rachunków Zdrowia

Najbardziej wiarygodnych danych na temat wysokości wydatków na zdrowie dostarczają Narodowe Rachunki Zdrowia (NRZ), oparte na metodologii zaproponowanej przez OECD, a następnie przejętej przez EUROSTAT. Zorganizowane wokół trójosiowego systemu, kwalifikującego wydatki zdrowotne według źródeł finansowania, dostawców dóbr i usług oraz funkcji ochrony zdrowia, NRZ pozwalają na identyfikację nie tylko poziomu wydatków, ale również kierunków ich przepływu. Wysokość wydatków na leki i materiały nietrwałego użytku wydawane pacjentom opieki ambulatoryjnej zostały ujęte w funkcjonalnej kategorii HC 5.1⁶. Aktualnie dysponujemy szczegółowymi danymi na ich temat do 2010 r.

W ujęciu nominalnym wydatki na leki i materiały nietrwałego użytku dla pacjentów ambulatoryjnych wzrosły dwukrotnie z 10 mld zł w 1999 do 22,4 mld w 2010 r. Dane zebrane w **Tabeli I** pokazują także, że po drastycznym wzroście kategorii HC 5.1, mierzonym jej udziałem w całkowitych wydatkach na indywidualną opiekę zdrowotną do ponad 32% w 2004 r. nastąpił zwrot, za sprawą zaostżenia polityki refundacyjnej NFZ zainicjowanego przez ówczesnego ministra zdrowia Mariusza Łapińskiego, ale również wskutek szybkiego wzrostu wydatków całkowitych na ochronę zdrowia. Lata 2008–2010 przyniosły względną stabilizację – udział wydatków na leki i materiały nietrwałego użytku realizowanych poza opieką stacjonarną, w ogóle wydatków na indywidualną opiekę zdrowotną, ustabilizował się na poziomie około 25%, w ogóle zaś wydatków na ochronę zdrowia wynosił

	1999	2002	2004	2006	2008	2010
Wydatki na indywidualną opiekę zdrowotną w mln zł	36 624	46 460	52 400	59 624	80 058	88 965
Razem wydatki bieżące na ochronę zdrowia mln zł	39 832	49 279	54 758	62 057	83 393	92 134
Ogółem wydatki na ochronę zdrowia mln zł	41 366	51 237	57 358	65 731	89 270	98 845
Leki i materiały nietrwałego użytku w mln zł	10 086	14 542	16 975	17 884	20 168	22 407
% z ogółu wydatków na indywidualną opiekę zdrowotną	27,5	31,3	32,4	30,0	25,2	25,2
% z ogółu wydatków bieżących na ochronę zdrowia	25,3	29,5	31,0	28,8	24,2	24,3
% z ogółu wydatków na ochronę zdrowia	24,4	28,4	29,6	27,2	22,6	22,7

Tabela I. Wydatki na leki i materiały nietrwałego użytku dla pacjentów ambulatoryjnych w latach 1999–2010.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Głównego Urzędu Statystycznego (Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2005 r., Warszawa 2006; Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2007 r., Warszawa 2008; Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 r., Warszawa 2010; Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r., Warszawa 2012 [14–17]).

niewo ponad 22,5%. Z notatki informacyjnej GUS dotyczącej NRZ za 2011 r. [1] wynika, że również w 2011 r. nie doszło w tym względzie do jakiegóż znaczącej zmiany⁷.

Strukturę źródeł finansowania leków i materiałów nietrwałego użytku obrazują dane zebrane w **Tabeli II**. Nie sposób nie zauważyć, że zasadniczy ciężar spoczywa bezpośrednio na samych pacjentach, chociaż udział wydatków gospodarstw domowych w kategorii HC 5.1 zmniejszył się w 2010 w porównaniu z 1999 r. o prawie cztery punkty procentowe (odpowiednio 59,4 i 63,3%). Jednocześnie z 34,9 do 38,1% wzrósł udział funduszy zabezpieczenia społecznego, do 2003 r. kasy chorych, a następnie NFZ.

3. Wydatki na refundację leków w powszechnym ubezpieczeniu zdrowotnym w latach 1999–2012

3.1. Wydatki całkowite na refundację leków

Choć udział powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w finansowaniu leków i materiałów nietrwałego użytku sprzedawanych polskim pacjentom ambulatoryjnej opieki zdrowotnej jest mniejszościowy, dla NFZ, a wcześniej kas chorych, wydatki refundacyjne stanowią spore obciążenie, co pokazują dane zebrane w **Tabeli III**. Po okresie trwającego do 2004 r. wzrostu udziału refundacji leków w wydatkach kas chorych, a następnie NFZ, kiedy to już co piąta złotówka (20,1%) przeznaczona na opiekę zdrowotną była kierowana do aptek, w wyniku reformy wpro-

wadzonej przez Mariusza Łapińskiego nastąpiło wyraźne odwrócenie trendu. W kolejnych latach udział ten obniżył się najpierw do 19,2% w 2005, a następnie aż do 14,8% w 2011 r. Wdrożenie ustawy refundacyjnej w 2012 r. spowodowało dalszy, wręcz dramatyczny spadek tego udziału do 11,2%⁸. W ciągu zaledwie 8 lat (2004–2012) udział wydatków na refundację leków w wydatkach całkowitych NFZ na świadczenia opieki zdrowotnej zmniejszył się prawie o połowę. Beneficjentem takiego rozwoju sytuacji jest w pierwszej linii szpitalna opieka stacjonarna, której udział w budżecie NFZ wzrósł z 43,4% w 2004 oraz 46,1% w 2011 do 48% w 2012 r. Ale również ambulatoryjna opieka specjalistyczna zwiększyła swój udział z 6,7% w 2004 do 7,4% w 2011 oraz 8,2% w 2012 r. Podobnie podstawowa opieka zdrowotna (wzrost z 11,5% w 2004 do 12,3% w 2012 r.), choć w jej przypadku najwyższą wartość (14%) odnotowano w 2009 r.

Nominalnie w latach 1999–2011 wydatki powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego na refundację leków wzrosły dwa i pół razy. Jednak zdiagnozowane tapnięcie tychże wydatków w 2012 r. powoduje, że nominalna stopa wzrostu w okresie 1999–2012 wynosi jedynie 95%. Drastyczna redukcja wydatków NFZ na refundację leków w 2012 r. powoduje również, że realna stopa wzrostu wydatków na refundację leków w okresie 1999–2012 maleje do niecałych 16%, podczas gdy w okresie 1999–2011 zanotowano jeszcze wzrost realny na poziomie ponad 53% (**Tabela IV**).

Rok		Ogółem	Płatnicy									
			HF.1	HF.1.1	HF.1.2	HF.2	HF.2.1–HF.2.2	HF.2.3	HF.2.4	HF.2.5	HF.2.6	
			Instytucje rządowe i samorządowe	Instytucje rządowe i samorządowe z wyłączeniem funduszy zabezpieczenia społecznego	Fundusze zabezpieczenia społecznego	Sektor prywatny	Prywatne ubezpieczenia	Wydatki gospodarstw domowych	Instytucje niekomercyjne	Przedsiębiorstwa	Zagranica	
1999	w mln zł	10086	3531	7,3	3523	6556	–	6387	168	–	–	
	udział w %	100	35,0	0,1	34,9	65,0	–	63,3	1,7	–	–	
2002	w mln zł	14542	5577	85	5493	8965	64	8774	156	–	–	
	udział w %	100	38,4	0,6	37,8	61,6	0,4	60,1	1,1	–	–	
2004	w mln zł	16975	6196	849	6111	10779	67,9	10541	169	–	–	
	udział w %	100	36,5	0,5	36,0	63,5	0,4	62,1	1,0	–	–	
2006	w mln zł	17884	6904	206	6698	10980	74	10849	57	–	–	
	udział w %	100	38,6	1,2	37,5	61,4	0,4	60,7	0,3	–	–	
2008	w mln zł	20168	7722	349	7372	12447	97	12299	50	–	–	
	udział w %	100	38,3	1,7	36,6	61,7	0,5	61,0	0,2	–	–	
2010	w mln zł	22407	8970	414	8556	13737	114	13315	8	–	–	
	udział w %	100	40,0	1,9	38,1	60,0	0,5	59,4	0,1	–	–	

Tabela II. Wydatki na leki i materiały nietrwałego użytku w latach 1999–2010 według źródeł finansowania.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Głównego Urzędu Statystycznego (Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2005 r., Warszawa 2006; Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2007 r., Warszawa 2008; Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 r., Warszawa 2010; Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r., Warszawa 2012 [14–17]).

Rodzaj świadczeń		1999	2000	2002	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012
POZ	mln zł	3354,4	3136,2	3506,4	3507,6	3619,3	4674,6	5833,9	7386,0	7248,8	7334,7	7554,5
	%	15,6	13,6	12,7	11,5	11,0	11,3	12,2	14,0	12,5	12,3	12,3
Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	mln zł	1753,0	1662,6	1966,7	2032,9	2341,6	3141,9	3940,4	4195,0	4122,0	4437,2	5046,4
	%	8,2	7,4	7,1	6,7	7,1	7,6	8,2	8,0	7,1	7,4	8,2
Lecznictwo szpitalne*	mln zł	10854,0	10767,5	12191,2	13241,2	14569,4	18623,1	20809,7	21702,1	26905,7	27552,1	29437,1
	%	50,5	46,8	44,1	43,4	44,1	45,2	43,5	41,3	46,5	46,1	48,0
Opieka psychiatryczna i leczenie uzależnień	mln zł			776,8	1026,3	1081,2	1362,6	1677,9	1912,6	1932,7	2015,2	2158,6
	%			2,8	3,4	3,3	3,3	3,5	3,6	3,3	3,4	3,5
Rehabilitacja lecznicza	mln zł	95,1	95,4	446,6	814,6	914,7	1255	1561,3	1750,8	1734,2	1829,8	1997,1
	%	0,4	0,4	1,6	2,7	2,8	3,0	3,3	3,3	3,0	3,1	3,3
Opieka długoterminowa**	mln zł	94,9	171,1	405,5	466,8	515,9	702,3	912,0	1019,7	1149,2	1241,7	1352,2
	%	0,4	0,7	1,5	1,5	1,6	1,7	1,9	1,9	2,0	2,1	2,2
Leczenie stomatologiczne	mln zł	(w POZ)	826,5	1041,5	909,1	951,7	1255,1	1738,8	1847,4	1684,7	1710,3	1771,4
	%		3,6	3,8	3,0	2,9	3,0	3,6	3,5	2,9	2,9	2,9
Lecznictwo uzdrowiskowe	mln zł	312,6	319,3	378,1	324,2	340,4	375,3	475,4	636,5	536,6	561,1	584,1
	%	1,5	1,4	1,4	1,1	1,0	0,9	1,0	1,2	0,9	0,9	1,0
Pomoc doraźna i transport sanitarny***	mln zł	844,1	830,3	938,4	881,7	932,6	1170,3	1499,3	1756,5	1761,5	1794,7	1867,4
	%	3,9	3,6	3,4	2,9	2,8	2,8	3,1	3,3	3,0	3,0	3,0
Profilaktyka	mln zł			206,7	0	53,4	162,3	94,9	127,0	153,8	170,8	175,8
	%			0,7	0,0	0,2	0,4	0,2	0,2	0,3	0,3	0,3
Świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie	mln zł				771,7	872,0	1085,5	1156,0	1261,2	1358,6	1463,9	1564,2
	%				2,5	2,6	2,6	2,4	2,4	2,3	2,4	2,6
Zaopatrzenie w sprzęt ortopedyczny, środki pomocnicze i lecznicze środki techniczne	mln zł	177,0	240,5	340,4	386,4	452,0	540,3	577,0	587,5	589,9	623,8	668,2
	%	0,8	1,1	1,2	1,3	1,4	1,3	1,2	1,1	1,0	1,0	1,1
Refundacja leków	mln zł	3523,3	4506,6	5465,4	6118,4	6323,3	6727,3	7367,0	8236,1	8545,5	8831,9	6863,1
	%	16,4	19,6	19,8	20,1	19,2	16,3	15,4	15,7	14,8	14,8	11,2
Koszty świadczeń udzielonych za granicą	mln zł				6,2	36,2	150,9	154,6	175,8	179,9	240,2	277,7
	%				0,0	0,1	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,5
Wysokospecjalistyczne świadczenia diagnostyczne i lecznicze	mln zł		270,3									
	%		1,2									
Razem	mln zł	21008,4	22556,0	27663,7	30487,1	33003,7	41226,5	47798,2	52594,2	57903,1	59807,4	61317,8
	%	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

Tabela III. Wydatki kas chorych/NFZ na świadczenia zdrowotne w latach 1999–2012.

* wraz z wydatkami na programy terapeutyczne i chemioterapie

** świadczenia pielęgnacyjne i opiekuńcze w ramach opieki długoterminowej wraz ze świadczeniami opieki paliatywnej i hospicyjnej

*** wraz z ratownictwem medycznym (refundowanym ze środków budżetowych)

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych sprawozdawczych kas chorych oraz Narodowego Funduszu Zdrowia (Raport NFZ za 2004 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2005 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2006 r., Warszawa 2007; Raport NFZ za 2007 r., Warszawa 2008; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r., Warszawa 2009; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r., Warszawa 2010; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r., Warszawa 2011; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., Warszawa 2012; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., Warszawa 2013 [18–26]).

W tym miejscu należy jednak przestrzec przed, być może, nieostrożną interpretacją zmian we wskaźnikach wydatków realnych. Do ich obliczenia posłużono się wskaźnikami zmian cen z działu zdrowie, które opisują średnią zmianę poziomu cen wszystkich usług i dóbr dostarczanych przez ochronę zdrowia. Tymczasem ceny poszczególnych dóbr i usług mogą się różnie rozwijać. I tak np. podany przez GUS wskaźnik cen z działu zdrowie dla 2012 r. wynosi 1,032, co oznacza, że w stosunku do 2011 w 2012 r. doszło do średniego wzrostu cen usług i dóbr medycznych o 3,2%. Tymczasem w podsumowaniu sytuacji na rynku aptecznym w 2012 r., opublikowanym w czasopiśmie „Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia” (OSOZ) [27], wskazano na prawie dwuprocentowy spadek średniej ceny opakowania sprzedawanych leków refundowanych z 27,55 zł w 2011 do 27,03 zł w 2012 r. Także w pozostałych latach badanego okresu wzrost cen leków refundowanych był niższy niż wskaźnik zmian cen z działu zdrowie. Należy zatem przyjąć, że realna stopa wzrostu wydatków powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego na leki refundowane jest jednak wyższa od obliczonej w **Tabeli IV**.

Porównując dane NFZ z szacunkami obrotów aptecznych OSOZ [27], można, zachowując w pamięci różnice metodologiczne obu rachunków, pokusić się o wstępną odpowiedź na pytanie, czy redukcja wydatków NFZ na refundację leków wymusiła wzrost wydatków prywatnych na leki na receptę. NFZ zredukował swoje wydatki na refundację leków w 2012 w stosunku do 2011 r. o 1,96 mld zł. OSOZ wskazuje natomiast na spadek obrotów aptecznych przy receptach refundowanych o 2,86 mld zł, gdyż również sami pacjenci zmniejszyli swoje wydatki na leki refundowane o 900 mln zł. O ile ten wynik nie zaskakuje, to zaskoczeniem jest rozwój sytuacji w zakresie pełnopłatnych dla pacjentów leków wydawanych na receptę. Wydawać by się mogło, że spadkowi sprzedaży leków refundowanych powinien towarzyszyć duży, kompensujący ograniczenie konsumpcji

leków refundowanych, wzrost sprzedaży leków pełnopłatnych wydawanych na receptę. Tymczasem wartość obrotów lekami pełnopłatnymi w 2012 r. wzrosła jedynie o 657 mln zł (z 5,225 mld zł w 2011 r. do 5,882 mld zł). Wzrost ten jest mniejszy nawet od redukcji wydatków bezpośrednich pacjentów na leki refundowane, a tym bardziej od redukcji całkowitych wydatków na ten rodzaj leków. W sumie zatem pacjenci polscy zapłacili w 2012 r. za leki przepisane na receptę o około 250 mln zł mniej niż rok wcześniej.

3.2. Struktura wydatków refundacyjnych

Polskie prawo przewiduje cztery rodzaje odpłatności przy lekach refundowanych. W przypadku części leków pacjenci przejmują 50 lub 30% limitu finansowania (tzw. ceny limitowej) oraz ewentualną różnicę między ceną apteczną konkretnego preparatu a tym limitem. Za część wnoszą opłatę ryczałtową, ustaloną corocznie na poziomie nie wyższym niż 0,5% minimalnego wynagrodzenia (obecnie 3,2 zł za opakowanie, także przy uwzględnieniu limitów finansowania). Niektóre zaś leki dla osób ubezpieczonych, a dodatkowo określone leki dla wybranych grup społecznych, przede wszystkim inwalidów wojennych i wojskowych oraz honorowych dawców krwi, przekazywane są bezpłatnie, a pełną refundację przejmuje NFZ. Strukturę wydatków na refundację leków według rodzaju odpłatności przedstawiono w **Tabeli V** i na **Wykresie 1**.

Na szczególną uwagę zasługuje znaczący wzrost udziału leków z odpłatnością ryczałtową w całkowitych kosztach refundacji z niecałych 50% w roku 2004 do prawie 65% w roku 2012. Wzrósł również udział leków, do których NFZ dopłaca 70% ceny limitowej, z 18,1% w roku 2004 do prawie 21% w roku 2012, aczkolwiek ten wynik w całości idzie na konto zmian, do jakich doszło w roku 2012. Systematycznemu obniżeniu ulega natomiast udział leków wydawanych pacjentom za 50-pro-

	1999	2000	2002	2004	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012
mln zł	3523,3	4506,6	5465,4	6118,4	6323,3	6727,3	7367,0	8236,1	8545,5	8831,9	6863,1
Udział w wydatkach całkowitych	16,4	19,6	19,1	20,1	19,2	16,8	14,9	15,1	14,3	14,4	10,9
Stopa wzrostu 1999 = 100		127,91	155,12	173,66	179,47	190,94	209,09	233,76	242,54	250,67	194,79
Stopa wzrostu w cenach stałych 1999 = 100*		113,60	121,01	129,70	130,65	134,39	142,33	154,18	155,47	153,76	115,78

Tabela IV. Wydatki kas chorych/NFZ na refundację leków w latach 1999–2012.

* Do policzenia wzrostu wydatków realnych zastosowano wskaźnik cen z działu zdrowie.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (Raport NFZ za 2004 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2005 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2006 r., Warszawa 2007; Raport NFZ za 2007 r., Warszawa 2008; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r., Warszawa 2009; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r., Warszawa 2010; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r., Warszawa 2011; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., Warszawa 2012; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., Warszawa 2013 [18–26]) oraz danych GUS o wskaźnikach cen.

centową odpłatnością (spadek z 17,7% w roku 2004 do 8,3% w roku 2012) oraz wydawanych bezpłatnie, z ponad 15% w roku 2004 do nieco ponad 6% w roku 2012. Ograniczenie wydatków na leki wydawane pacjentom bezpłatnie jest spowodowane przede wszystkim przez ograniczenie wydatków refundacyjnych dla inwalidów wojennych, w latach 2004–2011 o 209 mln zł (spadek o 43%, **Tabela VI**), a to jest uzasadnione dość szybkim tempem wymierania tej grupy społecznej. Natomiast zmniejszeniem się liczby inwalidów wojennych nie da się już wyjaśnić drastycznego spadku kosztów refundacji leków wydawanych pacjentom bezpłatnie rzędu 315 mln zł, do jakiego doszło w roku 2012 (w porównaniu z rokiem 2011 spadek o 43%).

Pomimo przeprowadzonej 10 lat temu wraz z utworzeniem NFZ centralizacji powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego w Polsce nadal obserwujemy znaczące

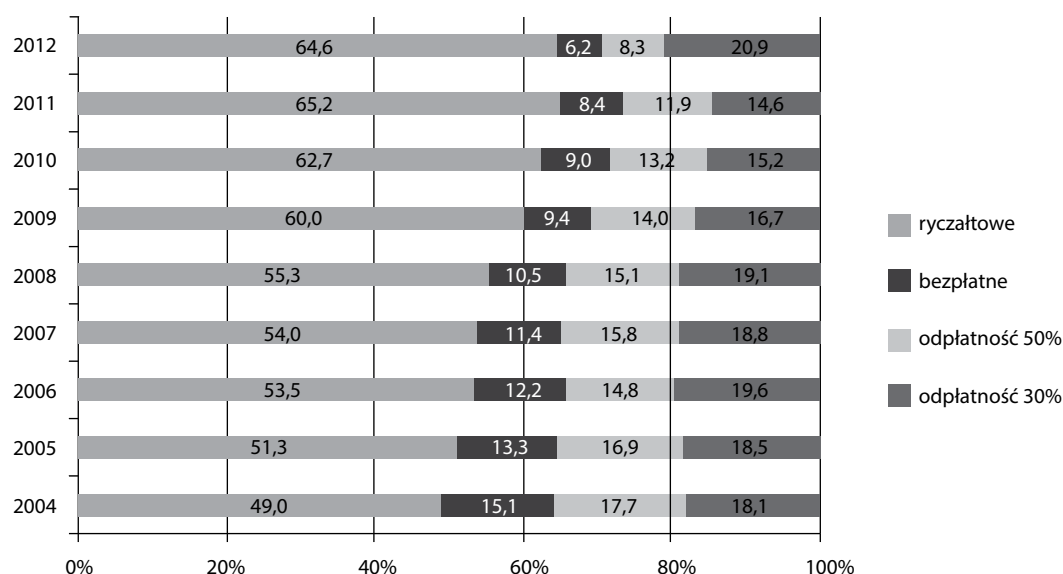
różnice regionalne (między oddziałami wojewódzkimi) zarówno w poziomie wyposażenia w środki finansowe, determinującego dostępność świadczeń, także leków, jak i w odniesieniu do polityki kontraktowania poszczególnych rodzajów świadczeń. Porównanie wydatków refundacyjnych poszczególnych oddziałów wojewódzkich w przeliczeniu na jednego ubezpieczonego (**Tabela VII**) pozwala na sformułowanie kilku istotnych w tym względzie wniosków.

Udział poszczególnych oddziałów wojewódzkich NFZ w całkowitych wydatkach na refundację leków w większości oddziałów pokrywa się odsetkiem ubezpieczonych mieszkańców kraju. Większe różnice (powyżej 0,3 punktu procentowego) są widoczne jedynie w przypadku trzech oddziałów; oddział wielkopolski ubezpiecza 8,76% wszystkich ubezpieczonych, jego udział w całkowitych kosztach refundacji leków wynosi

Rodzaj odpłatności	Rok	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ryczałt	mln zł	3000	3167	3562	3625	4067	4944	5347	5749	4434
	dynamika rok poprzedni = 1		1,06	1,12	1,02	1,12	1,22	1,08	1,08	0,779
	dynamika rok 2004 = 1		1,06	1,19	1,21	1,36	1,65	1,78	1,92	1,48
	udział w %	49,04	51,25	53,49	53,96	55,35	60,00	62,68	65,15	64,57
Bezpłatnie	mln zł	925	823	810	767	774	771	766	738	423
	dynamika rok poprzedni = 1		0,89	0,98	0,95	1,01	1,00	0,99	0,96	0,575
	dynamika rok 2004 = 1		0,89	0,88	0,83	0,84	0,83	0,83	0,80	0,46
	udział w %	15,12	13,32	12,16	11,42	10,53	9,36	8,98	8,36	6,16
50%	mln zł	1085	1047	983	1061	1106	1153	1122	1051	571
	dynamika rok poprzedni = 1		0,96	0,94	1,08	1,04	1,04	0,97	0,94	0,548
	dynamika rok 2004 = 1		0,96	0,91	0,98	1,02	1,06	1,03	0,97	0,53
	udział w %	17,73	16,94	14,76	15,79	15,05	13,99	13,15	11,91	8,32
30%	mln zł	1108	1142	1304	1265	1401	1372	1295	1286	1438
	dynamika rok poprzedni = 1		1,03	1,14	0,97	1,11	0,98	0,94	0,99	1,12
	dynamika rok 2004 = 1		1,03	1,18	1,14	1,26	1,24	1,17	1,16	1,30
	udział w %	18,11	18,48	19,58	18,83	19,07	16,65	15,18	14,57	20,95
Razem	mln zł	6118	6179	6659	6718	7348	8240	8530	8823	6867
	dynamika rok poprzedni = 1		1,01	1,08	1,01	1,09	1,12	1,04	1,03	0,78
	dynamika rok 2004 = 1		1,01	1,09	1,10	1,20	1,35	1,39	1,44	1,12
	udział w %	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Tabela V. Wydatki NFZ na refundację leków w latach 2004–2012 według rodzaju odpłatności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia, (Raport NFZ za 2004 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2005 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2006 r., Warszawa 2007; Raport NFZ za 2007 r., Warszawa 2008; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r., Warszawa 2009; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r., Warszawa 2010; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r., Warszawa 2011; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., Warszawa 2012; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., Warszawa 2013 [18–26]).



Wykres 1. Struktura wydatków NFZ na leki refundowane według rodzaju odpłatności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Tabeli V.

	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
mln zł	487	379	349	324	320	311	297	278	b.d.

Tabela VI. Wydatki NFZ na refundację leków dla inwalidów wojennych w latach 2004–2012.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (Raport NFZ za 2004 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2005 r., Warszawa 2006; Raport NFZ za 2006 r., Warszawa 2007; Raport NFZ za 2007 r., Warszawa 2008; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r., Warszawa 2009; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r., Warszawa 2010; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r., Warszawa 2011; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r., Warszawa 2012; Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., Warszawa 2013 [18–26]).

natomiast 9,06%. Dla oddziału mazowieckiego udziały te wynoszą odpowiednio 14,8% oraz 14,02%, a podkarpackiego 5,17% oraz 5,47%. Choć różnice te wydają się niewielkie, w rzeczywistości oznaczają bardzo duże zróżnicowanie wydatków w przeliczeniu na ubezpieczonego⁹. O ile w przeliczeniu na ubezpieczonego oddział podkarpacki wydał na refundację leków nieco ponad 175 zł, to oddziały mazowiecki i śląski już 215 zł (o 22% więcej), a łódzki i pomorski ponad 224 zł (28% więcej), przy średniej krajowej 208 zł. Znacznie poniżej średniej krajowej kształtują się natomiast wydatki oddziałów: lubuskiego (188,5 zł), warmińsko-mazurskiego (190,2 zł) oraz podlaskiego (184,7 zł). Oczywiście zdiagnozowane różnice przede wszystkim można uznać za rezultat dużego zróżnicowania w wyposażeniu poszczególnych oddziałów w środki finansowe. Z jednej strony mamy oddziały tradycyjnie słabo finansowane, takie jak oddział podkarpacki, opolski czy lubuski, z drugiej zaś oddziały bezwzględnie uprzywilejowane, w tym w szczególności mazowiecki. Ostatni z wymienionych, ubezpieczając 14,02% wszystkich ubezpieczonych, dysponował w 2012 r. 14,8% budżetu NFZ. Oddział podkarpacki ubezpiecza 5,47% wszystkich ubezpieczonych w NFZ,

ale dysponuje jedynie 5,17% budżetu NFZ. Ale także polityka kontraktowania świadczeń z zakresu leczenia ambulatoryjnego (w ramach którego przepisywana jest większość recept na leki refundowane) w poszczególnych oddziałach jest zróżnicowana. Wprawdzie refundacja leków aptekom odbywa się bez kontraktowania typowego dla świadczeń ambulatoryjnych, lecz poziom wydatków na leki refundowane zależy od liczby i rodzaju zaleconych przez świadczeniodawców kontraktowanych przez oddziały NFZ.

Dyskusja

Refundacja leków to druga (w 2012 r. wyjątkowo trzecia), co do wysokości, po leczeniu szpitalnym pozycja w budżecie Narodowego Funduszu Zdrowia, a wcześniej również w budżetach kas chorych. Do 2011 r. średnio 15–20% środków pozostających w ich dyspozycji przeznaczano właśnie na refundację kosztów leków wydawanych ubezpieczonym pacjentom w aptekach otwartych. Poziom tych wydatków, szczególnie jednak ich, jak się wydaje, niewspółmierność do potrzeb, od lat jest przedmiotem debaty politycznej, krytycznych ana-

Oddział	Udział w kosztach refundacji leków (w %)	Odsetek ubezpieczonych (w %)	Wydatki na refundację leków na jednego ubezpieczonego (w zł)
Dolnośląski	7,38	7,62	215,9
Kujawsko-pomorski	5,44	5,45	214,7
Lubelski	5,77	5,60	195,4
Lubuski	2,58	2,60	188,5
Łódzki	6,74	6,76	224,2
Małopolski	8,58	8,35	210,2
Mazowiecki	14,02	14,80	215,1
Opolski	2,45	2,52	203,2
Podkarpacki	5,47	5,17	175,4
Podlaski	3,07	3,07	184,7
Pomorski	5,82	5,77	224,9
Śląski	12,26	12,16	215,3
Świętokrzyski	3,36	3,32	194,9
Warmińsko-mazurski	3,68	3,57	190,2
Wielkopolski	9,06	8,76	210,8
Zachodniopomorski	4,32	4,47	220,2
Razem	100,00	100,00	207,9

Tabela VII. Wydatki oddziałów wojewódzkich NFZ na refundację leków w 2012 r.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia (Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r., Warszawa 2013 [26]).

liz naukowych oraz dyskusji toczonyj w mass mediach. Wysokim wydatkom refundacyjnym towarzyszą bowiem bardzo wysokie, jak na Europę, dopłaty pacjentów do leków refundowanych. Dyskusja ta zaostrzyła się w ostatnim okresie za sprawą ustawy refundacyjnej wdrożonej z początkiem 2012 r. Jednym z jej pierwszych skutków było bowiem drastyczne ograniczenie wydatków na refundację leków o 23% w porównaniu z 2011 r. Wynik ten zaskoczył chyba również sam NFZ, który w planie finansowym na 2012 r. założył w sumie wydatki wyższe o 1,3 mld zł (o 19%). Wydaje się, że tak drastyczne zredukowanie wydatków refundacyjnych nie było ani intencją NFZ, ani też intencją ustawodawcy, który w art. 3 pkt 1 ustawy refundacyjnej zapisał: „Całkowity budżet na refundację wynosi nie więcej niż 17% sumy środków publicznych przeznaczonych na finansowanie świadczeń gwarantowanych w planie finansowym Funduszu”. Nie uchroniło to jednak NFZ przed zmasowaną krytyką polskich mass mediów, które oskarżyły fundusz o „oszczędzanie na polskich pacjentach” i narażanie ich na utratę zdrowia lub nawet życia. Wszyscy pamiętamy również konflikt NFZ i rządu ze środowiskami lekarskimi i aptekarskimi, które się nie zgadzały na sposób wdrożenia nowych regulacji i obciążenie ich dodatkowymi obowiązkami administracyjnymi. O ile konflikt ten został w międzyczasie w dużej części zażegnany, to oskarżenia o „oszczędzanie na pacjencie” pozostały. Czy jednak są one uzasadnione?

Oczywiście, redukcji wydatków refundacyjnych NFZ towarzyszy, niezależnie od obniżki cen, bardzo duży spadek konsumpcji tych leków. A zatem polskim pacjentom

rzeczywiście dostarczono mniej leków. Fakt ten nie dowodzi jednak, że NFZ „zaoszczędził na polskim pacjencie”. O oszczędzaniu można by mówić, gdyby niewydane na refundację leków środki NFZ przeznaczył na inne, niezwiązane z leczeniem cele. Tymczasem środki te, jak wiemy, zostały po prostu przesunięte na leczenie stacjonarne, ambulatoryjne, rehabilitację medyczną itp. Nie jest celem tego artykułu zbadanie, czy przesunięcia te zawsze były racjonalne. Faktem jest natomiast, że w obliczu stwierdzanego powszechnie chronicznego niedofinansowania polskiego sektora ochrony zdrowia różne jego części konkurują z sobą o bardzo ograniczone środki publiczne. Konkurencja ta nie ma jednak nic wspólnego z konkurencją rynkową, z reguły sprzyjającą poprawie efektywności. Podział środków publicznych jest dokonywany bowiem przez urzędników. Ten oczywiście również mógłby spełniać warunki racjonalności i efektywności, gdyby opierał się na konfrontacji rzeczywistych potrzeb zdrowotnych, oceny dostępnych technologii medycznych oraz posiadanych środków. W rzeczywistości jednak podział środków publicznych stanowi wynik eksploracji przeszłych wydatków z jednej strony oraz nacisku, a wręcz szantażu wywieranego przez poszczególne grupy interesów z drugiej. Między innymi z tego powodu od lat prawie połowa środków NFZ jest kierowana do stacjonarnej opieki szpitalnej, choć zgodnie z opinią ekspertów wiele, a nawet większość chorób z powodzeniem i taniej można by leczyć ambulatoryjnie. Natomiast z perspektywy szpitali wzrost nakładów na leczenie stacjonarne na pewno należy uznać za korzystny, także dla ich pacjentów. Bo chociaż udział wydatków na leczenie szpitalne

w budżecie NFZ wydaje się nieracjonalnie wysoki, to poziom tychże nakładów, w porównaniu z potrzebami, raczej nie jest satysfakcjonujący, niezależnie od dość częstych przypadków marnotrawienia tych i tak niewielkich środków w poszczególnych placówkach. I to właśnie zasada tzw. przykrótkiej koldry sprawia, że nie możemy oskarżać NFZ ogólnie o oszczędzanie na polskim pacjencie za sprawą ustawy refundacyjnej.

W rzeczywistości mogli stracić natomiast pacjenci potrzebujący przede wszystkim leków, szczególnie tych, które zniknęły z list refundacyjnych lub też dla których podniesiono poziom odpłatności pacjenta. Na uzyskanie odpowiedzi na pytania: czy do tego doszło, a jeśli tak, to w jakim stopniu – trzeba jeszcze poczekać, przynajmniej do opublikowania przez Główny Urząd Statystyczny oficjalnych wyników NRZ za 2012 r. [1]. Wtedy dowiemy się, czy ograniczenie wydatków NFZ na refundację leków wymusiło wzrost wydatków prywatnych na leki. Z pomiaru obrotów aptecznych prowadzonego systematycznie przez Ogólnopolski System Ochrony Zdrowia wynika raczej, że taka substytucja nie miała miejsca [27]. Zmierzone przez OSOZ całkowite obroty na rynku aptecznym w 2012 r. zmalały bowiem o 6% (o 1,6 mld zł z 28,1 mld zł w 2011 r. do 26,5 mld zł). Wydatki NFZ na refundację leków spadły natomiast w 2012 r. o 1,96 mld zł. W sumie doszło zatem jedynie do bardzo niewielkiego wzrostu wydatków prywatnych zrealizowanych w aptekach otwartych, nawet mniejszego niż w latach wcześniejszych. Ponadto analizując zmiany wydatków na leki w Polsce pod kątem ewentualnego ograniczenia ich dostępności, zawsze musimy mieć na uwadze bardzo wysoki poziom konsumpcji leków, szczególnie antybiotyków i środków przeciwbólowych, w porównaniu z innymi krajami europejskimi.

Podsumowanie

Nowoczesna farmakoterapia kosztuje. Od kilku lat obserwujemy jednak wyraźny spadek udziału kosztów refundacji leków w całkowitych wydatkach NFZ na świadczenia zdrowotne z ponad 20% w 2004 do 11,2% w 2012 r. Część tego spadku stanowi rezultat zmian wprowadzonych w 2012 r. wraz z wdrożeniem nowej ustawy refundacyjnej. Ale znaczenie wydatków refundacyjnych w budżecie NFZ malało również już wcześniej, choć sama kwota refundacji do 2011 r. systematycznie rosła.

Wydaje się, że skala osiągniętej redukcji wydatków na refundację leków rzędu dwóch miliardów złotych zaskoczyła sam NFZ. Dostępne szacunki obrotów aptecznych w 2012 r. przeczą natomiast podejrzewaniom, że oszczędności NFZ na refundacji leków zmusiły pacjentów do wydania więcej pieniędzy na leki wydawane na receptę. Dopłaty pacjentów do leków refundowanych również zmalały, i to prawie o miliard złotych. Stanowiące w pewnym sensie substytut leków refundowanych pełnopłatne leki wydawane na receptę kosztowały polskich pacjentów natomiast tylko 650 mln zł więcej. W obliczu tych liczb nie może być mowy o przetruceniu finansowych skutków oszczędności w NFZ generalnie na

pacjentów. Mogło natomiast dojść do ograniczenia konsumpcji leków, być może ze szkodą dla pacjentów potrzebujących konkretnych specyfików. Sprawdzenie tego nie było jednak celem przeprowadzonej wyżej analizy.

Zaprezentowane w artykule dane pokazują jeszcze jeden bardzo istotny, i – jak się wydaje – niedostrzegany w debacie publicznej trend. A mianowicie w ogóle wydatków refundacyjnych NFZ systematycznie rośnie udział wydatków na leki wydawane pacjentom za opłatą ryczałtową (z 49% w 2004 do prawie 65% w 2012 r.), a zatem te, przy których (poza wydawanymi bezpłatnie) współpłacenie pacjenta jest najniższe. Wzrósł także udział leków z niższym, bo tylko 30-procentowym (nie zaś 50-procentowym) udziałem pacjenta w ogólnych kosztach refundacji NFZ. Liczby te przeczą więc obiegowej opinii, jakoby NFZ systematycznie prowadził politykę przetrucania na polskich pacjentów coraz większej części kosztów leków refundowanych. Dane NFZ potwierdzają natomiast bardzo duże i trudne do uzasadnienia zróżnicowanie regionalne (pomiędzy oddziałami wojewódzkimi) w wydatkach refundacyjnych w przeliczeniu na ubezpieczonego (między najwyższymi i najniższymi wynosi ona 49 zł, tj. 28%). Tych różnic nie da się znacząco zmniejszyć, dopóki nie ograniczy się dyskryminacji poszczególnych oddziałów w wyposażeniu NFZ w środki finansowe, tj. dopóki tzw. biedne oddziały, takie jak podkarpacki, lubuski czy podlaski, będą dysponować znacząco mniejszymi środkami na świadczenia zdrowotne w przeliczeniu na mieszkańca niż np. uprzywilejowany oddział mazowiecki.

Przypisy

¹ W wyniku redukcji wydatków NFZ na refundację leków po implementacji nowej ustawy refundacyjnej w 2012 r. o niespełna dwa miliardy złotych odsetek uległ z pewnością tylko niewielkiej redukcji. W 2012 r. w Polsce nie doszło bowiem do znaczącego wzrostu całkowitych wydatków na zdrowie, wzrosły natomiast wydatki prywatne na leki.

² W artykule zostaną pominięte kwestie odnoszące się do zadań państwa niezwiązanych bezpośrednio z formułowaniem list leków refundowanych i kształtowaniem ich cen, w szczególności obowiązków państwa w zakresie regulacji badań nad nowymi cząstkami, dopuszczania leków do obrotu oraz handlu równoległego [szczegółowo na ten temat m.in. 12, 28, 29, 30].

³ Stąd przypisanie zdrowiu cech zarówno dobra publicznego, jak i prywatnego [np. 31–33].

⁴ Jak latem 2013 r. donosiły niemieckie media, Instytut Oceny Jakości i Gospodarności w Ochronie Zdrowia (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG,) niemiecki odpowiednik Agencji Oceny Technologii Medycznych, na 48 zgłoszonych do refundacji sprawdzonych w ostatnich 2 latach medykamentów w przypadku 23 stwierdził brak jakichkolwiek dodatkowych korzyści dla pacjentów, w przypadku zaś trzech nawet mniejsze korzyści niż dostarczane przez już refundowane leki.

⁵ W klasycznej literaturze odnoszony jest on do wykorzystania przez państwo różnych instrumentów do łagodzenia wahań koniunkturalnych [34].

⁶ Kategoria HC 5.1 poza lekami obejmuje materiały nietrwałego użytku (np. materiały opatrunkowe) wydawane pacjentom ambulatoryjnym. Zasadnicza część wydatków w tej kategorii odnosi się jednak do leków – w 1999 r. stanowiły one np. 98,5% wszystkich wydatków ujętych w tej kategorii.

⁷ We wspomnianej notatce GUS podaje, że udział całej kategorii HC 5 w wydatkach ogółem na zdrowie wynosi 25%. Obok leków i materiałów nietrwałego użytku (HC 5.1) kategoria HC 5 zawiera również wydatki na sprzęt terapeutyczny i dobra trwałego użytku (HC 5.2). Te ostatnie stanowiły średnio 10% wydatków kategorii HC 5.

⁸ W swoich rocznych sprawozdaniach z działalności NFZ podaje nieco inne udziały poszczególnych rodzajów świadczeń w kosztach całkowitych świadczeń opieki zdrowotnej, niż obliczone w Tabeli III. Na przykład w sprawozdaniu z działalności za 2012 r. NFZ wykazuje 11,46-procentowy udział wydatków na refundację leków w kosztach zrealizowanych świadczeń opieki zdrowotnej, gdy w Tabeli III udział ten wynosi 11,2%. Różnica wynika w głównej mierze z odmiennego potraktowania w sprawozdawczości NFZ wydatków na ratownictwo medyczne. Wydatki te z racji ich refundacji przez budżet państwa NFZ nie wlicza do swoich wydatków na świadczenia zdrowotne, choć to on zawierał kontrakty w tym zakresie. Chcąc zachować logiczną ciągłość przedstawianych danych – do 2007 r., wydatki na ratownictwo medyczne finansowane były bezpośrednio przez NFZ, a wcześniej kas chorych, w Tabeli III wliczono je do wydatków za świadczenia opieki zdrowotnej także po 2007 r.

⁹ Zgodnie z liczbą zgłoszonych do Centralnego Wykazu Ubezpieczonych.

Piśmiennictwo

- GUS (Główny Urząd Statystyczny), *Narodowy Rachunek Zdrowia za 2011 r.*, Warszawa 2013; http://www.stat.gov.pl/gus/5840_4459_PLK_HTML.htm; dostęp: 14.12.2013.
- Bundesministerium für Gesundheit, *Daten des Gesundheitswesens 2013*, Bundesministerium für Gesundheit, Berlin 2013.
- Malawski M., Wieczorek A., Sosnowska H., *Konkurencja i kooperacja. Teoria gier w ekonomii i naukach społecznych*, Wyd. 2, PWN, Warszawa 2004.
- Bochenek T., Kozierkiewicz A., *Ceny i refundacja leków*, Wydawnictwo Wspólny Rynek Medyczny, Poznań 2009.
- Kanavos P., *Pharmaceutical Policies and Proposals for Pharmaceutical Sector Reform in Poland*, niepublikowany manuskrypt konferencji „Projekt reformy ochrony zdrowia w Polsce”, Warszawa, 12.07.2005, Fundacja Naukowa CASE, Warszawa 2005.
- Golinowska S., Włodarczyk C., Kocot E., Kowalska I., Sowa A., Grabowski J., Kanavos P., Kozierkiewicz A., Ponińko W., Sowada C., Cylwik A., *Projekt reformy systemu ochrony zdrowia w Polsce, Część I – Analiza*, CASE-Doradcy Sp. z o.o., Warszawa 2005.
- Sowada C., *Łączenie solidaryzmu z wolnością w ubezpieczeniach zdrowotnych*, Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2013.
- Acocella N., *Zasady polityki gospodarczej*, PWN, Warszawa 2002.
- Transparency International, *Global Corruption Report 2006, Corruption and Health*, Pluto Press, London–Ann Arbor 2006.
- Anello E., *A Framework for Good Governance in the Public Pharmaceutical Sector*, World Health Organization, Department of Essential Medicines and Pharmaceutical Policies, Geneva 2008.
- Frank R., *Mikroekonomia jakiej jeszcze nie było*, Gdańskie Wydawnictwo Psychologiczne, Gdańsk 2007.
- Breyer F., Zweifel P., Kifmann M., *Gesundheitsökonomie*, Wyd. 4, Springer, Berlin i in. 2002.
- Jacobzone S., *Pharmaceutical policies in OECD countries: reconciling social and industrial goals*, Labour Market and Social Policy Occasional Papers, no 40, OECD, Paris 2000.
- GUS (Główny Urząd Statystyczny), *Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2005 r.*, Warszawa 2006.
- GUS (Główny Urząd Statystyczny), *Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2007 r.*, Warszawa 2008.
- GUS (Główny Urząd Statystyczny) *Podstawowe dane z zakresu ochrony zdrowia w 2009 r.*, Warszawa 2010.
- GUS (Główny Urząd Statystyczny), *Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 r.*, Warszawa 2012.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Raport NFZ za 2004 r.*, Warszawa 2006.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Raport NFZ za 2005 r.*, Warszawa 2006.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Raport NFZ za 2006 r.*, Warszawa 2007.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Raport NFZ za 2007 r.*, Warszawa 2008.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2008 r.*, Warszawa 2009.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2009 r.*, Warszawa 2010.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2010 r.*, Warszawa 2011.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r.*, Warszawa 2012.
- NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia), *Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2012 r.*, Warszawa 2013.
- Stopa Ł., *Podsumowanie roku 2012*, OSOZ 2013; 1: 52–57.
- Albring M., Wille E. (red.), *Innovationen in der Arzneimitteltherapie*, Peter Lang, Frankfurt nad Menem 1997.
- Wagner S., *Europäisches Zulassungssystem für Arzneimittel und Parallelhandel*, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart 2000.
- Folland S., Goodman A., Stano M., *Ekonomia zdrowia i opieki zdrowotnej*, Wolters Kluwer, Warszawa 2010.
- Callahan D., *What Kind of Life: The Limits of Medical Progress*, Simon and Schuster, New York i in. 1990.
- Golinowska S., *Polityka społeczna państwa w gospodarce rynkowej*, PWN, Warszawa 1994.
- Leowski J., *Polityka zdrowotna a zdrowie publiczne*, CeDeWe, Warszawa 2004.
- Petersen H.-G., *Finanzwissenschaft I*, Kohlhammer, Auf. 3, Stuttgart i in. 1993.

Rola oceny technologii medycznych w refundacji leków w Polsce

Anna Zawada, Łukasz Andrzejczyk

Agencja Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa

Abstract

The role of health technology assessment in pharmaceuticals reimbursement in Poland

The methodology of health technology assessment has been introduced into Polish health care system officially in 2005, and practically in 2006. It is provided by the Agency for Health Technology Assessment (AOTM, AHTAPol), the institution which role is advisory for the Minister of Health. AOTM collects evidence, performs analysis and independently delivers recommendations on financing health care benefits of public funds. The main part of AOTM tasks concerns drug technologies. We describe Agency's procedures fulfilling the processes of the assessment of drug technologies, their background according to actual legislation as well as methodology. We explain the directions and the strength of potential impact of AOTM recommendations on the final administrative decision on financing the drug of public funds.

Key words: evidence-based practice, health care reform, health policy, health technology assessment, public health administration

Słowa kluczowe: administracja publiczna, ocena technologii medycznych, polityka zdrowotna, reforma opieki zdrowotnej, praktyka oparta na dowodach

Wprowadzenie

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) została powołana w 2005 r. na mocy zarządzenia Ministra Zdrowia [1], a praktycznie rozpoczęła działalność w 2006 r. W styczniu 2007 r. została powołana Rada Konsultacyjna (od lutego 2012 zastąpiona Radą Przejrzystości¹), która 23 sierpnia 2007 r. wydała pierwszą rekomendację. Od 2009 r. AOTM jest jednostką publiczną działającą na mocy art. 31m znowelizowanej ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych [2]; rozdział 1b ustawy (art. 31m do 31x) opisuje szczegółowo sposób działania i finansowania AOTM. Podobnie jak w przypadku innych instytucji europejskich zajmujących się oceną technologii medycznych AOTM jest niezależną jednostką organizacyjną gromadzącą dane, wykonującą analizy i wydającą niezależne rekomendacje w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leków, wyrobów medycznych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, a także świadczeń zdrowotnych; zgromadzone dane analityczne i rekomendacje AOTM dostarczają ministrowi zdrowia przesłanek do podejmowania decyzji refundacyjnych.

Istotną część zadań AOTM stanowią oceny leków; dotyczy ich systematycznie co najmniej 90% wydanych rekomendacji/stanowisk² i opinii³. Technologie lekowe były oceniane – w zależności od aktualnych regulacji prawnych – pojedynczo lub grupowo (np. leki włączane do wspólnego programu terapeutycznego), na wniosek ministra zdrowia albo na wniosek podmiotu zewnętrznego, jak konsultant krajowy czy Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), przekazany za pośrednictwem Ministra Zdrowia lub podmiotu odpowiedzialnego dla danego leku.

Aktualne zadania AOTM odnoszące się do refundacji leków

Od stycznia 2012 r. ustawa o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego (śsspż) oraz wyrobów medycznych [3] istotnie zmieniła zadania AOTM (a także powołała Radę Przejrzystości i wyznaczyła jej zadania) poprzez wprowadzenie nowych przepisów albo zmianę zapisów ustawy o świadczeniach. Przedmiotem zmian były m.in.:

- sposób inicjowania procesu, w którego ramach wykonywana jest ocena technologii lekowej, wyrobu

medycznego i śsspz w AOTM, prowadzącego do wydania decyzji administracyjnej o refundacji – poprzednio najczęściej inicjatorem był Minister Zdrowia, obecnie odbywa się to na wniosek podmiotu odpowiedzialnego; zmienił się także czas inicjowanej w ten sposób oceny – AOTM ma na to obligatoryjnie 60 dni (poprzednio czas był wyznaczany przez Ministra Zdrowia);

- dodanie innych zadań wykonywanych w związku z wnioskiem podmiotu odpowiedzialnego – ocena analiz dołączonych do wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, w przypadku gdy lek nie ma odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
- dodanie nowych zadań wykonywanych na zlecenie ministra zdrowia – np. ocena zasadności wydawania zgód na refundację leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej i sprowadzanych na indywidualne zamówienie w trybie tzw. importu docelowego (zgodnie z art. 4 ustawy prawo farmaceutyczne [4]); Minister Zdrowia ma tu 30 dni na rozpatrzenie wniosku o refundację; czas wydawania rekomendacji AOTM nie jest ustawowo ustalony;
- na dodatek ustawa o refundacji wprowadziła zadania dla Rady, zwanej od chwili powołania w miejsce Rady Konsultacyjnej w lutym 2012 r. Radą Przejrzystości, niemające odzwierciedlenia w zadaniach AOTM, takie jak opiniowanie kwestii związanych z grupami limitowymi (art. 15), z uchylaniem decyzji administracyjnej o objęciu refundacją (art. 33), a zwłaszcza opiniowanie zasadności refundowania leków „w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego” (art. 40; ustawowy czas wydania opinii – 14 dni). Ustawa o refundacji nie precyzuje, skąd Rada ma wziąć dane do wydawania takich opinii (skoro przygotowania tych danych nie zapisano wśród zadań Agencji). W tej sytuacji analitycy AOTM, na podstawie decyzji Prezesa, przygotowują Radzie materiały analityczne, gdy Rada wyrazi taką potrzebę.

W zakresie ocen leków AOTM nadal wydaje (jak przed wejściem w życie ustawy o refundacji) na wniosek Ministra Zdrowia rekomendacje ws. zasadności usunięcia świadczenia z zakresu świadczeń gwarantowanych, co obecnie dotyczy głównie leków stosowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej (ustawa o refundacji przewiduje utrzymanie tego świadczenia tylko do końca 2013 r.; w chwili przygotowywania artykułu trwają prace nad nowelizacją ustawy dotyczące m.in. wydłużenia tego terminu).

Należy podkreślić, że wymienione wyżej nowe dodatkowe zadania oraz ustawowe ograniczenie czasu ich wykonywania stanowią duże wyzwanie dla AOTM, która – zgodnie z decyzją Ministra Finansów – pracuje od 2011 r. w niezmiennym składzie, jeśli chodzi o liczbę etatów; nie zmienia się również dotacja podmiotowa stanowiąca podstawę budżetu osobowego AOTM. W tej sytuacji wykorzystywanym rozwiązaniem jest niejednokrotnie stosowanie metodologii raportów skróconych⁴, np. ograniczonych do oceny efektywności klinicznej lub

opierających się przede wszystkim na (poprawnych metodologicznie) dowodach wtórnych – tam gdzie takie postępowanie może być zastosowane w zgodzie z zasadami oceny technologii medycznych.

■ Jak powstaje stanowisko/rekomendacja

Zgodnie z podstawową zasadą oceny technologii medycznych faza oceny analitycznej – zwana po angielsku *assessment* – przebiega według reguł ściśle określonej metodologii: polega na obiektywnym zestawieniu wszystkich dostępnych danych, bez subiektywnej ich oceny. Służą temu zasady wykonywania przeglądu systematycznego (opisane np. w podręczniku Cochrane Collaboration [5]), w tym dokładne dokumentowanie sposobu wyboru źródeł danych [6] i samych danych do analizy, umożliwiające odtworzenie tego procesu, oraz ocena ich wiarygodności (np. [7]) i potencjalnego błędu systematycznego (ang. *bias*, np. [5]).

W **Tabeli I** przedstawiono zakres analiz (raportu) HTA na podstawie Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [8].

Zakres prac analitycznych w przygotowaniu materiałów dla Rady/Prezesa w celu wydania stanowiska/rekomendacji (a docelowo – dla Ministra Zdrowia, w celu wydania decyzji o objęciu refundacją/odmowie objęcia refundacją) zależy od ścieżki ustawowej, czyli trybu pracy nad danym zadaniem. Podstawowe ścieżki ustawowe pracy AOTM dotyczące oceny leków to (zgodnie z art. 31n ustawy o świadczeniach):

- wydawanie rekomendacji ws. kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego (proces opisany w art. 31b i 31c ustawy o świadczeniach; od 2012 r. nie dotyczy leków);
- wydawanie rekomendacji ws. zmiany sposobu finansowania lub usuwania świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych (proces opisany w art. 31e–31h ustawy o świadczeniach; zgodnie z tą ścieżką – w myśl zapisów art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji – odbywa się też ocena zasadności wydawania przez Ministra Zdrowia zgód na refundację leków niezarejestrowanych w Polsce);
- opracowywanie analiz weryfikacyjnych, o których mowa w art. 35 ustawy o refundacji (oraz wydawanie na ich podstawie stanowisk/rekomendacji).

W procesie kwalifikacji do koszyka świadczeń refundowanych polskie prawodawstwo nie narzuca konieczności wykonywania analiz HTA (choć wydaje się, że z punktu widzenia kompletności procesu decydecyjny powinien dysponować i tu informacją analityczną). W procesie zmiany lub usuwania z koszyka świadczeń gwarantowanych analizy są ustawowo niezbędne; po wydaniu stanowiska/rekomendacji są one publikowane w BIP AOTM (<http://www.aotm.gov.pl/bip/>) wraz z rozstrzygnięciem. W trzeciej z wymienionych wyżej ścieżek oceny analiza weryfikacyjna publikowana jest w BIP na co najmniej 7 dni przed wydaniem stanowiska/rekomendacji (wraz z analizami wnioskodawcy), co daje możliwość skomentowania jej treści przez podmioty zewnętrzne (zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy o refundacji).

Definicje			
<p>Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> – HTA) to interdyscyplinarna dziedzina wiedzy, służąca podejmowaniu opartych na dowodach naukowych decyzji w zakresie polityki zdrowotnej i praktyki klinicznej. Dyscyplina ta łączy wiedzę z zakresu m.in.: medycyny, epidemiologii, biostatystyki, ekonomii, prawa i etyki. HTA dostarcza naukowych podstaw podejmowania racjonalnych decyzji dotyczących stosowania i finansowania świadczeń zdrowotnych.</p> <p>Dokument zawierający wyniki oceny nazywany jest zwyczajowo raportem HTA. Pełna ocena technologii medycznej składa się z analiz: (1) klinicznej, (2) ekonomicznej, (3) wpływu na system ochrony zdrowia.</p>			
Część składowa raportu HTA	Zawartość/rola	Zawarta w pełnym raporcie HTA?	Zawarta w skróconym/ /szybkim raporcie HTA?
Analiza kliniczna	Analiza kliniczna dotyczy wyników zdrowotnych stosowania ocenianego leku. Informuje o jego skuteczności i bezpieczeństwie w określonej grupie chorych (populacji). Skuteczność leku jest oceniana zawsze w porównaniu z innymi lekami możliwymi do zastosowania u tych samych chorych (a w szczególnych przypadkach, gdy lek jest terapią unikatową, z placebo), czyli tzw. komparatorami. Analiza ta pozwala ocenić, czy skuteczność leku uzyskana u konkretnego chorego jest wynikiem jego rzeczywistego działania terapeutycznego, czy przypadku; pozwala też wskazać grupę chorych, u których lek jest najskuteczniejszy.	TAK	TAK
Analiza ekonomiczna	Analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianego leku z odpowiednim komparatorem pod względem stosunku kosztów do konsekwencji zdrowotnych. Jej wynik wskazuje koszt, jaki trzeba zapłacić za uzyskanie jednostki efektu zdrowotnego, np. wydłużenia życia o jeden rok. Taka miara pozwala porównywać różne leki i wybierać spośród nich te, które przynoszą największe efekty zdrowotne akceptowalnym kosztem.	TAK	NIE
Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	Jest to przede wszystkim analiza wpływu decyzji o finansowaniu ocenianego leku na budżet płatnika (w Polsce: Narodowego Funduszu Zdrowia albo NFZ i chorego łącznie); porównuje stan przed wprowadzeniem finansowania leku i po nim. Według Wytycznych HTA powinna też zawierać ocenę konsekwencji organizacyjnych dla systemu ochrony zdrowia, a także możliwych implikacji etycznych i społecznych.	TAK	TAK/NIE ⁵

Tabela I. Zakres analiz (raportu) HTA⁶.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1 (Warszawa, kwiecień 2009, <http://www.aotom.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013) oraz metodologii EUnet HTA.

Wymóg poddawania analizy weryfikacyjnej konsultacjom społecznym zderza się w praktyce z koniecznością ochrony tajemnicy przedsiębiorcy (ustawy o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji, o ochronie konkurencji i konsumentów, o swobodzie działalności gospodarczej), co gwarantuje podmiotowi odpowiedzialnemu możliwość wnioskowania o ukrycie części danych w analizach, uznawanych przez niego za dane poufne. Choć zakres ukrywanych informacji budzi czasami wątpliwości AOTM (np. informacje dotyczące wyboru komparatorów czy ogólnie dostępnych publikacji z badań klinicznych), jedyną możliwością prawną przeciwdziałania rozległym zaczernieniom jest w ocenie prawnej AOTM żądanie wskazania podstawy prawnej ukrycia, co jest mechanizmem stosunkowo słabym. W wielu krajach europejskich zmierza się raczej w stronę wskazania, że analizy HTA powinny być oparte wyłącznie na danych ogólnie dostępnych, co umożliwia publikowanie ich w całości bez utajniania części zawartości. Polski prawodawca poszedł w kierunku wymogu zawarcia w analizach danych niejawnych, takich jak proponowane mechanizmy podziału ryzyka, co pociąga za sobą problemy z ujawnianiem treści analiz. W tej sytuacji komentarze do udostępnianych

na stronie www AOTM analiz weryfikacyjnych składają przede wszystkim wnioskodawcy znający szczegóły dostarczonych przez siebie analiz HTA; komentarze od innych zainteresowanych podmiotów (lekarzy, pacjentów) zdarzają się sporadycznie. Jest to zdecydowanie dziedzina wymagająca dalszych działań w celu poprawy przejrzystości procesu.

W dalszej części opiszemy bardziej szczegółowo tryb art. 35 ustawy o refundacji (zadanie AOTM zgodne ze ścieżką ustawową art. 31n pkt 1c) jako nakładający największe wymagania w zakresie oceny HTA.

Ocena analityczna prowadząca do opracowania analizy weryfikacyjnej rozpoczyna się od sprawdzenia, czy przedłożone przez wnioskodawcę (podmiot odpowiedzialny dla leku) analizy spełniają minimalne wymagania zapisane w rozporządzeniu Ministra Zdrowia [9]. Rozporządzenie to formułuje zasady odpowiadające międzynarodowo uznanej metodologii oceny technologii medycznych dostosowane do wymogów polskiego prawodawstwa (ustawa o świadczeniach, ustawa o refundacji). Jest więc do pewnego stopnia przełożeniem na język prawa Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA) AOTM [8] – ze wszystkimi tego zaletami i wadami. Jako

zaletę można tu postrzegać mocne prawne umocowanie zasad HTA, jako wadę – nieuniknioną w przypadku aktów prawnych sztywność wymagań, które w metodologii oceny technologii medycznych z natury rzeczy postrzegane są bardziej realistycznie: jako wzorzec, którego wypełnienie zależy jednak m.in. od dostępności danych.

W przypadku stwierdzenia odstępstw od wymogów minimalnych Minister Zdrowia (na podstawie zestawienia sporządzonego w AOTM) wnioskuję o stosowne uzupełnienie analiz, na co wnioskodawca ma zwykle 14 dni (termin umowny). Czas oczekiwania przez Ministra Zdrowia (ale nie przez AOTM) na uzupełnienie jest okresem zawieszenia prac nad oceną analiz i dolicza się do ustawowego 60-dniowego czasu oceny.

W procesie oceny analitycznej weryfikowane są strategie wyszukiwania, poprawność doboru komparatorów, aktualność włączonych dowodów pochodzących z badań klinicznych, ocena wiarygodności dowodów, poprawność syntezy wyników, w tym wyliczeń i zestawień jakościowych, aktualność przyjętych w wyliczeniach kosztów i innych założeń, adekwatność modelu użytego w analizie ekonomicznej. Przy użyciu kalkulatorów dołączonych do analiz oraz narzędzi własnych weryfikowana jest poprawność oszacowań wyników. Ponadto wykonywane jest zestawienie wytycznych klinicznych (najchętniej wykonanych na podstawie zasad przeglądu systematycznego) oraz rekomendacji refundacyjnych wydanych przez zagraniczne agencje HTA oraz analiza warunków refundacji w innych krajach. Dodatkowo w proces oceny włączani są eksperci medyczni, a gdzie to możliwe, też przedstawiciele organizacji pacjentów, którzy są proszeni o przedstawienie swoich opinii.

Należy mieć na uwadze, że ocena jest prowadzona w celu dostarczenia Ministrowi Zdrowia informacji niezbędnych do podejmowanych decyzji refundacyjnych. Z tego powodu – zgodnie z obowiązującym prawodawstwem – istotną kwestią jest dobór komparatorów, którymi muszą być przede wszystkim technologie aktualnie refundowane. Jest to istotne ograniczenie w przypadkach, gdy w randomizowanych badaniach klinicznych oceniana technologia była bezpośrednio porównywana z technologiami w Polsce nier refundowanymi. W tych sytuacjach należy wykonać porównania pośrednie z technologiami refundowanymi. Są to też sytuacje, gdy wnioskodawca nie może proponować ceny leku dowolnie, ale musi spełnić wymagania opisane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji: „urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku (...) nie był wyższy niż koszt technologii medycznej (...) dotychczas finansowanej ze środków publicznych o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania”. Wymóg ten, zrozumiały z punktu widzenia instytucji wypełniającej zobowiązania budżetowe, jest szczególnie kłopotliwy, gdy proponuje się refundowanie leku w ramach programu lekowego, w którym populacja musi być określona inaczej niż populacja badań klinicznych stanowiących źródło danych o efektywności leku.

Jednym z elementów oceny jest wskazanie ceny progowej (art. 35 ust. 5 pkt 4 ustawy o refundacji). Wiąże się to z zastosowanym w polskim prawodawstwie rozwiąza-

niem wskazującym *explicite* akceptowalny próg efektywności kosztowej w wysokości 3 x PKB *per capita* (art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji). Cena progowa to maksymalna cena, dla której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (w metodologii HTA: inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności – ICUR [*Incremental Cost-Utility Ratio*] – liczony jako iloraz różnicy w kosztach przez różnicę w QALY⁷ dla porównywanych technologii) nie przekracza powyższego progu. Gdy brak danych do wyliczenia ICUR, można się posłużyć nieco innym wskaźnikiem: inkrementalnym współczynnikiem kosztów efektywności, gdzie efekt oceniany jest w kategorii zyskanych lat życia (LYG⁸) – ICER (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*). Pytanie, co robić w przypadku braku danych dotyczących jakości życia (co uniemożliwia wyliczenie QALY) dla technologii, które nie mają wpływu na długość życia: czy rzeczywiście lepsze jest w takim wypadku wątpliwe szacowanie jakości życia przy braku wiarygodnych danych, czy lepiej byłoby się jednak posłużyć wskaźnikiem ICER wyliczonym dla innego efektu końcowego, dla którego wiarygodne dane są dostępne?

■ Od czego zależy stanowisko/rekomendacja pozytywna/negatywna

Kolejnym krokiem procesu jest ocena wartościująca zwana po angielsku *appraisal*. Podstawą metodologii HTA jest rozdzielenie faz *assessment* i *appraisal* i przydzielenie tych zadań różnym ciałom. Ocena wartościująca nie może polegać wyłącznie na automatycznym dzieleniu ocenianych technologii na efektywne kosztowo (przy określonym progu dla ICER/ICUR) – a więc kwalifikujące się do refundacji, i nieefektywne – a więc niepodlegające refundacji, przesłanki decyzji o udostępnianiu leków chorym są bowiem dużo bardziej skomplikowane, a też metody HTA nieidealne, np. wątpliwe w przypadku oceny leków sierocych czy terapii stosowanych u chorych w schyłkowym okresie życia. Dlatego ocena wartościująca musi uwzględniać, oprócz oszacowań liczbowych, też m.in. aspekty organizacyjne, etyczne, społeczne.

W warunkach polskich (zgodnie z rozwiązaniami światowymi) ocena wartościująca powierzona jest Radzie Przejrzystości, wydającej stanowiska, oraz Prezesowi AOTM, który na podstawie danych analitycznych, biorąc pod uwagę stanowisko Rady, wydaje rekomendacje⁹.

Zawartość stanowiska Rady dla wniosków refundacyjnych określa art. 31s ust. 20 ustawy o świadczeniach, zawartość rekomendacji Prezesa – art. 35 ust. 6 ustawy o refundacji. W dokumentach tych musi się znaleźć rozstrzygnięcie, czy lek powinien, czy nie powinien być refundowany, odniesienie się do wnioskowanego wskazania, w którym miałyby nastąpić refundacja, sugerowany poziom odpłatności, grupa limitowa, uwagi do projektu programu lekowego i instrumentu podziału ryzyka – jeśli dotyczy. Uzasadnienie rekomendacji (w przypadku stanowiska nie wskazano zawartości uzasadnienia) powinno powoływać się na wnioski z analizy klinicznej, ekonomicznej (w tym na stosunek kosztów do uzyskiwanych

efektów zdrowotnych w porównaniu z lekami refundowanymi) i wpływu na budżet płatnika, wskazać technologie alternatywne stosowane w danym stanie klinicznym, omówić rekomendacje kliniczne i dotyczące refundacji pochodzące z innych krajów; musi też wskazywać cenę progową i odnieść się do ewentualnego braku badań RCT porównujących bezpośrednio oceniany lek z refundowanymi komparatorami (omówiony wcześniej art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji).

Należy przy tym zaznaczyć, że Rada/Prezes mają ograniczoną możliwość wpływania na niektóre elementy stanowiska. I tak, wysokość odpłatności pacjenta (50%, 30%, ryczałt) jest ściśle regulowana przez ustawę, a więc zmniejszenie zaproponowanego poziomu odpłatności pacjenta mogłoby być osiągnięte jedynie nie wprost, poprzez... podwyższenie ceny leku.

Czytelnik zainteresowany brzmieniem stanowisk/rekomendacji i opinii może je odszukać w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP) AOTM, pod adresem <http://www.aotm.gov.pl/bip/>, w zakładkach grupujących zlecenia Ministra Zdrowia dla AOTM z poszczególnych lat. Przykłady zebrano w **Tabeli II**.

W 2011 r. na dorocznym europejskim Kongresie ISPOR w Madrycie M. Niewada i wsp. [10] zaprezentowali analizę przesłanek, jakimi kieruje się Rada, wydając rekomendacje i stanowiska (uwaga: analiza dotyczyła

okresu od sierpnia 2007 do 7 października 2011 r., a więc stanowisk i opinii wydanych przez Radę Konsultacyjną). Przyjęto przy tym założenie, że rekomendacja pozytywna to taka, która popiera finansowanie technologii ze środków publicznych bez ograniczeń, a negatywna – popiera finansowanie jedynie w ograniczonym zakresie albo uważa je za niezasadne. Przesłankami wytypowanymi do analizy – zgodnie z obowiązującym ówczesnie prawodawstwem – były: efektywność kliniczna, wykazany wpływ leku na istotne klinicznie punkty końcowe (zgodnie z zaleceniami Wytycznych [8]), bezpieczeństwo leku, efektywność kosztowa, możliwość finansowania, czyli korzystny wynik analizy wpływu na budżet płatnika (NFZ), inne (formalne). W analizie regresji wykazano, że pozytywna rekomendacja ma silny związek z udowodnioną efektywnością kliniczną produktu. Przesłanki rekomendacji negatywnych były bardziej złożone. Najsilniejszą wydają się wątpliwości co do bezpieczeństwa leku, a następnie kolejno: niekorzystne wyniki analizy kosztowej efektywności (traktowane raczej jakościowo niż ilościowo), niespełnienie wymogów formalnych, nieudowodniona efektywność kliniczna, drugorzędowe z klinicznego punktu widzenia punkty końcowe służące szacowaniu efektywności klinicznej; siła związku poszczególnych przesłanek z rozstrzygnięciem końcowym była przy tym na podobnym poziomie, znacznie niższa

Przedmiot stanowiska/rekomendacji lub opinii	Tryb wydania	Odniesienie do dokumentu na www AOTM
Baraclude, entekawir, 0,5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych, EAN 5909990619177 w ramach programu lekowego: „Leczenie przewlekłego zapalenia wątroby typu B entekawirem”	Art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji [3]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/380-zlc-220-2013/1727-220-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/380-zlc-220-2013/1737-220-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Podanie octanu abirateronu w leczeniu opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu supresji androgenowej, u których zastosowanie chemioterapii nie jest jeszcze wskazane klinicznie	Art. 31e ustawy o świadczeniach [2]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/198-zlc-043-2013/926-043-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/198-zlc-043-2013/975-043-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Fingolimod i natalizumab po nieskutecznej terapii z zastosowaniem octanu glatirameru w ramach programu lekowego: „Leczenie stwardnienia rozsianego po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu lub szybko rozwijającej się ciężkiej postaci stwardnienia rozsianego (ICD-10 G35)”	Art. 40 ustawy o refundacji [3]	Opinia Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/316-zlc-156-2013/1247-156-2013-orp ; dostęp: 19.03.2013.
Tauredon (<i>sodium aurothiomalate</i>), ampułki a 20 mg/ml, we wskazaniu: reumatoidalne zapalenie stawów	Art. 31e ustawy o świadczeniach [2] w związku z art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji [3]	Stanowisko Rady http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-127-2013/127-2013-srp ; dostęp: 19.03.2013. Rekomendacja Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-2013/zlc-127-2013/127-2013-rek ; dostęp: 19.03.2013.
Narodowy Program Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego na lata 2013–2016 POLKARD	Art. 48 ust. 2a ustawy o świadczeniach [2]	Opinia Prezesa http://www.aotm.gov.pl/bip/index.php/zlecenia-mz-2013/201-zlc-046-2013/986-046-2013-opz ; dostęp: 19.03.2013.

Tabela II. Przykłady stanowisk/rekomendacji i opinii Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM wydawanych na podstawie różnych trybów zlecenia Ministra Zdrowia.

Źródło: Opracowanie własne.

niż w przypadku rozstrzygnięcia pozytywnego. Co ciekawe, zestawiając technologie medyczne, które otrzymały rekomendacje pozytywne i negatywne, pod względem oszacowanego w analizach prognozy efektywności kosztowej [ICUR (QALY)] oraz wielkości wpływu finansowania na budżet płatnika publicznego wykazano podobne mediany w obu typach rekomendacji – statystycznie rekomendacje pozytywne i negatywne nie różniły się pod tym względem! Pouczające byłoby wykonanie podobnej analizy po dwóch już prawie latach działania Rady w nowym składzie (Rada Przejrzystości) i pod nową ustawą (refundacyjną).

■ Stanowiska/rekomendacje AOTM a decyzje refundacyjne

Dalsze losy ocenianych w AOTM leków zależą od sposobu zlecenia.

Wnioski refundacyjne podlegają negocjacjom w Komisji Ekonomicznej w Ministerstwie Zdrowia, a więc ostateczna decyzja refundacyjna zależy od osiągnięcia porozumienia. Czasami istotnym warunkiem decyzji pozytywnej jest możliwość uzgodnienia jednolitego podejścia do sposobu działania programu lekowego z producentami różnych technologii wchodzących w skład programu.

W kwestiach wprowadzania nowego leku do istniejącej grupy limitowej albo utworzenia nowej wypowiedzi się zarówno Rada (oceniając wniosek refundacyjny albo na oddzielne zapytania Ministra Zdrowia), jak i Prezes (w rekomendacjach dla wniosków refundacyjnych), jednak tylko potencjalnie może to mieć wpływ na ostateczne rozstrzygnięcie; zarówno skład grup limitowych, jak i produkt (EAN) wyznaczający podstawę limitu wyznaczany jest przez ministra i czasami rezultat tych decyzji bywa trudny do przewidzenia.

W kwestii refundowania leków stosowanych poza zarejestrowanymi wskazaniami wypowiedzi się jedynie Rada w wydawanej opinii (brak w ustawie wymogu wydania analogicznej opinii Prezesa). Choć opinia ma moc słabszą niż stanowisko/rekomendacja, jednak leki zaopiniowane pozytywnie wchodzi na ogół na listy leków dostępnych w aptece we wskazaniach innych niż zarejestrowane i uwzględniane są przy tym sugestie Rady co do wskazań.

W zakresie finansowania leków dostępnych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej wojewódzkie oddziały NFZ mają obowiązek stosowania się do rekomendacji AOTM, zwłaszcza gdy jest ona negatywna. Należy tu podkreślić, że nie wynika to z jakiegokolwiek działania Rady/AOTM, ale z decyzji Prezesa NFZ, podtrzymanej przez Ministra Zdrowia – decydenta w systemie. Z tych powodów stanowiska/rekomendacje wydawane dla zleceń z art. 31e–31h dotyczące usunięcia z programu chemioterapii niestandardowej powinny być formułowane szczególnie ostrożnie.

Stanowiska/rekomendacje odnoszące się negatywnie do zasadności wydawania zgód na refundację leków niezarejestrowanych do obrotu w Polsce stanowią podstawę tworzenia listy „negatywnej” leków (art. 39 ust. 5 ustawy o refundacji), które nie mogą być refundowane w ramach importu docelowego (w odróżnieniu od wydawanych

co 2 miesiące obwieszczeń Ministra Zdrowia formułujących listę „pozytywną” leków, które są refundowane w polskim systemie opieki zdrowotnej). Wydanie w tym zakresie stanowiska/rekomendacji pozytywnej pozwala chorym nabyć lek po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

AOTM nie jest rutynowo informowana o podjętych decyzjach refundacyjnych dotyczących ocenianych technologii medycznych. Z 90 technologii lekowych, dla których Prezes AOTM wydał rekomendację w 2012 r. (rozumianych jako lek/środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego w określonym wskazaniu, bez względu na dawkę i opakowanie, z wyłączeniem leków ocenianych we wskazaniach pozarejestacyjnych), 66 oceniono pozytywnie¹⁰ (w tym 7 warunkowo), a 24 negatywnie (zob. BIP AOTM/Zlecenia MZ 2012). Z wykonanej przez autorów analizy informacji odnalezionych na stronie internetowej Ministerstwa Zdrowia wynika, że oczekiwanie na wydanie decyzji administracyjnej ws. objęcia refundacją zajmuje różny czas: od 10 dni do prawie 4 miesięcy (czas liczony od wydania przez AOTM stanowiska/rekomendacji do momentu wejścia decyzji w życie). Na dzień 27 maja 2013 r. nie odnaleziono informacji¹¹ o podjęciu decyzji co do refundacji dla co najmniej 13 spośród pozytywnie ocenionych przez AOTM technologii, pozostałe 53 weszły już do refundacji. Odnaleziono również informację, że refundowane są 4 spośród negatywnie ocenionych technologii.

■ Podsumowanie

Agencja Oceny Technologii Medycznych jest obecnie niezależną instytucją doradczą działającą na potrzeby Ministra Zdrowia, mocno osadzoną prawnie w polskim systemie opieki zdrowotnej, co odpowiada prawodawstwu i rozwiązaniom europejskim. Cieszy się też uznaniem w europejskim środowisku ekspertów oceny technologii medycznych, gdzie postrzegana jest jako instytucja, która szybko dostosowała się do europejskich wymagań jakościowych i organizacyjnych.

AOTM wykonuje swoje zadania zgodnie z obowiązującym prawodawstwem, usiłując pogodzić je z międzynarodową metodologią HTA, co czasami sprawia kłopoty, jak w przypadku konieczności odnoszenia się w rekomendacjach do sztywno wyznaczonego prognozy efektywności kosztowej, formułowania opinii w sytuacjach, gdy prawnie nie przewidziano procesu przygotowania podstawy analitycznej do ich wydawania czy „przejrzystego” publikowania materiałów analitycznych zawierających dane poufne dla przedsiębiorców.

Wydaje się, że zrozumienie roli AOTM w procesie wydawania decyzji refundacyjnych jest niewielkie w społeczeństwie, ale też w środowisku lekarzy. W artykule podsumowano zakres zadań, odpowiedzialności i realnego wpływu analiz HTA na decyzje administracyjne dotyczące kwestii związanych z refundacją leków, podejmowane przez organy do tego powołane.

Przypisy

¹ Rada Konsultacyjna działała w latach 2007–2011; w jej skład wchodziło 10 ekspertów z dziedziny medycyny, którzy obradowali na posiedzeniach, formułując stanowiska/rekomendacje i opinie. Ustawa o refundacji [3] zastąpiła to ciało Radą Przejrzystości, która działa do dziś. W jej skład wchodzi 20 osób, w tym po 2 przedstawiciele: Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Środków Biobójczych oraz Rzecznika Praw Pacjenta. Na każde posiedzenie jest wybieranych losowo 10 osób (w tym po jednym przedstawicielu instytucjonalnym). Ustawa o refundacji zmieniła też zadania Rady, co opisuje dalsza część tego artykułu.

² Kolejne aktualizacje podstaw prawnych działania AOTM zmieniły sposób zakończenia postępowania w AOTM: oceny kończyły się rekomendacją lub stanowiskiem Rady (Konsultacyjnej/Przejrzystości) albo rekomendacją Prezesa AOTM.

³ W niektórych ścieżkach ustawowych postępowanie w AOTM kończy się wydaniem opinii Rady/Prezesa. Należy zaznaczyć, że w artykule nie odnosimy się do opinii o programach zdrowotnych jednostek samorządu terytorialnego, które stanowią oddzielny zakres działań AOTM.

⁴ W ramach projektu EUnetHTA opracowano metodologię szybkiej (skróconej) oceny efektywności dla leków (Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals) (<http://www.eunethta.eu/outputs/public-consultation-methodological-guidelines-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma>), ograniczającej zakres oceny do 4 dziedzin: opisu problemu zdrowotnego i sposobu stosowania ocenianej technologii, charakterystyki ocenianej technologii, oceny jej bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej. Zob. też Tabela I.

⁵ W raportach skróconych AOTM wykonuje się proste oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego (NFZ), gdy dostępne są odpowiednie dane liczbowe.

⁶ Na podstawie Wytycznych oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013.

⁷ QALY – *Quality Adjusted Life Years*, lata życia skorygowane jakością, przyjęta w metodologii HTA jednostka efektu klinicznego stosowania technologii medycznych łącząca informację o wydłużeniu życia i o jego jakości; zob. też *Słownik EBM/HTA Stowarzyszenia CEESTHAC*; <http://www.ceesthac.org/slowniczek,L.html>.

⁸ LYG – *Life Years Gained*, zyskane lata życia.

⁹ Nie odnosimy się tu do przypadków, gdy zgodnie z prawodawstwem Rada, a następnie Prezes wydają opinie, które są dla decydenta słabszą niż stanowisko/rekomendacja przesłanką do podejmowania decyzji.

¹⁰ Za pozytywne uznano te stanowiska/rekomendacje, które – gdyby zostały przekształcone w decyzje refundacyjne

– zapewniłyby refundowanie leku/śsspz, choć niekoniecznie zgodne z treścią zlecenia.

¹¹ Nieodnalezienie informacji może oznaczać zarówno podjęcie przez Ministra Zdrowia decyzji o nieprzyjęciu do refundacji, jak i niepodjęcie jakiejkolwiek decyzji w kwestii refundacji danego leku. W przypadku leków finansowanych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej fakt refundacji nie jest upubliczniany. Dyrektor Wojewódzkiego Oddziału NFZ wydaje indywidualną zgodę na refundację leku dla konkretnego pacjenta, zgodną z treścią stanowiska/rekomendacji.

Piśmiennictwo

1. Zarządzenie Ministra Zdrowia z dnia 1 września 2005 r. w sprawie utworzenia Agencji Oceny Technologii Medycznych (Dz.Urz. MZ 2005 Nr 13, poz. 56).
2. Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2008 Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.).
3. 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 z późn. zm.).
4. Ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2001 Nr 126, poz. 1381 z późn. zm.).
5. Cochrane Handbook; <http://www.cochrane-handbook.org/>; dostęp: 19.03.2013.
6. Moher D. et al., *Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement*. Quality of Reporting of Meta-analyses. „Lancet” 1999; 354(9193): 1896–1900.
7. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., et al. *Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary?* „Controlled Clinical Trials” 1996; 17(1): 1–12.
8. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), wersja 2.1, Warszawa, kwiecień 2009; <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=765>; dostęp: 19.03.2013.
9. 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 (Dz.U. 2012 Nr 12, poz. 388).
10. Niewada M., Polkowska M., Jakubczyk M., Golicki D., *What determines recommendations issued by Polish Health Technology Agency – AHTAPol? ISPOR 14th Annual European Congress*; http://www.ispor.org/awards/14euro/HT4_PolaHTA_recommendations.pdf; dostęp: 19.03.2013.

Ocena dostępności ekonomicznej pacjentów do wybranych grup leków w rocznej perspektywie od wprowadzenia nowej ustawy refundacyjnej

Tomasz Zaprutko, Elżbieta Nowakowska, Krzysztof Kus

Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Adres do korespondencji: Tomasz Zaprutko, Katedra i Zakład Farmakoekonomiki i Farmacji Społecznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, ul. Dąbrowskiego 79; p. 619, 60-529 Poznań, tomekzaprutko@ump.edu.pl

■ Abstract

The evaluation of the patients economic availability to some groups of medicines. One year follow up of a new reimbursement system

Changes in the organization and financing of the public health care are always a reason of the social restlessness. The same situation was observed in Poland where at the beginning of 2012 a new reimbursement system was introduced. Therefore the main aim of this paper is to verify economic availability of patients to medicines after implementation of the changes. The annual research perspective ensures the reliability of analysis. The study concerns 11 medicines and was conducted using official announcements of the Polish Minister of Health. Due to changes introduced by the Polish government, prices of some drugs have been permanently reduced. But in some analyzed cases (olanzapine) reduction is not sufficient. Some medicines, like gosereline were significantly more expensive in 2012 than in 2011. Although the new reimbursement system has a lot of advantages, further studies and amendments are necessary to provide a real economic availability to many important medicines.

Key words: economic availability, pharmacotherapy, reimbursement

Słowa kluczowe: dostępność ekonomiczna, farmakoterapia, refundacja

Publikacja powstała w ramach badań statutowych: 502-01-03316440-03100.

■ Wprowadzenie

Ceny leków i dostępność do farmakoterapii są zawsze sferą licznych dyskusji zarówno na poziomie ogólnospołecznym, jak i politycznym. Problematyka odpłatności za farmakoterapię staje się nadrzędnym tematem, szczególnie w zakresie ewentualnych zmian w dotychczasowo obowiązującym systemie opieki zdrowotnej w danym kraju. Wszelkim korektem dotyczącym cen leków towarzyszy ludzka niepewność najsilniej dotykająca mniej zamożne jednostki. Sytuacja taka wynika przede wszystkim z konieczności zapewnienia

pacjentowi możliwości wykupienia zaordynowanej przez lekarza farmakoterapii. Podobny obraz obaw społecznych, wsparty licznymi debatami czy wręcz sporami, można było obserwować w Polsce przed 1 stycznia 2012 r., w roku wdrożenia nowej ustawy refundacyjnej. Zmodyfikowana ustawa refundacyjna, stanowiąca istotną zmianę w stosunku do uprzednich zasad współpłacenia za leki, oprócz pewnej początkowej destabilizacji rynku leków w Polsce doprowadziła pacjentów, zdezorientowanych licznymi pochodzącymi z różnych źródeł informacjami, do swoistej paniki zakupowej w aptekach pod koniec 2011 r.

W rzeczywistości zamierzeniem ustawodawcy było dążenie do unormowania i znowelizowania polskiego rynku leków, co w kontekście wydajności systemu refundacji oraz niezmiennie rosnących publicznych wydatków na leczenie sprawia, że problematyka jest aktualnie niezwykle istotna [1] i wymaga zaangażowania oraz współpracy środowisk zarówno politycznych, jak i naukowych. Należy podkreślić, że nowa ustawa refundacyjna nie jest pozbawiona wad. Niedociągnięcia często ujawniają się w trakcie funkcjonowania nowych regulacji i tym samym skłaniają do analizy czy dyskusji, których celem nie jest krytyka, lecz chęć zwrócenia uwagi na problemy, których rozwiązanie prowadziłoby do udoskonalania proponowanych i wdrażanych nowelizacji tej ustawy [1].

Podobnie jak Stany Zjednoczone w strategicznym planie opieki zdrowotnej na lata 2010–2015, tak i Komisja Europejska [1, 2] mimo różnorodności ekonomicznej i organizacyjnej państw członkowskich podkreśla trzy priorytetowe elementy bieżącej polityki zdrowotnej Wspólnoty Europejskiej: równość i dostęp do świadczeń, jakość leczenia oraz stabilność rozwoju opieki zdrowotnej [1, 3].

Zaproponowany przez ekspertów Komisji Europejskiej kierunek rozwoju świadczeń związanych ze zdrowiem obywateli UE jest bez wątpienia właściwy. Tym bardziej należy rozważyć, czy wdrożone w Polsce na początku ubiegłego roku zmiany, szczególnie w odniesieniu do cen leków, są zgodne z europejskimi założeniami. Kontekst taki sprawia, że głównym celem tego artykułu jest analiza i porównanie dostępności ekonomicznej pacjentów do leków w Polsce w 2011 r. i po wprowadzeniu nowej ustawy refundacyjnej. Badania prowadzone w rocznej perspektywie od wdrożenia zmian w zasadach finansowania farmakoterapii w Polsce zapewniają aktualność podjętego problemu.

Analiza taka jest niezwykle istotna dla wszystkich podmiotów związanych lub zaangażowanych w szeroko rozumiane leczenie pacjenta, cena leku bowiem jest jednym z głównych czynników powodujących brak przestrzegania *compliance* i tym samym wpływającym na koszty bezpośrednie i pośrednie związane z daną jednostką chorobową. Praca powinna zachęcać do dyskusji nad możliwościami ciągłej optymalizacji obowiązujących systemów opieki zdrowotnej w celu zapewnienia stabilności jej rozwoju i spełnienia wymienionych priorytetów przedstawionych przez UE.

■ Materiały i metody

W badaniu wykorzystano informacje opublikowane w 2011 r. w Alfabetycznym Wykazie Leków Refundowanych Firmy Datum (www.datum.pl; Datum ul. Centralna 2u, Osielesko) oraz w 2012 r. w kolejnych Obwieszczeniach Ministra Zdrowia w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dane dotyczą obwieszczeń z dnia 8 listopada 2011 r. na dzień 16 listopada 2011 r., z dnia 29 grudnia 2011 r. na dzień 1 stycznia 2012 r. (I), z dnia 27 lutego 2012 r. na dzień 1 marca 2012 r. (II), z dnia 25 kwietnia 2012 r. na dzień

1 maja 2012 r. (III), z dnia 28 czerwca 2012 r. na dzień 1 lipca 2012 r. (IV), z dnia 28 sierpnia 2012 r. na dzień 1 września 2012 r. (V) oraz z dnia 26 października 2012 r. na dzień 1 listopada 2012 r. (VI). Analizą objęto informacje dotyczące urzędowej ceny zbytu, ceny detalicznej, wysokości limitu finansowania, poziomu odpłatności oraz wysokości opłaty świadczeniobiorcy w odniesieniu do wybranych leków. W badaniu przeprowadzonym w I kwartale 2013 r. wymienione powyżej wskaźniki rozpatrywano w stosunku do 11 refundowanych preparatów z różnych grup terapeutycznych. Nazwy handlowe analizowanych leków podano jednorazowo oraz wyłącznie w celu ułatwienia identyfikacji badanych preparatów. Pominięcie nazw handlowych mogłoby zaburzać przejrzystość i zrozumienie pracy, jak np. w przypadku mlekozastępczych dietetycznych środków przeznaczenia żywieniowego¹.

Arimidex®, zawierający jako substancję czynną anastrozol będącą inhibitorem aromatazy, jest wykorzystywany w terapii nowotworów piersi. Zoladex® i Zoladex LA® zawierające w odmiennych dawkach goserelinę będącą analogiem hormonu uwalniającego gonadotropinę są stosowane w leczeniu raka piersi oraz prostaty. Z kolei otrzymywany metodami biotechnologicznymi Neupogen® 960 mcg/ml, którego substancją czynną jest czynnik stymulujący wzrost granulocytów – filgrastim, jest podawany pacjentom, u których obserwuje się neutropenię związaną z chorobą nowotworową. Kolejnym lekiem ujętym w badaniu był Omnic Ocas® 0,4 wykorzystywany w terapii przerostu gruczołu krokowego i zawierający jako składnik aktywny tamsulozynę o przedłużonym uwalnianiu. Oprócz tego analiza dotyczyła leków przeciwpsychotycznych Zyprexa® 5 i 10 mg oraz Rispolept Consta® 37,5 mg zawierających olanzapinę i risperidon jako substancje czynne. Ponadto badaniem objęto preparaty mlekozastępcze Bebilon Pepti® II przeznaczony dla niemowląt od 6. miesiąca życia oraz Nutramigen® II przeznaczony dla niemowląt od 4. miesiąca życia, jak również bardzo popularny antybiotyk Augmentin® 1,0 zawierający amoksycylinę w dawce 875 mg w połączeniu ze stałą dawką kwasu klawulanowego.

Analizowane leki podzielono na 3 grupy: preparaty stosowane w leczeniu onkologicznym (n = 4), leki przeciwpsychotyczne (n = 3) oraz farmaceutyki z różnych grup terapeutycznych (n = 4). Wyboru leków ujętych w badaniu dokonano, opierając się na ich znaczeniu terapeutycznym oraz efektywności kosztowej dla pacjenta.

W tabelach przedstawiono najwyższe i najniższe ceny dla danego leku. Jeśli w kolejnych obwieszczeniach cena utrzymywała się na jednym ze skrajnych pułapów, oprócz pogrubionej czcionki używano kursywy dla podkreślenia danego stanu. W analizie dotyczącej 2011 r. nie uwzględniano urzędowej ceny zbytu, gdyż ze względu na obowiązujące wówczas prawo apteki mogły negocjować jej wysokość. Od 1 stycznia 2012 r. urzędowa cena zbytu ma charakter stały.

Wybrane preparaty należą w zdecydowanej większości do środków stosowanych w złożonych jednostkach chorobowych, wymagających niejednokrotnie przewlekłej farmakoterapii. Wyjątek stanowi włączony do anali-

zy antybiotyków, który jednak ze względu na swą popularność i częstotliwość ordynacji lekarskich stanowi interesujące dopełnienie przeprowadzonej analizy.

Porównawczy charakter badania wskaźników dotyczących wybranych leków oraz statystyczna analiza przyjętych parametrów w połączeniu z tabelarycznym przedstawieniem wyników miały zapewnić przejrzystość, łatwość dostępu i użyteczność prezentowanych danych. Ponadto omówienie systemu refundacji leków w Polsce również w kontekście wysokości opłaty świadczeniobiorcy wskazuje na holistyczną analizę problemu dostępności ekonomicznej pacjentów do leków w rocznym horyzoncie badań od momentu wprowadzenia nowej ustawy refundacyjnej.

Analiza statystyczna

Statystycznie znamiennej różnicę dla wartości procentowych obliczono, używając testu dla prób małych niezależnych Fishera i przedstawiono znamienność statystyczną dla wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Wśród 11 analizowanych leków obserwowano korekty ich cen, porównując rok 2011 z 2012 oraz kolejne obwieszczenia Ministra Zdrowia publikowane w 2012 r. Ze względu na przyjętą w pracy zasadę zweryfikowania przede wszystkim dostępności ekonomicznej pacjenta do farmakoterapii najistotniejszymi badanymi parametrami były cena detaliczna leku oraz wysokość opłaty świadczeniobiorcy. W obrębie tych wskaźników zmiany były zarówno niewielkie w przypadku analizowanego leku (Tabela II), jak i bardzo istotne w odniesieniu do gosereliny w dawce 10,8 mg, gdzie odpłatność pacjenta zmieniała się z ceny 3,20 zł w 2011 do ceny 117,31 zł obowiązującej w ostatnim obwieszczeniu w 2012 r. (Tabela I). Goserelina w dawce 10,8 mg była w 2012 r. znacznie tańsza, co potwierdzają trzecie, czwarte oraz piąte obwieszczenie wskazujące na odpłatność pacjenta za jedną ampułkostrzykawkę leku w wysokości 9,89 zł (Tabela I).

Pewną stabilizację ceny obserwowano nie tylko w odniesieniu do analizowanego antybiotyku, ale również w przypadku preparatów stosowanych jako dieta eliminacyjna mlekozastępcza (Tabela II) oraz w stosunku do leku przeciwpsychotycznego – risperidonu w formie długo działającej, gdzie cena z kwoty 3,20 zł w 2011 r. zmieniała się (Tabela III), wraz z pierwszym obwieszczeniem w 2012 r. do 6,33 zł, a następnie wróciła w kolejnych obwieszczeniach do poziomu z 2011 r. (3,20 zł). Interesującym przypadkiem jest preparat mlekozastępczy Nutramigen® II, który w obwieszczeniu opublikowanym na pierwsze dwa miesiące 2012 r. nie był objęty refundacją, co powodowało konieczność jego nabycia w cenie pełnopłatnej. Wzrost cen tego preparatu stanowił problem dla rodziców, których dzieci ze względu na problemy alergiczne różnego pochodzenia wymagały specjalistycznej diety. Dopiero w kolejnych obwieszczeniach publikowanych w 2012 r. (Tabela II) środek ten wrócił na listy

leków refundowanych ze stałą ceną 3,20 zł (niższą o 9,90 zł aniżeli w końcu 2011 r.) (Tabela IV). Zmiana taka doprowadziła do sytuacji, w której rodzice, realizując receptę na 10 opakowań tego preparatu po uwzględnieniu refundacji, płacili za pokarm dla dziecka 32 zł zamiast 131 zł w 2011 r. i niecałych 300 zł w początkowej fazie obowiązywania nowej ustawy refundacyjnej. Spośród wszystkich analizowanych specyfików tylko za środki mlekozastępcze zmieniono poziom odpłatności. Jeden z nich z preparatu zapisywanego z 50% odpłatnością przeszedł do grupy ryczałtowej, drugi zaś z analizowanych dietetycznych środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego został zaszeregowany do grupy odpłatności 30%, przechodząc z poziomu 50% obowiązującego w 2011 r. (Tabela II).

Z kolei wśród pozostałych leków ceny zmieniały się regularnie i nie cechowały się pewną powtarzalnością jak w grupie analizowanych preparatów mlekozastępczych. Obserwowane korekty niejednokrotnie były znaczące i tym samym utrudniały zaplanowanie i zbilansowanie domowego budżetu pacjentów objętych daną terapią. Szczególnie niewygodna wydaje się sytuacja, w której pacjenci kupowali po uwzględnieniu refundacji goserelinę 10,8 mg za ok. 10 zł, a w trakcie obowiązywania kolejnego obwieszczenia lek był o ponad 105 zł droższy. Podobnie jak w przypadku dawki 10,8 mg, tak i goserelina w dawce 3,6 mg istotnie zmieniła swoją cenę. Jeszcze w 2011 r. pacjent mając odpowiednio wystawioną receptę, płacił za ten lek 3,20 zł, ale już 1 stycznia 2012 r. kwota ta wzrosła do 38,77 zł, osiągając maksymalny pułap (43,37 zł) w ostatnim obwieszczeniu dotyczącym cen na 2012 r. Objęty badaniem filgrastim miał obniżoną cenę z kwoty 106,19 zł do wartości 19,40 zł, a następnie od drugiego obwieszczenia w 2012 r. wysokość opłaty świadczeniobiorcy została ustabilizowana na poziomie 3,20 zł. Podobną i oczekiwaną przez pacjentów tendencję obserwowano w przypadku olanzapiny oraz tamsulozyny. Cena leku w rozumieniu osoby korzystającej z preparatu stosowanego w przeroście gruczołu krokowego spadła z 35,04 zł do kwoty około 22 zł za opakowanie (Tabela II). Spadek ceny z poziomu 103,03 zł do wartości 38,33 zł, a 43,02 zł zanotowano w przypadku olanzapiny w dawce 5 mg. Procentowo zbliżoną korektę ceny obserwowano w odniesieniu do olanzapiny w dawce 10 mg. Ciekawe, że monetarne obniżenie wysokości opłaty świadczeniobiorcy okazuje się odpowiadać zmianom w obrębie ceny detalicznej leku (Tabela III). Natomiast w przypadku gosereliny w dawce 10,8 mg spadek ceny detalicznej z 1000,77 zł w 2011 r. do wartości 967,37 zł w ostatnim obwieszczeniu z 2012 r. wiązał się ze wzrostem odpłatności świadczeniobiorcy o 114,11 zł (Tabela IV). Analogiczną sytuację obserwowano w przypadku anastrozolu stosowanego w terapii nowotworów piersi. W 2011 r. jego cena detaliczna wynosiła 156,99 zł, a w 2012 r. osiągnęła najniższy poziom (109,44 zł) w czasie obowiązywania ostatniego ubiegłorocznego obwieszczenia. W roku poprzedzającym wprowadzenie nowej ustawy refundacyjnej pomimo wysokiej ceny detalicznej pacjenci otrzymywali lek bezpłatnie, co było związane z równą wartością limitu finansowania i ceny

Lek	A	B	C	D	E	Kolejny numer Obwieszczenia Ministra Zdrowia
	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy	
Anastrozol		156,99	156,99	B	0,00	II 2011
	118,8	141,71	135,90	B	5,81	I 2012
	118,8	141,01	121,18	B	19,83	II 2012
	118,8	140,87	118,92	B	21,95	III 2012
	118,8	139,66	92,87	B	46,79	IV 2012
	118,8	139,66	92,87	B	46,79	V 2012
	91,80	109,44	78,05	B	31,39	VI 2012
Filgrastim 960 mcg/ml		351,31	248,32	R	106,19	II 2011
	229,93	264,47	248,27	R	19,40	I 2012
	221,72	255,67	255,67	R	3,20	II 2012
	194,40	226,25	226,25	R	3,20	III 2012
	194,40	226,25	226,25	R	3,20	IV 2012
	194,40	226,25	226,25	R	3,20	V 2012
	194,40	226,25	226,25	R	3,20	VI 2012
Goserelina 3,6 mg		340,19	340,19	R	3,20	II 2011
	297,00	337,56	301,99	R	38,77	I 2012
	297,00	337,56	301,98	R	38,78	II 2012
	270,00	308,67	301,98	R	9,89	III 2012
	270,00	308,67	301,98	R	9,89	IV 2012
	270,00	308,67	301,98	R	9,89	V 2012
	270,00	307,62	267,45	R	43,37	VI 2012
Goserelina 10,8 mg		1000,77	1000,77	R	3,20	II 2011
	896,40	995,02	970,67	R	33,95	I 2012
	896,40	995,02	970,66	R	33,96	II 2012
	873,72	970,75	970,66	R	9,69	III 2012
	873,72	970,75	970,66	R	9,69	IV 2012
	873,72	970,75	970,66	R	9,69	V 2012
	873,72	967,37	859,66	R	117,31	VI 2012

Tabela I. Porównanie wybranych parametrów wpływających na dostępność leków w grupie leków onkologicznych.

Jeśli w kolejnych obwieszczeniach cena (zł) utrzymywała się na jednym ze skrajnych pułapów, oprócz pogrubionej czcionki używano kursywy dla podkreślenia danego stanu.

Źródło: <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=b4&ms=0&ml=pl&mi=0&mx=0&ma=2151>; dostęp: 1.07.2013; Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia Nr 11, poz. 78.

detalicznej. Natomiast w 2012 r. ten inhibitor aromatazy wymagał opłaty świadczeniobiorcy nawet w wysokości 46,79 zł (Tabela I) i cena taka obowiązywała przez 4 miesiące minionego roku. Nabycie tego preparatu, mimo że niezmiennie oznaczany jest w określonych wskazaniach jako lek bezpłatny (do wysokości limitu finansowania danej substancji czynnej), w trakcie obowiązywania każdego ubiegłorocznego obwieszczenia było związane z opłatą pacjenta, bowiem przyjęty w danym obwieszczeniu limit nie pokrywał się z ceną detaliczną leku.

Podobnie jak w przypadku leków oznaczanych jako bezpłatne, tak i przy poziomach odpłatności: ryczałt, 30% i 50% podstawą wyliczenia ceny leku jest limit finansowania, który zgodnie z założeniem nowej ustawy

refundacyjnej może ulegać modyfikacjom wraz z każdym kolejnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym wykazu leków refundowanych. Przy odpłatności 50% pacjent pokrywa połowę wartości limitu, do której dodaje się różnicę pomiędzy ceną detaliczną leku a wyznaczonym limitem, jeśli takowa rozbieżność istnieje. Analogicznie oblicza się cenę leku przy poziomie odpłatności 30%, natomiast w przypadku leków ryczałtowych proces wyznaczania ceny, za którą pacjent może pozyskać lek, jest bardziej skomplikowany. Należy tutaj uwzględnić umowną wartość *defined daily dose* (DDD). Odpłatność ryczałtowa jest związana z jednostkowym opakowaniem leku, które zawiera nie więcej niż 30 DDD. W sytuacji kiedy w opakowaniu liczba DDD jest większa aniżeli

Lek	A	B	C	D	E	Kolejny numer Obwieszczenia Ministra Zdrowia
	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy	
Amoksycyлина 875 mg + kwas klawulanowy 125 mg		37,35	29,11	50%	22,80	II 2011
	28,62	37,12	33,07	50%	20,59	I 2012
	28,62	37,10	33,07	50%	20,57	II 2012
	28,62	37,10	33,00	50%	20,60	III 2012
	28,62	37,10	33,00	50%	20,60	IV 2012
	28,62	37,10	33,00	50%	20,60	V 2012
	28,62	37,10	33,00	50%	20,60	VI 2012
Tamsulozyna o przedłużonym uwalnianiu 0,4 mg		58,15	26,31	R	35,04	II 2011
	36,72	45,05	27,49	R	20,76	I 2012
	36,72	45,05	27,48	R	20,77	II 2012
	36,72	45,04	27,45	R	20,79	III 2012
	36,72	44,98	25,64	R	22,54	IV 2012
	36,72	44,95	26,76	R	21,39	V 2012
	36,72	44,95	26,74	R	21,41	VI 2012
Preparat mlekozastępczy przeznaczony dla niemowląt od 6. mż.		22,23	22,23	50%	11,12	II 2011
		23,53	23,53	30%	7,06	I 2012
	17,16	22,28	16,11	30%	11,00	II 2012
	17,16	22,28	16,11	30%	11,00	III 2012
	17,16	23,53	23,53	30%	7,06	IV 2012
	17,16	23,53	23,53	30%	7,06	V 2012
	17,16	23,53	23,53	30%	7,06	VI 2012
Preparat mlekozastępczy przeznaczony dla niemowląt od 4. mż.		26,20	26,20	50%	13,10	II 2011
	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji	100%	Brak refundacji	I 2012
	29,70	39,05	39,05	R	3,20	II 2012
	29,70	39,05	39,05	R	3,20	III 2012
	29,70	39,05	39,05	R	3,20	IV 2012
	29,70	39,05	39,05	R	3,20	V 2012
	29,70	39,05	39,05	R	3,20	VI 2012

Tabela II. Porównanie wybranych parametrów wpływających na dostępność leków różnych grup terapeutycznych.

Jeśli w kolejnych obwieszczeniach cena (zł) utrzymywała się na jednym ze skrajnych pułapów, oprócz pogrubionej czcionki używano kursywy dla podkreślenia danego stanu.

Źródło: Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia 2012, Nr 4, poz. 4.

30 DDD, odpłatność ryczałtowa jest korygowana proporcjonalnie do stosunku liczby DDD w danym opakowaniu i 30 DDD.

■ Omówienie wyników

Bez wątpienia liczne badania naukowe, innowacje i rozwój firm farmaceutycznych sprawiają, że każdego roku rynek leków dostępnych w aptekach znacząco się zwiększa. Obecność nowych substancji gwarantuje nie tylko możliwość modyfikacji dotychczasowej farmakoterapii, lecz wpływa również na poprawę efektywności leczenia oraz niejednokrotnie jakości życia pacjenta. Postęp technologiczny i ciągły rozwój branży farmaceu-

tycznej oprócz niezaprzeczalnych korzyści niesie z sobą także konieczność nieustannych prac nad dostosowaniem systemu opieki zdrowotnej do bieżących wymagań pacjenta i rynku. Eksperci zwracają uwagę [4], że dostęp do nowoczesnego leczenia powinien stanowić prawo pacjenta, a nie przywilej, dlatego wszelkie zmiany związane z organizacją czy finansowaniem opieki zdrowotnej powinny mieć na uwadze przede wszystkim dobro i korzyść pacjenta. Wydaje się, że nowe zasady refundacji leków wdrożone w Polsce z początkiem 2012 r. częściowo spełniły taki postulat. Niemniej jednak wykonana analiza oraz doświadczenia autorów związane z ponadrocznym funkcjonowaniem zmian w systemie refundacji leków w Polsce wskazują na punkty, które będąc przedmiotem

Lek	A	B	C	D	E	Kolejny numer Obwieszczenia Ministra Zdrowia
	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość opłaty świadczeniobiorcy	
Olanzapina 5 mg		186,12	86,29	R	103,03	II 2011
	85,19	101,57	66,44	R	38,33	I 2012
	85,19	101,43	64,92	R	39,71	II 2012
	85,19	101,43	64,63	R	40,00	III 2012
	85,19	101,29	63,40	R	41,09	IV 2012
	85,19	101,24	61,42	R	43,02	V 2012
	85,19	101,13	61,73	R	42,60	VI 2012
Olanzapina 10 mg		360,24	168,49	R	194,95	II 2011
	170,39	196,74	132,88	R	67,06	I 2012
	170,39	196,59	129,84	R	69,95	II 2012
	170,39	196,59	129,27	R	70,52	III 2012
	170,39	196,45	126,80	R	72,85	IV 2012
	170,39	196,40	122,83	R	76,77	V 2012
	170,39	196,29	123,46	R	76,03	VI 2012
Risperidon o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg		487,74	487,74	R	3,20	II 2011
	433,35	487,78	484,65	R	6,33	I 2012
	433,35	487,77	487,77	R	3,20	II 2012
	433,35	487,77	487,77	R	3,20	III 2012
	433,35	487,77	487,77	R	3,20	IV 2012
	433,35	487,77	487,77	R	3,20	V 2012
	433,35	487,77	487,77	R	3,20	VI 2012

Tabela III. Porównanie wybranych parametrów wpływających na dostępność leków w grupie leków przeciwpsychotycznych.

Jeśli w kolejnych obwieszczeniach cena (zł) utrzymywała się na jednym ze skrajnych pułapów, oprócz **pogrubionej czcionki** używano kursywy dla podkreślenia danego stanu.

Źródło: Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 25 kwietnia 2012 poz. 19.

dyskusji i dalszych prac grup eksperckich, powinny być zmodyfikowane z korzyścią dla pacjenta. Działania takie sprawiałyby, że założenia prezentowane przez Komisję Europejską [1, 3] stałyby się w Polsce realnym programem, a nie tylko nośnym postulatem.

W oczekiwanej tendencji wpisują się zmiany, które w analizowanej grupie leków obserwowano np. w przypadku tamsulozyny, gdyż w 2012 w porównaniu z 2011 r. obniżeniu ceny detalicznej towarzyszył znaczący spadek wysokości odpłatności świadczeniobiorcy za lek (Tabela IV). W dłuższej perspektywie obniżenie ceny dla pacjenta po uwzględnieniu refundacji miało również miejsce w 2012 r. w odniesieniu do jednego z ujętych w badaniu preparatów mlekozastępczych. Według naszych obserwacji zmodyfikowana ustawa refundacyjna i związane z nią regularne korekty list leków refundowanych zaowocowały realnymi oszczędnościami dla rodziców dzieci wymagających specjalnej hipoalergicznnej diety.

Z kolei zmiany, na podstawie których cena wraz z kolejnym obwieszczeniem wzrastała z 9,69 zł do 117,31 zł (Tabela I), jak miało to miejsce w przypadku gosereliny w dawce 10,8 mg, mogą doprowadzać do skrajnych

sytuacji. Pacjent, aby wykupić specjalistyczne leki, potencjalnie musiałby częściowo bądź nawet całkowicie zrezygnować z realizacji pozostałych zaordynowanych leków lub z zakupu dotychczas stosowanych przez niego preparatów z grupy OTC. Analogiczny obraz można by zaobserwować w przypadku gosereliny w dawce 3,6 mg oraz anastrozolu (Tabela I). Inhibitor aromatazy, przepisywany w ilości 3 opakowań na recepcie, z leku wydawanego w 2011 r. za 0,00 zł stał się środkiem istotnie obciążającym budżet wielu pacjentów (najwyższa odpłatność po refundacji 140,37 zł).

Można się zastanowić, czy rozwiązaniem sytuacji, w której lek staje się niedostępny ekonomicznie dla pacjenta, nie będzie zaproponowanie tańszych zamienników danego leku. Substytucja generyczna jest uważana za jeden ze sposobów wygenerowania oszczędności związanych z koniecznością wykupienia ordynowanych leków [5, 6], a rządy i osoby odpowiedzialne za ochronę zdrowia powinny promować leki generyczne zawierające tę samą substancję czynną co leki oryginalne [5]. Jednak w przypadku zamienników leków oryginalnych pojawia się pewien problem związany z indywidualnymi prze-

Lek	B Odplatność (zł) pacjenta w 2011 r. po refundacji	C Najniższa odplatność pacjenta w 2012 r. po refundacji		D Najwyższa odplatność w 2012 r. po refundacji		E Zmiana %		
		Cena (zł)	Obwieszczenie	Cena (zł)	Obwieszczenie	B/C	B/D	C/D
Anastrozol	0,00	5,81	I/12	46,79	IV–V/12	581,00	4679,00*	705,34 ⁺
Filgarstim 960 mcg/ml	106,19	3,20	II–VI/12	19,40	I/12	96,99	81,73	506,25**
Goserelina 3,6 mg	3,20	9,89	III–V/12	43,37	VI/12	209,06	1255,31*	338,52**
Goserelina 10,8 mg	3,20	9,69	III–V/12	117,31	VI/12	202,81	3565,94*	1110,63**
Tamsulozyna o przedłużonym uwalnianiu 0,4 mg	35,04	20,76	I/12	22,54	IV/12	40,75	35,67	8,57**
Olanzapina 5 mg	103,03	38,33	I/12	43,02	V/12	62,80	58,25	12,24**
Olanzapina 10 mg	194,95	67,06	I/12	76,77	V/12	65,60	60,62	14,48**
Risperidon o przedłużonym uwalnianiu 37,5 mg	3,20	3,20	I/12	6,33	II–VI/12	0,00	97,81*	97,81*
Preparat mlekozastępczy przeznaczony dla niemowląt od 6. mż.	11,12	7,06	IV–VI/12	11,00	II–III/12	36,51	1,08*	55,81 ⁺
Preparat mlekozastępczy przeznaczony dla niemowląt od 4. mż.	13,10	3,20	II–VI/12	3,20	II–VI/12	75,57	75,57	0,00**
Amoksylicyna 875 mg + kwas klawulanowy 125 mg	22,80	20,57	II/12	20,60	III–VI/12	9,78	9,65	0,15**

Tabela IV. Procentowe analizy zmian w odplatnościach – porównanie wybranych parametrów.

* Różnica statystycznie znamienne dla $p < 0,05$ względem zmiennej procentowej B/C (kolumna E)

+ Różnica statystycznie znamienne dla $p < 0,05$ względem zmiennej procentowej B/D (kolumna E)

Źródło: Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z 28 czerwca 2012 poz. 49.

konaniami pacjenta. W swoich pracach Himmel i wsp. oraz Hassali i wsp. [5, 7, 8] stwierdzają, że co trzeci pacjent obawia się użycia leków generycznych, a niektórzy z nich wskazują na mniejszą efektywność terapii zamiennikami lub obserwują nasilenie działań niepożądanych. Ponadto Shrank i wsp. [5, 9] uważają, że przewlekłe choroby pacjenci korzystający z politerapii mogą się czuć niepewnie w sytuacji, gdy przy każdorazowej wizycie w aptece jest im oferowane inne opakowanie z odmienną nazwą handlową leku.

Innym problemem ewentualnej substytucji generycznej jest sceptyczne nastawienie niektórych przedstawicieli zawodów medycznych do ordynacji zamienników wcześniej przepisywanego preparatu [5, 10, 11]. Ponadto rzeczywistą barierą substytucji generycznej jest brak zamiennika leku, jak ma to miejsce w przypadku analizowanej w niniejszej pracy gosereliny, gdy pacjent, chcąc nabyć lek, jest zmuszony do zapłacenia określonej kwoty. Oprócz tego na ograniczenie ewentualnej substytucji generycznej wpływają sytuacje, w których farmaceuta mimo dostępności leku o identycznym składzie substancji czynnych nie może wydać pacjentowi zamiennika z częściową odplatnością, ponieważ lek nie spełnia wymogów określonych obowiązującą ustawą refundacyjną. Z podobnym problemem wynikającym z wdrożonych od początku

2012 r. w Polsce zmian zmagają się lekarze. Pomimo chęci zaordynowania pacjentowi tańszego zamiennika nie mogą oni zapisać takiego leku z odpowiednią zniżką, mimo tego samego składu bowiem lek generyczny cechuje się odmiennymi wskazaniem rejestracyjnymi w stosunku do leku oryginalnego, co zgodnie z obowiązującymi przepisami uniemożliwia przepisanie pacjentowi leku ze zniżką wynikającą z wpisania preparatu na listę leków refundowanych. W ten sposób zostaje ograniczona dostępność ekonomiczna pacjentów do tańszych leków generycznych.

Ciekawych spostrzeżeń dostarcza analiza olanzapiny. Ten neuroleptyk mimo znaczącego obniżenia, w 2012 w stosunku do 2011 r., wysokości opłaty świadczeniobiorcy wydaje się nadal lekiem o ograniczonej dostępności ekonomicznej dla pacjenta chorego psychicznie. Należy mieć na uwadze, że osoby dotknięte zaburzeniami psychicznymi w zdecydowanej większości nie mają możliwości podjęcia jakiegokolwiek pracy, a poziom wypracowanych im świadczeń zdrowotnych jest nieadekwatny do ich rzeczywistych potrzeb. Ponadto możliwości finansowe rodziny, w której pojawia się np. schizofrenia, często ulegają negatywnej korekcie. Jest to związane z tym, że w wielu wypadkach jeden z opiekunów chorego [4] rezygnuje z pracy zawodowej, poświęcając swój czas podopiecznemu. Badania przeprowadzone na terenie Eu-

ropy wykazały, że członkowie rodzin osób chorych na schizofrenię przeznaczają dziennie na opiekę nad chorym od 6 do 9 godzin [4, 12–14]. Potwierdza to brak możliwości podjęcia przez te osoby pracy, a zarazem wskazuje na konieczność zagwarantowania specjalistycznych leków w jak najniższych cenach, tak aby kupno niezbędnej farmakoterapii nie było tożsame ze znacznym obciążeniem domowego budżetu. Można powiedzieć, że szansę stanowią licznie dostępne zamienniki oryginalnej olanzapiny. Biorąc pod uwagę jednak przytoczone powyżej obawy pacjentów związane z substytucją generyczną, należy dążyć do zapewnienia możliwie największej dostępności ekonomicznej wszystkich leków, rozumiejąc jednocześnie prawo pacjenta do wyboru leku, który się okazał skuteczny, szczególnie w przypadku chorób przewlekłych, takich jak zaburzenia psychiczne wymagające zrozumienia i akceptacji.

Dostępność ekonomiczna do leków odgrywa szczególnie istotną rolę w zachowaniu przez pacjentów *compliance*. W przypadku pacjenta, który ze względu na zbyt wysoką cenę leku zrealizuje receptę tylko na wybrane leki lub wcale nie wykupuje zalecanej farmakoterapii, trudno będzie mówić o efektywności leczenia. Taka patologiczna sytuacja będzie generować dla płatnika dodatkowe wysokie koszty związane z nawrotowością choroby i wynikającymi z tego dodatkowymi hospitalizacjami [15–17]. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych koszty rehospitalizacji pacjentów chorych na schizofrenię związane z brakiem przestrzegania zaleceń lekarskich wyniosły 1479 milionów dolarów [15–17]. Rummel-Kluge i wsp. [18, 19] zwrócili uwagę, że ponad połowa powtórných hospitalizacji osób chorych na schizofrenię wynika z nieprzestrzegania *compliance*, przekładając się tym samym na wysokie, choć możliwe do uniknięcia koszty. Osoby odpowiedzialne za opiekę zdrowotną w Polsce powinny dążyć do zapewnienia jak największej dostępności ekonomicznej do nowoczesnego i efektywnego leczenia szczególnie w grupie chorób wymagających stosowania przewlekłej farmakoterapii. Znaczenie takiego poglądu potwierdzają analizy farmakoekonomiczne, które dowodzą, że terapia pacjentów chorych psychicznie przy użyciu neuroleptyków atypowych jest w długofalowej perspektywie efektywna kosztowo w porównaniu z leczeniem preparatami starszych generacji [4]. Potwierdza to tezę, że lepiej inwestować w nowoczesną farmakoterapię niż płacić znaczące kwoty za powtórne hospitalizacje pacjentów. Wszelkie korekty cen leków przeciwpsychotycznych czy przeciwnowotworowych powinny zmierzać do sytuacji, którą obserwowano, analizując risperidon o przedłużonym uwalnianiu (Tabele III i IV). Lek ten zarówno w 2011, jak i w 2012 r. pozostawał dostępny ekonomicznie dla pacjentów, a jednorazowa zmiana odpłatności z kwoty 3,20 zł do 6,33 zł nie zaburzała w sposób istotny możliwości jego nabycia. Niestety, tendencji takiej nie obserwuje się, analizując np. leki zawierające goserelinę. Jak istotne terapeutycznie jest zapewnienie pacjentom najnowszych leków, potwierdza badanie e-STAR (Electronic Schizophrenia Adherence Registry), w którym wykazano, że użycie risperidonu w formie długo działającej iniekcji prowadziło do zmniejszenia ryzyka nawrotów

choroby i wskaźników rehospitalizacji. Ponadto obserwowano ograniczenie postaw agresywnych wśród osób chorych psychicznie oraz uzyskano doskonałe wyniki dotrzymania *compliance* w porównaniu z pacjentami leczonymi środkami stosowanymi doustnie [20, 21]. Ważne jest więc sugerowanie decydom w Polsce, że cena tego leku ma istotne znaczenie dla zachowania przez pacjenta zalecanej farmakoterapii i będzie się przekładać nie tylko na poprawę skuteczności leczenia i jakości życia pacjentów, lecz również – jak dowodzą prezentowane w pracy doniesienia – powinna owocować znacznymi oszczędnościami w perspektywie długofalowej.

Oczywiste jest, że zasoby finansowe płatnika są ograniczone, jednak zagwarantowanie pacjentom dostępności ekonomicznej do specjalistycznej i skutecznej terapii musi stanowić priorytet działań decydom opieki zdrowotnej. Rozwiązaniem mogącym zapewnić środki niezbędne do maksymalnego dofinansowania farmakoterapii niektórych grup złożonych i społecznie istotnych schorzeń jest praca nad ustabilizowaniem rynku leków w obrębie substancji czynnych dostępnych w tej samej dawce zarówno jako lek objęty refundacją, jak i preparat wydawany bez recepty lekarskiej (OTC). Z jednej strony w takiej sytuacji mamy do czynienia z lekiem wymagającym kontroli fachowego personelu medycznego i wydawanym w aptece za okazaniem recepty, z drugiej ten sam lek, lecz w mniejszym opakowaniu jednostkowym, jest dostępny bezproblemowo również na stacjach benzynowych czy w sklepach ogólnospożywczych. Wśród substancji funkcjonujących w zależności od wielkości opakowania na rynku leków refundowanych i OTC można wymienić m.in. niektóre inhibitory pompy protonowej, antagonistę receptora H₂ czy popularny niesteroidowy lek przeciwwzapalny. Skoro takie leki zostały uznane za środki OTC, to może warto się zastanowić nad możliwością przeniesienia refundacji z grupy takich substancji czynnych na rzecz leków stosowanych w zaburzeniach wymagających złożonego, chronicznego i często drogiego leczenia, jak np. choroby psychiczne czy farmakoterapia nowotworów.

Wnioski

Nowa ustawa refundacyjna wprowadzona w Polsce 1 stycznia 2012 r. porządkuje w pewien sposób rynek leków w Polsce, zapewniając m.in. równe ceny leków refundowanych w całej Polsce. Mimo trwałego obniżenia cen niektórych farmaceutyków istotne zmiany odpłatności za leki towarzyszące kolejnym obwieszczeniom Ministra Zdrowia powodują dezorientację wśród pacjentów oraz ograniczają dostępność ekonomiczną osób chorych do niezbędnej farmakoterapii. Należy utrzymać obserwowany spadkowy trend w przypadku analizowanych w pracy preparatów mlekozastępczych czy leków zawierających tamsulozynę oraz risperidon w formie długo działającej, umożliwi to bowiem osiągnięcie sugerowanych przez Komisję Europejską strategicznych celów bieżącej polityki zdrowotnej krajów Unii Europejskiej. Prace legislacyjne nad substancjami czynnymi funkcjonującymi w tych samych dawkach zarówno w grupie

leków refundowanych, jak i wydawanych bez recepty powinny się przełożyć na oszczędności, które mogłyby zostać wykorzystane w celu zwiększenia dostępności ekonomicznej np. do terapii przeciwnowotworowej lub przeciwpsychotycznej. Pomimo niedociągnięć oraz obecności zapisów kontrowersyjnych dla środowisk medycznych i farmaceutycznych przyjęty w Polsce kierunek normalizacji i optymalizacji rynku leków wydaje się słuszny i zgodny z założeniami Komisji Europejskiej. Dalsze prace i nowelizacje obowiązującej ustawy są niezbędne w celu zapewnienia pacjentom większej dostępności ekonomicznej do leczenia, osiągnięcia stabilności rozwoju branży farmaceutycznej oraz zapewnienia stabilności finansowej systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Przypis

¹ Jednorazowe użycie w pracy nazw handlowych nie ma na celu reklamy jakiegokolwiek leku, lecz posiada **charakter informacyjny** mający zapewnić łatwość zrozumienia tekstu (brak konfliktu interesów).

Piśmiennictwo

- Cleemput I., Franken M., Koopmanschap M., Polain M., *European Drug Reimbursement Systems' Legitimacy: Five-Country Comparison and Policy Tool*. „International Journal of Technology Assessment in Health Care” 2012; 28, 4: 1–9.
- U.S. Department of Health and Human Services, *Strategic Plan Fiscal year 2010–2015*. Department of Health and Human Services, Washington, DC 2010.
- High Level Group on Health Services and Medical Care, *Background document setting out health system objectives of particular interest to different European committees*. European Commission, Surrey 2004.
- Araszkiewicz A. (red.), *Biała Księga, Osoby chorujące na schizofrenię w Polsce*, Raport 2011: 6–35.
- Decollogny A., Eggli Y., Halfon P., Lufkin TM., *Determinants of generic drug substitution in Switzerland*. „BMC Health Service Research” 2011; 11, 17 doi: 10.1186/1472-6963-11-17.
- Andersson K., Bergström G., Petzold M.G., Carlsten A., *Impact of a generic substitution reform on patients' and society's expenditure for pharmaceuticals*. „Health Policy” 2007; 81, 2–3: 376–384.
- Himmel W., Simmenroth-Nayda A., Niebling W., Ledig T., Jansen R.D., Kochen M.M., Gleiter C.H., Hummers-Pradiner E., *What do primary care patients think about generic drugs?* „International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics” 2005; 43, 10: 472–479.
- Hassali M.A., Shafie A.A., Jamshed S., Ibrahim M.I., Awaisu A., *Consumers' views on generic medicines: a review of the literature*. „International Journal of Pharmacy Practice” 2009; 17, 2: 79–88.
- Shrank W.H., Hoang T., Ettner S.L., Glassman P.A., Nair K., DeLapp D., Dirstine J., Avorn J., Asch S.M., *The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceutical improves medication adherence for chronic conditions*. „Archives of Internal Medicine” 2006; 166, 3: 332–337.
- Heikkilä R., Mäntyselkä P., Hartikainen-Herranen K., Ahonen R., *Customers' and physicians' opinions of and experiences with generic substitution during the first year in Finland*. „Health Policy” 2007; 82, 3: 366–374.
- Granlund D., *Are private physicians more likely to veto generic substitution of prescribed pharmaceuticals?* „Social Sciences & Medicine” 2009; 69, 11: 1643–1650.
- Magliano L., Fiorillo A., Malangone C., Aletti A., Belotti G., Bevilacqua P., Delle Femine A.L., Fontana G., Maucioni F., Travi M., Zanusi P., Rossi A., Maj M., *Family burden in schizophrenia: effects of socio-environmental and clinical variables and family intervention*. „Epidemiologia e Psichiatria Sociale” 1998; 7, 3: 178–187.
- Magliano L., Fadden G., Economou M., Xavier M., Held T., Guarneri M., Marasco C., Tosini P., Maj M., *Social and clinical factors influencing the choice of coping strategies in relatives of patients with schizophrenia: results of the BIOMED I study*. „Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology” 1998; 33, 9: 413–419.
- Magliano L., Fadden G., Madianos M., de Almeida J.M., Held T., Guarneri M., Marasco C., Tosini P., Maj M., *Burden on the families of patients with schizophrenia: results from the BIOMED I study*. „Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology” 1998; 33, 9: 405–412.
- Daltio D.S., Mari J.J., Ferraz M.B., *Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of Sao Paulo*. „Revista Saude Publica” 2011; 45, 1: 14–23.
- Weiden P.J., Olfson M., *Cost of relapse in schizophrenia*. „Schizophrenia Bulletin” 1995; 21, 3: 419–429.
- Sun S.X., Liu G.G., Christensen D.B., Fu A.Z., *Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotics nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States*. „Current Medical Research & Opinion” 2007; 23, 10: 2305–2312.
- Rummel-Kluge Ch., Pitschel-Walz G., Bäuml J., Kissling W., *Psychoeducation in Schizophrenia – Results of a Survey of All Psychiatric Institutions in Germany, Austria, and Switzerland*. „Schizophrenia Bulletin” 2006; 32, 4: 765–775.
- Weiden P., Glazer W., *Assessment and treatment selection for „revolving door” inpatients with schizophrenia*. „The Psychiatric Quarterly” 1997; 68, 4: 377–392.
- Czernikiewicz A., Łoza B., *Znaczenie współpracy w terapii schizofrenii. Efektywność i bezpieczeństwo risperidonu stosowanego w formie długo działającej iniekcji*. *Neuropsychiatria*. „Przegląd Kliniczny” 2010; 2, 1: 17–22.
- Olivares J.M., Peuskens J., Pecenek J., Ressler S., Jacobs A., Akhras K.S., e-STAR Study Group, *Clinical and resource-use outcomes of risperidone long-acting injection in recent and long-term diagnosed schizophrenia patients: results from a multinational electronic registry*. „Current Medical Research & Opinion” 2009; 25, 9: 2197–2206.

Rola farmaceuty w wykrywaniu i rozwiązywaniu problemów lekowych wśród pacjentów ambulatoryjnych

Agnieszka Skowron, Justyna Dymek

Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Zakład Farmacji Społecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, agnieszka.skowron@uj.edu.pl; jdymek@cm-uj.krakow.pl

Abstract

The role of community pharmacists in identification and solving of drug-related problems among ambulatory patients

Pharmacotherapy is the most often used type of therapeutic intervention. Unfortunately the huge amount of money is consumed due to lack of safety or effectiveness of medicinal products. Most of the pharmacotherapy problems are identified as a drug-related problems (DRP). The Drug-Related Problem is an event or circumstances involving drug therapy that actually or potentially interferes with desired health outcomes. The aim of our analysis was the qualitative and quantitative description of DRP among chronically ill patients. We have analyzed the Medication Drug Review of 93 patients in Cracow. Results. Almost 13% of patients used more than 10 medicinal product. The 789 DRPs was identified, the most often occur an adverse drug events and about 11% are DRP recognized as lack of effectiveness of therapy. About 1/3 of all DRPs is connected to OTC medication only or combination of OTC and prescribed medication. Conclusion. The community pharmacists should be involved in identification and solving DRPs among ambulatory patients.

Key words: chronic disease, community pharmacy, drug-related problem, pharmacists

Słowa kluczowe: apteka ogólnodostępna, choroba przewlekła, farmaceuta, problem lekowy

Wprowadzenie

Współczesne nauki medyczne i farmaceutyczne skupiają się na wprowadzaniu do leczenia kolejnych innowacyjnych produktów leczniczych. Ich odkrywcy mają nadzieję, że poprawi to zdrowie społeczeństwa i znajdzie odzwierciedlenie w poprawie wskaźników ekonomicznych systemu zdrowotnego. W obecnym systemie opieki zdrowotnej farmakoterapia jest bowiem najczęściej zlecaną i podejmowaną formą leczenia.

Niestety, obiecujące wyniki badań klinicznych nie zawsze znajdują odzwierciedlenie w poprawie stanu zdrowia chorych, u których zastosowano lek po wprowadzeniu go na rynek. Brak przewidywanej na podstawie wyników badań klinicznych skuteczności obserwuje się zarówno w terapiach stosowanych przewlekłe, szczególnie wśród pacjentów cierpiących na choroby cywilizacyjne, układu sercowo-naczyniowego, układu od-

dechowego czy choroby metaboliczne, jak i w leczeniu schorzeń ostrych, np. za pomocą antybiotyków. Badania użytkowania leków pokazują zwykle nie tylko brak dostatecznego/zakładanego efektu farmakoterapii, lecz również ujawnianie licznych dodatkowych dolegliwości u pacjentów, które mogą być skutkiem stosowania leków. Wszystko to przyczynia się do wzrostu kosztów w systemie opieki zdrowotnej [1–3].

Ujawnienie podczas farmakoterapii wszelkiego rodzaju skarg, objawów negatywnych lub innych dolegliwości wskazywanych przez pacjenta określa się mianem **problemu lekowego** (*drug related problem* – DRP). Definicja problemu lekowego opracowana przez Europejską Sieć Opieki Farmaceutycznej (*Pharmaceutical Care Network Europe* – PCNE) wskazuje, że jest to zdarzenie lub okoliczność dotycząca leczenia farmakologicznego, która w sposób rzeczywisty lub potencjalny zakłóca osiągnięcie pożądanых skutków zdrowotnych [4]. Jest

to każdy niepożądany efekt farmakoterapii, zauważony przez samego pacjenta lub zdiagnozowany przez lekarza, np. jako proces chorobowy, który ma związek ze stosowaną farmakoterapią lub jej brakiem [5–8].

Jedną z pierwszych klasyfikacji problemów lekowych była klasyfikacja naukowców amerykańskich Ch.D. Hepler i L. Strand, w której wskazano siedem podstawowych grup problemów obejmujących sytuacje, gdy pacjent: (1) ma wskazania do rozpoczęcia farmakoterapii lub wymaga podania dodatkowego leku; (2) stosuje lek, którego nie potrzebuje lub jest on u niego niewskazany; (3) zażywa nieodpowiedni lek, nieprawidłowo dobrany, w tym przeciwwskazany; (4) zażywa zbyt małą lub (5) zbyt dużą dawkę leku; (6) skarży się na działania niepożądane; (7) nie zażywa leku prawidłowo [7, 9].

Opracowana przez PCNE Klasyfikacja Problemów Lekowych (v.6.2) obejmuje problemy (*Problems – P*); ich przyczyny (*Causes – C*); działania, które można podjąć, aby rozwiązać problem (*Intervention – I*) oraz rezultaty podjętych działań (*Outcomes – O*). W klasyfikacji wyróżniono trzy podstawowe sfery, które można określić mianem problemu lekowego, są to: brak efektu terapii, ujawnienie działań niepożądanych i toksycznych leku oraz niewspółmierne do uzyskanych wyników koszty terapii. Dla każdej z tych sfer zdefiniowano podkategorie określające szczegółowo rodzaje należących do danej kategorii problemów. Klasyfikację Problemów Lekowych według PCNE v.6.2 w wersji polskiej przedstawiono w Załączniku 1, dodatkowo ujęto w niej wyjaśnienia dotyczące sytuacji, które należy klasyfikować w poszczególnych kategoriach [4].

Wiele lat temu w dokumentach Światowej Federacji Farmaceutycznej (*Fédération Internationale Pharmaceutique – FIP*) wskazano, że jedną z podstawowych ról farmaceuty w systemie opieki zdrowotnej jest kontrolowanie użytkowania leku w celu zapewnienia bezpieczeństwa i skuteczności farmakoterapii. Jednym z działań, które temu służy, jest opieka farmaceutyczna, rozumiana przede wszystkim jako współpraca z pacjentem w celu monitorowania jego farmakoterapii, a rezultatem prawidłowo prowadzonej opieki farmaceutycznej powinien być wzrost jakości życia chorego [10–13].

W wielu krajach rozwiniętych farmaceuci są tą grupą zawodową, która z powodzeniem przeprowadza analizę stosowanych leków, wykrywa, eliminuje i zapobiega problemom lekowym. Działania te przyczyniają się do poprawy zdrowia społeczeństwa oraz polepszenia sytuacji ekonomicznej systemów opieki zdrowotnej [14]. Farmaceuta podczas kontaktu z pacjentem w aptece otrzymuje, a w ramach opieki farmaceutycznej ma obowiązek gromadzenia informacji dotyczących wszystkich stosowanych przez pacjenta leków, jest więc ostatnim fachowym pracownikiem systemu zdrowotnego, z którym spotyka się pacjent przed rozpoczęciem stosowania leku i jedynym, który ma możliwość kontrolowania i monitorowania zażywania leków wydawanych bez preskrypcji lekarskiej [15, 16].

Także w Polsce od lat podejmowane są projekty, których celem jest implementacja działań i usług obejmujących opiekę farmaceutyczną do aptek ogólnodostępnych,

zgodnie bowiem z Ustawą z dnia 10 stycznia 2008 r. o zmianie ustawy o izbach aptekarskich (Dz.U. z 2008 r. Nr 47, poz. 273) opieka farmaceutyczna jest jedną z form wykonywania zawodu farmaceuty. Należy podkreślić, że jest to dokumentowany proces, „w którym farmaceuta, współpracując z pacjentem i lekarzem, a w razie potrzeby z przedstawicielami innych zawodów medycznych, czuwa nad prawidłowym przebiegiem farmakoterapii w celu uzyskania określonych jej efektów poprawiających jakość życia pacjenta” [17].

Celem badania była ocena ilościowa i jakościowa zjawiska problemów lekowych wśród pacjentów cierpiących na choroby przewlekłe. Do analizy jakościowej problemów lekowych wykorzystano Klasyfikację Problemów Lekowych według PCNE v.6.2. Kryterium włączenia danych pacjenta do analizy było zdiagnozowanie u niego co najmniej jednego z następujących schorzeń przewlekłych: nadciśnienia tętniczego pierwotnego, astmy lub przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, cukrzycy typu 1 lub 2.

Metodyka badania

Przeprowadzono retrospektywną analizę danych subiektywnych, zebranych podczas bezpośrednich wywiadów lekowych od pacjentów korzystających z usług aptek ogólnodostępnych. Indywidualne wywiady lekowe zostały zebrane przez studentów Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w czasie odbywania przez nich 6-miesięcznego stażu w aptece ogólnodostępnej w ramach VI roku studiów na kierunku farmacja apteczna. Jednym z elementów stażu jest przygotowanie studentów do prowadzenia opieki farmaceutycznej, w ramach tego przygotowania zadaniem studentów stażystów z Wydziału Farmaceutycznego UJ CM jest zebranie anonimowego wywiadu lekowego od jednego z pacjentów zgłaszających się do apteki, a następnie na jego podstawie dokonanie analizy rzeczywistych i potencjalnych problemów lekowych. Na potrzeby przeprowadzenia wywiadu lekowego został przygotowany ustrukturyzowany kwestionariusz wywiadu, który stanowi integralną część dziennika stażu. Przed rozpoczęciem stażu w ramach przedmiotu opieka farmaceutyczna w IX semestrze studenci zapoznają się z zasadami przeprowadzania wywiadów lekowych w trakcie opieki farmaceutycznej oraz z zasadami analizy farmakoterapii pod kątem wykrywania i rozwiązywania problemów lekowych. Kwestionariusz wywiadu jest poprzedzony krótką informacją dla studenta dotyczącą kryteriów włączenia pacjenta oraz określającą zadania związane z analizą zebranych danych. Kwestionariusz zawiera pytania otwarte i zamknięte dotyczące zdiagnozowanych u pacjenta schorzeń przewlekłych, jego wagi, wzrostu, wieku, typu stosowanej diety, ostatnich wartości samodzielnie monitorowanych parametrów skuteczności terapii, takich jak: ciśnienie skurczowe i rozkurczowe krwi, stężenie glukozy we krwi oraz wartość PEF. Zasadniczą część kwestionariusza obejmuje dane dotyczące stosowanych leków, w odrębnych tabelach zbierane są dane dotyczące leków stosowanych przewlekłe i doraźnie: nazwa, stosowany schemat dawkowania,

rodzaj ujawnionych działań niepożądanych. W przypadku leków przyjmowanych przewlekłe zbierana jest również informacja o okresie stosowania leku (od kiedy) oraz subiektywne odczucia pacjenta dotyczące stosowania się do zaleceń terapeutycznych (*compliance*), a w odniesieniu do leków przyjmowanych doraźnie student zaznaczał dodatkowo, jaką ilość leku zakupił pacjent w ciągu ostatnich trzech miesięcy. Zebrane przez studentów wywiady lekowe zostały poddane analizie merytorycznej badacza z Zakładu Farmacji Społecznej UJ CM (JD). W odniesieniu do każdego ze stosowanych przez pacjenta leków ustalono grupę ATC oraz zalecany przez producenta schemat dawkowania zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Zebrane w wywiadach informacje przeanalizowano, sprawdzając, czy pacjent:

- nie ma przeciwwskazania do zastosowania danego preparatu;
- zgłasza dolegliwości, które mogą być sklasyfikowane jako działania niepożądane danego produktu leczniczego;
- deklaruje stosowanie leku zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi;
- stosuje kombinacje leków, które wchodzi w interakcje lek-lek, lek-pożywienie;
- stosuje schemat dawkowania zgodny z zaleceniami producenta leku.

W analizie problemów lekowych wykorzystano dane zawarte w Charakterystykach Produktu Leczniczego dostępnych w portalach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [18], producentów leków lub Centrum Informacji o Leku [19], Europejskiej Agencji Leków (*European Medicines Agency*) [20] oraz Pharmindexu [21]. Do wyszukiwania interakcji lekowych użyto ogólnodostępnych

wyszukiwarek interakcji: Ministerstwa Zdrowia [22] i *Drug Interaction Checker* [23].

Dane ilościowe ciągle przedstawiono w postaci wartości średnich, zakresu minimum–maksimum oraz odchylenia standardowego, a w odniesieniu do danych ilościowych dychotomicznych zastosowano rozkład procentowy lub podano ilości uzyskane w poszczególnych kategoriach. W analizach w grupach wykorzystano testy t-Studenta (przy porównaniu danych ciągłych z dwóch kategorii) lub jednoczynnikową analizę wariancji (przy porównaniu danych ciągłych zawierających więcej niż dwie kategorie). Porównanie danych dychotomicznych wykonano z wykorzystaniem testu chi kwadrat. We wszystkich sytuacjach za istotne uznano wyniki, dla których wartość p była mniejsza od 0,05.

Problemy lekowe sklasyfikowano, wykorzystując Klasyfikację Problemów Lekowych według PCNE v.6.2 [4].

Wyniki

Wywiady zostały przeprowadzone przez studentów w okresie od października 2009 do marca 2010 r. Ogółem zebrano dane od 93 osób. Ze względu na brak w wywiadzie informacji o płci pacjenta przedstawienie danych oddzielnie dla kobiet i mężczyzn nie jest możliwe. W Tabeli I przedstawiono charakterystykę pacjentów, uwzględniając ich wiek, liczbę zdiagnozowanych chorób, liczbę stosowanych leków oraz wartości wybranych parametrów klinicznych.

Wywiady lekowe przeprowadzono wśród pacjentów w wieku 24–88 lat. Pacjenci skarżyli się, że chorują na 1–5 różnych chorób, wymagających stałego leczenia. Znaczna ich część chorowała na nadciśnienie (n = 77, 82,7%) i/lub cukrzycę (n = 30, 32,2%), spośród chorych z cukrzycą aż

	Nadciśnienie tętnicze*	Cukrzyca*	Astma lub POChP*	Ogółem
Liczba chorych	77	30	14	93
Wiek (lata: średnia, zakres)	66,4 (35–88)	65,9 (30–87)	51,6 (24–88)	63 (24–88)
Średnia liczba chorób (zakres)	1,8 (1–5)	2,4 (1–5)	1,8 (1–4)	1,8 (1–5)
Leki ogółem (średnia, zakres)	9,2 (4–22)	10,9 (5–22)	9,9 (5–18)	9 (4–22)
Leki stosowane przewlekłe (średnia, zakres)	6,6 (2–17)	8,4 (4–17)	6,5 (2–17)	6,3 (2–17)
Leki stosowane doraźnie (średnia, zakres)	2,7 (0–6)	2,5 (0–5)	3,4 (1–8)	2,7 (0–8)
BMI (średnia, zakres)	28,75 (20,45–41,62)	31,13 (20,83–41,62)	24,7 (16,61–41,62)	28,73 (16,61–41,62)
Średnie SBP/DBP (mm Hg)	139,9/83,4	138,9/78,27	122/76,2	138,4/82,8
Prawidłowe SBP (%)	53,6	46,2	83,3	55,5
Prawidłowe DBP (%)	62,7	73,1	100	65,4
Prawidłowe SBP i DBP (%)	48	42,3	83,3	50,6
Glikemia (mmol/l)	7,13	7,25	5,9	6,9
Stosowanie diety, n (%)	34 (44,7)	19 (63,3)		41 (44,6)

Tabela I. Charakterystyka pacjentów, wśród których przeprowadzono wywiady lekowe.

* Wszyscy chorzy, u których zdiagnozowano daną chorobą, w tym również chorzy z dodatkowymi schorzeniami przewlekłymi (astmą, nadciśnieniem lub cukrzycą), DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi, SBP – skurczowe ciśnienie krwi.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

25 osób deklarowało również zdiagnozowane i leczone nadciśnienie. Wśród 14 pacjentów z astmą lub POChP jedna osoba chorowała również na nadciśnienie i cukrzycę, a dwie na nadciśnienie. Ogółem u 27 osób zdiagnozowano co najmniej 2 choroby spośród tych, które stanowiły podstawę włączenia do niniejszego badania. U większości pacjentów obserwowano podwyższone BMI, a średni BMI wyniósł 28,7 (klasyfikowany jako nadwaga). Średnie wartości ciśnienia skurczowego krwi nie przekraczały wartości uznanych za prawidłowe (140 mm Hg). Jednak średnie ciśnienie rozkurczowe, podobnie jak średnia glikemia, przekraczały wartości prawidłowe. Zaledwie 50% pacjentów podało takie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego podczas ostatniego pomiaru, które można uznać za prawidłowe. U 83 pacjentów (89%) stwierdzono wskazanie (ze względu na zdiagnozowane choroby) do stosowania pewnych ograniczeń żywnościowych (diety), tymczasem zaledwie 40 (43%) chorych deklarowało stosowanie diety, najczęściej było to ograniczenie spożycia cukrów i tłuszczu (n = 23; 25%).

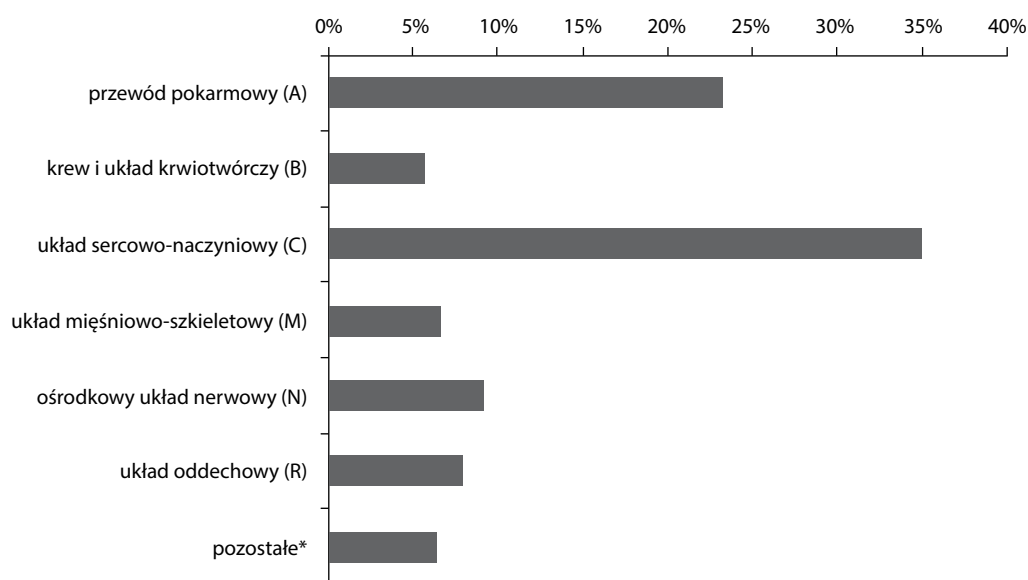
Pacjenci deklarowali stosowanie od 4 do 22 leków ogółem (średnia 9,0; SD = 3,6), w tym 2–17 (średnia 6,3; SD = 2,9) to leki stosowane przewlekle. Za przewlekle stosowanie uznano sytuację, gdy pacjent deklarował stosowanie leku przez co najmniej 3 miesiące. Od 0–8 (średnia 2,7; SD = 1,7) leków pacjenci kupowali w celu doraźnego zastosowania. Największy udział w całkowitych zakupach leków miały leki z grupy C, czyli stosowane w chorobach układu sercowo-naczyniowego (n = 292, 35%), leki stosowane w chorobach przewodu pokarmowego (n = 193, 23%) oraz leki stosowane w chorobach ośrodkowego układu nerwowego (n = 76, 9%); szczegółowe dane przedstawiono na **Wykresie 1**.

W terapii przeważają leki stosowane przewlekle (n = 586, 70%), a znaczną część tej grupy stanowią produkty lecznicze wydawane z apteki na podstawie recepty (n = 498, 59%), natomiast leki stosowane doraźnie pacjenci częściej kupują bez recepty (p < 0,01, test chi kwadrat) – szczegółowe dane w **Tabeli II**.

Znaczna część chorych zażywa więcej niż 3 leki przewlekle, zaledwie jedna osoba deklarowała stosowanie tylko 2 leków (35-letni chory z nadciśnieniem tętniczym, BMI = 26,2 i prawidłowymi wartościami ciśnienia krwi). Prawie 13% chorych (n = 12) zażywa 10 i więcej leków przewlekle. Dodatkowo pacjenci stosują również leki doraźnie, a około 15% (n = 14) przyznaje się do stosowania w różnych okresach 5 i więcej leków doraźnie. Szczegółowy rozkład liczby pacjentów ze względu na liczbę stosowanych leków przedstawiono w **Tabeli III**.

Ogółem w trakcie retrospektywnej analizy wykryto 789 sytuacji, które można uznać za potencjalne lub rzeczywiste problemy lekowe, u jednego pacjenta pojawiało się średnio 8,5 (SD = 5,8) problemów lekowych, a maksymalnie u jednego pacjenta wykryto 40 problemów lekowych (był to pacjent chorujący wyłącznie na nadciśnienie tętnicze i stosujący ogółem 6 leków, w tym 3 leki zlecone do przewlekłego stosowania). Średnio najwięcej (10,4; SD = 5,5) problemów wykryto w grupie osób chorujących na cukrzycę i nadciśnienie tętnicze równocześnie. Szczegółowe dane dotyczące oceny ilościowej problemów lekowych w zależności od rodzaju i liczby zdiagnozowanych u pacjenta schorzeń przedstawiono w **Tabeli IV**.

Jeden problem lekowy dotyczył średnio 2 leków (SD = 0,7), co oznacza, że zwykle był to problem, którego przyczyną było nieprawidłowe lub przeciwwskazane połączenie leków. Nie obserwowano korelacji między



Wykres 1. Rozkład procentowy leków stosowanych przez pacjentów (według klasyfikacji ATC).

* Pozostałe: dermatologiczne (D), układ moczowo-płciowy i hormony płciowe (G), leki hormonalne do stosowania wewnętrznego (bez hormonów płciowych) (H), leki stosowane w zakażeniach (J), leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące (L), narządy wzroku i słuchu (S).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Typ sprzedaży \ Rodzaj terapii	Leki stosowane przewlekle n (%)	Leki stosowane doraźnie n (%)	OGÓŁEM n (%)
Recepta lekarska (Rp)	498 (59,4)	57 (6,8)	555 (66,2)*
Sprzedaż odřejczna (OTC)	88 (10,5)	196 (23,4)	284 (33,9)*
SUMA, n (%)	586 (69,9)*	253 (30,2)*	839

Tabela II. Rozkład typów sprzedaży w zależności od typu terapii (przewlekle/doraźna).

* $p < 0,01$

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Liczba leków	Leki stosowane przewlekle			Leki stosowane doraźnie			Leki ogółem		
	n	%	% skum.	n	%	% skum.	n	%	% skum.
0				8	8,6	8,6			
1				21	22,6	31,2			
2	1	1,1	1,1	14	15,1	46,2			
3	13	13,9	15,1	17	18,3	64,5			
4	16	17,2	32,3	19	20,4	84,9	7	7,5	7,5
5	15	16,1	48,4	9	9,7	94,6	7	7,5	15,1
6	12	12,9	61,3	4	4,3	98,9	7	7,5	22,6
7	6	6,5	67,7				10	10,8	33,3
8	15	16,1	83,9	1	1,1	100	17	18,3	51,6
9	3	3,2	87,1				13	14	65,6
10	2	2,2	89,3				8	8,6	74,2
11	3	3,2	92,5				5	5,4	79,6
12	2	2,2	94,6				4	4,3	83,9
13	3	3,2	97,9				4	4,3	88,3
14	1	1,1	98,9				5	5,4	93,5
16							2	2,2	95,7
17	1	1,1	100						
18							3	3,2	98,9
22							1	1,1	100

Tabela III. Ilościowa analiza użytkowania leków przewlekle i doraźnie na podstawie wywiadów lekowych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Choroba	Liczba chorych	Liczba problemów ogółem	Średnia liczba problemów/pacjenta (SD)	Zakres (min.–maks.)
Nadciśnienie tętnicze	77	698	9,1 (5,9)	2–40
Cukrzyca	30	280	9,3 (5,5)	2–29
w tym nadciśnienie i cukrzyca	24	249	10,4 (5,5)	7–24
Astma (lub POChP)	14	82	5,6 (3,9)	0–16
w tym nadciśnienie i astma	2	8	4,0 (0)	–
w tym nadciśnienie, cukrzyca i astma	1	7	7,0 (–)	–
Ogółem	93	789	8,5 (5,8)	0–40

Tabela IV. Analiza ilościowa problemów lekowych wśród pacjentów chorujących przewlekle.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

liczbą stosowanych przez pacjenta leków a liczbą ujawnionych problemów lekowych ($r = 0,13$, $p < 0,05$), słabą korelację obserwowano pomiędzy liczbą stosowanych leków a liczbą zgłaszanych przez pacjentów objawów, które mogą stanowić działanie niepożądane leków ($r = 0,29$, $p < 0,05$). Jednak istotnie częściej obserwowano problemy lekowe w grupie pacjentów, którzy stosowali więcej niż 5 leków przewlekle (10 vs 6,8, $p < 0,05$, test t-Studenta), a działania niepożądane zgłaszali częściej pacjenci, którzy stosowali ponad 10 leków ogółem (1,2 vs 2,1, $p < 0,05$, test t-Studenta).

Pacjenci zgłaszali średnio 1,4 (SD = 1,5; zakres 0–5) działań niepożądanych, ogółem zgłoszono działania niepożądane w odniesieniu do 131 stosowanych leków.

W przypadku 83 leków stwierdzono stosowanie zbyt małej dawki leku przez pacjenta, a w przypadku 5 leków pacjenci deklarowali stosowanie większej dawki niż zalecona, obydwie sytuacje dotyczyły przede wszystkim leków stosowanych przewlekle. Dane szczegółowe dotyczące ujawnionych działań niepożądanych oraz sytuacji stosowania nieprawidłowych dawek w zależności od choroby przedstawiono w **Tabeli V**.

Znaczną część problemów lekowych stanowią te związane z działaniami niepożądanymi ($n = 562$, 71%), a ponad 11% ($n = 87$) to sytuacje, w których wykazano brak skuteczności terapii pomimo jej zastosowania (**Tabela VI**). Znacznie rzadziej zaobserwowano stosowanie zbyt dobrej lub zbyt kosztownej terapii ($n = 43$, 5,4%).

Choroba	Ujawnione działania niepożądane, n (średnia, SD)	Zbyt duża dawka leku, n (średnia, SD)		Zbyt mała dawka leku, n (średnia, SD)	
		P	D	P	D
Nadciśnienie tętnicze	103 (1,34; 1,47)	4 (0,05; 0,28)	1 (0,01; 0,11)	59 (0,77; 0,87)	17 (0,22; 0,55)
Cukrzyca	50 (1,67; 1,56)	1 (0,03; 0,18)	1 (0,03; 0,18)	10 (0,33; 0,6)	26 (0,87; 0,97)
w tym nadciśnienie i cukrzyca	42 (1,75; 1,6)	1 (0,04; 0,2)	1 (0,04; 0,2)	25 (1,04; 0,99)	9 (0,37; 0,6)
Astma (lub POChP)	24 (1,7; 1,4)	–	–	9 (0,64; 0,63)	1 (0,07; 0,26)
w tym nadciśnienie i astma		–	–	3 (1,5; 0,7)	–
w tym nadciśnienie, cukrzyca i astma		–	–	–	–
Ogółem	131 (1,41; 1,47)	4 (0,04; 0,25)	1 (0,01; 0,1)	64 (0,68; 0,83)	19 (0,2; 0,5)

Tabela V. Problemy lekowe związane z działaniami niepożądanymi i nieprawidłowymi dawkami leków.

D – leki stosowane doraźnie, P – leki stosowane przewlekle.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Problem ogólny	Kod	Problem szczegółowy	n	% klasy głównej	% ogółu
Efektywność terapii	P1.1	Brak efektu terapii/niepowodzenie terapii	23	13	2,92
	P1.2	Efekt terapii nie jest optymalny	87	51	11,03
	P1.3	Niewłaściwy efekt terapii	46	27	5,83
	P1.4	Brak terapii mimo wskazań	15	09	1,9
Działania niepożądane leków	P2.1	Reakcja niepożądana niezwiązana z alergią	562	99	71,23
	P2.2	Reakcja niepożądana – alergia	1	00	0,13
	P2.3	Reakcja niepożądana związana z toksycznością leku	4	01	0,51
Koszty leczenia	P3.1	Terapia bardziej kosztowna, niż jest to konieczne	19	44	2,4
	P3.2	Terapia zbyt dobra (niepotrzebna)	24	56	3,04
Inne	P4.1	Pacjent niezadowolony z terapii pomimo uzyskania optymalnych klinicznych i ekonomicznych efektów terapii	7	88	0,89
	P4.2	Niewyjaśniony problem/narzekania pacjenta. Konieczne dalsze doprecyzowanie	1	12	0,13

Tabela VI. Rozkład problemów lekowych w grupie badanej (według klasyfikacji PCNE).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie www.pcne.org; dostęp: 22.05.2013.

Choć znaczna część problemów lekowych (**Tabela VII**) dotyczy produktów leczniczych stosowanych przewlekle i wydawanych na podstawie recepty lekarskiej (n = 494, 62,8%), to jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że prawie 1/3 problemów dotyczy sytuacji, w której stosowane były tylko leki wydawane bez recepty (n = 68, 8,6%) lub problem wywołały leki bez recepty stosowane łącznie z lekami o kategorii dostępności Rp (n = 158, 20%).

Farmaceuta może zaproponować kilka działań, których celem jest rozwiązanie wykrytego problemu lekowego. W przypadku niniejszego badania po wykryciu problemu lekowego badacz proponował co najmniej jeden rodzaj interwencji, który w danym przypadku mógłby zostać zastosowany. Ze względu na retrospektywny charakter badania przedstawione w Tabeli VII interwencje stanowią jedynie propozycję najbardziej odpowiednich i zgodnych z polskim prawem działań, które w danym przypadku mogłyby podjąć farmaceuci w odniesieniu do danego problemu lekowego. Farmaceuta, wykrywając problem lekowy związany z lekiem zleconym przez lekarza, w większości przypadków powinien zaproponować lekarzowi sposób postępowania umożliwiający rozwiązanie problemu. W polskim systemie w praktyce w odniesieniu do problemów związanych z lekami zleconymi przez lekarza farmaceuta może jedynie zmienić instrukcję ich stosowania, zlecając np. inną porę podania. Najczęściej proponowanym działaniem, które mógłby podjąć farma-

ceuta w celu rozwiązania problemu, była więc konsultacja z lekarzem (n = 446) oraz doradzenie pacjentowi, w tym również edukacja w zakresie prawidłowego postępowania z lekami (n = 123). W przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym nadciśnieniem tętniczym częstym problemem jest stosowanie przez nich leków z grupy NLPZ, które mogą się przyczyniać do podniesienia ciśnienia tętniczego, w takim przypadku zaleceniem farmaceuty powinna być zmiana NLPZ na preparaty zawierające paracetamol, szczególnie w odniesieniu do pacjentów stosujących duże ilości NLPZ w przebieganiach i grypie.

Farmaceuta w przypadku każdego wykrytego działania niepożądanego powinien dokonać zgłoszenia działania niepożądanego do odpowiednich organów. W **Tabeli VIII** przedstawiono przykłady problemów lekowych, w których interwencja na poziomie farmaceuty może być wystarczająca do rozwiązania problemu.

Dyskusja

W Polsce wciąż jeszcze ocena zjawiska problemów lekowych jest prowadzona rzadko i niesystematycznie, choć posiadane m.in. przez Narodowy Fundusz Zdrowia dane umożliwiają regularne monitorowanie przynajmniej niektórych kategorii problemów [24, 25]. O tym, że ujawnienie problemów lekowych stanowi problem współczesnej farmakoterapii, może świadczyć m.in. skala tego

Problem lekowy dotyczy	Tylko leków stosowanych przewlekle, n (% ogółu)	Tylko leków stosowanych doraźnie, n (% ogółu)	Równoczesnego zastosowania leku przewlekłego i doraźnego, n (%ogółu)	Ogółem, n (%)
Tylko leków wydanych na podstawie recepty lekarskiej (Rp)	494 (62,8)	19 (2,4)	48 (6,1)	561 (71,3)
Tylko leków wydanych bez recepty (OTC)	6 (0,8)	52 (6,6)	10 (1,3)	68 (8,6)
Zarówno leków Rp, jak i OTC	33 (4,2)	9 (1,1)	116 (14,7)	158 (20,1)
SUMA, n (%)	533 (67,7)	80 (10,2)	174 (22,1)	787*

Tabela VII. Rozkład problemów lekowych ze względu na typ terapii i rodzaj zakupu leków.

* Dwa przypadki dotyczące braku terapii mimo wskazań nie pozwalają na określenie, czy dotyczy to leków o kategorii Rp/OTC.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Kod problemu	P1.1	P1.2	P1.3	P1.4	P2.1	P2.3	P3.1	P3.2	P4.1	Ogółem
Doradzenie pacjentowi (I2.1)	8	24	8	–	67	2	5	3	6	123
Konsultacja z lekarzem (I1.5)	10	50	28	7	327	2	10	12		446
Odstawienie leku* (I3.6)		3	2		70	1	2	4		82
Zmiana leku* (I3.1)	1	10	1	7	29					48
Konsultacja z lekarzem – propozycja zmiany dawki (I1.5)	6	28	4	1	18	2	10	8		77
Zgłoszenie ADR (I4.2)					13			4		17

Tabela VIII. Rodzaje interwencji proponowane w zależności od kategorii problemu lekowego.

* Dotyczy wyłącznie problemów związanych z lekami OTC.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

Pacjent: choroba, wiek, lek (kategoria dostępności)	Opis problemu (przyczyna-lek)	Zaproponowane rozwiązanie
Pacjent z astmą, stosuje ogółem 8 leków: fluticason (Rp), salmeterol (Rp), salbutamol (Rp), fexofenadine (Rp), montelukast (Rp), paracetamol (OTC), ac. ascorbicum (OTC), magnesi chloridum (OTC)	<ul style="list-style-type: none"> – senność (fexofenadine) – przyspieszenie akcji serca, drżenie rąk (salbutamol) – nadużywanie leku (salmeterol) – brak regularnego stosowania leku (fluticason, salmeterol) 	<ul style="list-style-type: none"> – duża liczba preparatów wziewnych, propozycja dla lekarza – zastosowanie leku złożonego zamiast 2 oddzielnych preparatów – edukacja w zakresie prawidłowego podania i dawkowania leku krótko działającego (salbutamol)
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym i niedoczynnością tarczycy, stosuje ogółem 7 leków: indapamid (Rp), ramipril (Rp), vinpocetin (Rp), carvedilol (Rp), levothyroxinum (Rp), ibuprofen (OTC), preparat witaminowo-mineralny złożony (OTC)	– zlecony lek o przedłużonym działaniu (indapamid) stosowany przez pacjenta 2 x dziennie	– konieczna konsultacja z lekarzem w celu weryfikacji zleconego schematu dawkowania
Pacjent z nadciśnieniem tętniczym, RZS i nadczynnością tarczycy, stosuje ogółem 11 leków: quinalapril (Rp), indapamid (Rp), metoprolol (Rp), ketoprofen (Rp), omeprazol (Rp), kalii chloridum (Rp), levothyroxinum (Rp) ac. acetylosalicylicum (OTC), alprazolam (Rp), Gingko biloba (OTC), calcium carbonate (OTC)	– możliwe zmniejszenie wchłaniania leków przy podaniu równocześnie z preparatem zawierającym calcium, dotyczy metoprololu, lewotyroksyny	– rozdzielenie podania preparatu zawierającego calcium carbonate od innych leków
Pacjent z nadciśnieniem, stosuje ogółem leków: trandolapril (Rp), spironolacton (Rp), ac. acetylosalicylicum (OTC), omeprazol (Rp), ketoprofen (Rp)	<ul style="list-style-type: none"> – ketoprofen stosowany przed jedzeniem (na czczo), działania niepożądane – bóle w nadbrzuszu – ryzyko hipokaliemii (spironolacton) – brak suplementacji potasu (spironolacton) 	<ul style="list-style-type: none"> – zmiana schematu podania leku (po jedzeniu) – konsultacja z lekarzem w celu zastosowania suplementacji potasu, możliwe zastosowanie leku bez recepty zawierającego potas do czasu konsultacji z lekarzem

Tabela IX. Opis wybranych problemów lekowych wykrytych w wywiadach lekowych (przykłady).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie wyników badań opisanych w artykule.

zjawiska przedstawiona w jednym z pierwszych badań przeprowadzonych w USA. W badaniu w Massachusetts ujawniono, że monitorowanie terapii przez farmaceutów doprowadziło do odkrycia ponad 9000 problemów lekowych wśród około 3000 pacjentów [7].

Wśród najczęściej występujących problemów lekowych wymienia się występowanie interakcji lekowych, działań niepożądanych oraz nieprzestrzeganie zaleceń przez pacjentów, w tym niewłaściwe dawkowanie leków [26–28]. Wszystko to wpływa na system ochrony zdrowia, nie tylko obniżając skuteczność leczenia, lecz również pochłaniając ogromne zasoby finansowe systemu. Badania pokazują, że problemy lekowe powodują często wystąpienie nowych schorzeń, nie tylko wymagających stosowania dodatkowych leków, ale nierzadko prowadzących do poważnych konsekwencji, ze śmiercią włącznie [6, 29].

Analiza wywiadów lekowych ujawnia, że w populacji polskiej zjawisko polipragmazji może być powszechne wśród osób starszych i obejmuje nie tylko leki zlecone przez lekarza, lecz również te samodzielnie kupowane przez pacjenta. Rekordzistą w naszym badaniu był pacjent chorujący na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę oraz dnę moczanową, który deklarował stosowanie ogółem 22 leków, wśród nich 17 leków stosował przewlekle, czyli codziennie przez co najmniej 30 dni. Ogółem 24 pacjentów (26%) deklarowało stosowanie stale ponad 10 leków. Przeprowadzone w innych populacjach oceny wskazują, że polipragmazja jest zjawiskiem powszechnym u pacjentów geriatrycznych wymagających jednoczesnego

leczenia kilku schorzeń [30, 31]. Przyczyn polipragmazji może być wiele, w systemach zdrowotnych takich jak polski są to przede wszystkim: brak centralnego systemu umożliwiającego monitorowanie leków stosowanych przez pacjenta, korzystanie przez pacjentów równocześnie z usług medycznych i farmaceutycznych w różnych miejscach i brak przepływu informacji o lekach zleczanych przez różnych lekarzy i realizowanych (kupowanych) w różnych aptekach. Z kolei bariery w dostępie do leków na receptę, takie jak kolejki do lekarzy ubezpieczenia zdrowotnego i wysokie koszty leczenia w gabinetach prywatnych, sprzyjają zwracaniu się pacjentów ku lekom bez recepty. Wzrost konsumpcji leków bez recepty jest spowodowany z jednej strony stosunkowo łatwym dostępem do tej grupy leków, dzięki chociażby poszerzeniu listy leków dostępnych bez recepty w sprzedaży pozaaptecznej, a z drugiej powszechną w środkach masowego przekazu reklamą leków oraz przekonaniem pacjentów o braku szkodliwości tej grupy preparatów [32–34].

Tymczasem analizy przeprowadzone w niniejszym badaniu wskazują na ogromne ryzyko ujawnienia się w perspektywie czasowej problemu lekowego u każdego pacjenta, któremu zlecono farmakoterapię. Choć w naszym badaniu nie potwierdzono silnego związku między liczbą stosowanych leków a liczbą podanych problemów lekowych, to ujawniono korelację między liczbą objawów, które można uznać za działania niepożądane leków, a liczbą stosowanych leków oraz wykazano, że u pacjentów stosujących równocześnie ponad 5 leków przewlekle

liczba problemów lekowych jest większa. Jednoczesne stosowanie kilku preparatów leczniczych zwiększa bowiem ryzyko wystąpienia problemu lekowego. Ma to związek z faktem, iż każdy lek może wywołać niepożądany skutek, czego dowodem jest częstość występowania problemów lekowych wykrytych przez farmaceutów, która w różnych badaniach wynosi średnio od 1,1 do 3 u jednego pacjenta. U chorych powyżej 65. roku życia średnia ta dochodzi nawet do 4 problemów lekowych [28, 30, 31]. Najprostszym mogłoby się wydawać rozwiązaniem jest ograniczenie liczby stosowanych preparatów leczniczych do minimum [30]. Wdrożenie takiego działania wymaga jednak przeprowadzenia dokładnej analizy stosowanych leków przez pacjenta w ramach tzw. przeglądu lekowego (*medication use review* – MUR). Takie zadanie wykonują okresowo dla swoich pacjentów m.in. farmaceuci w aptekach ogólnodostępnych w Wielkiej Brytanii czy Australii [35, 36]. Farmaceuci wykrywają średnio więcej problemów lekowych u jednego pacjenta, z którym stykają się w ramach opieki farmaceutycznej, niż u pacjenta, z którym jednorazowo przeprowadzają przegląd lekowy [28].

Wnioski

W warunkach polskiego systemu zdrowotnego znaczna część interwencji zmierzających do rozwiązania problemów lekowych musi obejmować konsultację z lekarzem. W wielu przypadkach jednak wystarczy interwencja na poziomie pacjenta, obejmująca jego edukację lub zmianę instrukcji stosowania leku, aby skutecznie rozwiązać problem lekowy. Przeprowadzone w Polsce badania obejmujące stałe monitorowanie farmakoterapii pacjenta w ramach prowadzonej przez farmaceutów opieki farmaceutycznej pokazują, że taki kierunek działań może przynieść znaczne korzyści dla systemu zdrowotnego, m.in. dzięki zwiększeniu skuteczności farmakoterapii oraz świadomości zdrowotnej i wiedzy pacjentów na temat prawidłowego stosowania leków [37].

Wykrywanie i rozwiązywanie problemów lekowych powinno się stać jednym z podstawowych zadań farmaceuty z apteki ogólnodostępnej. W chwili obecnej w systemie opieki zdrowotnej należy wdrożyć działania, które pozwolą na przygotowanie merytoryczne farmaceutów do wykrywania i rozwiązywania problemów lekowych oraz przygotują ich do przejęcia części odpowiedzialności (wspólnie z lekarzami) za farmakoterapię pacjentów [38].

Piśmiennictwo

1. Koh Y., Fatimah B.M., Li S.C., *Therapy related hospital admission in patients on polypharmacy in Singapore: a pilot study*, „Pharm. World Sci.” 2003; 25, 4: 135–137.
2. Johnson J.A., Bootman J.L., *Drug-related morbidity and mortality and the economic impact of pharmaceutical care*, „Am. J. Health Syst. Pharm.” 1997; 54, 5: 554–558.
3. Johnson J.A., Bootman J.L., *Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model*, „Arch. Intern. Med.” 1995; 155, 18: 1949–1956.
4. <http://www.pcne.org/sig/drp/documents/PCNE%20classification%20V6-2.pdf>; dostęp: 22.05.2013.
5. Strand L.M. et al., *Drug related problems – their structure and function*, „DICP” 1990; 24, 11: 1093–1097.
6. Łazowski J., *Podstawy Opieki Farmaceutycznej w teorii i praktyce aptecznej*, Biblioteka Naukowa Czasopisma Aptekarskiego, Warszawa 2005.
7. Cipolle R.J., Strand L.M., Morley P.C., *Pharmaceutical Care Practice. The clinician's guide*, McGraw-Hill, Washington 2004.
8. Skowron A., *Problemy lekowe – klasyfikacja i rozpoznawanie*, w: Brandys J. (red.), *Apteka plus pacjent. Farmaceuta jako profesjonalny doradca*, Dr Josef Raabe Spółka Wydawnicza, Warszawa 2006.
9. Hepler C.D., Segal R., *Preventing medication errors and improving drug therapy outcomes*, CRC Press, Washington 2003.
10. *The patient in focus. A strategy for pharmaceutical sector reform in newly independent states*, www.who.ch/programmes/dap; dostęp: 18.08.2012.
11. *The role of pharmacist in the health care system. Preparing the future pharmacist: Curricular development. Report of a third WHO Consultative Group on the role of the pharmacist*, Vancouver, Canada, 27–29 August 1997. Geneva: World Health Organization; 1997. WHO/PHARM/97/599. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2214e/s2214e.pdf>; dostęp: 18.08.2012.
12. *The role of pharmacist in the prevention of noncommunicable disease: focus on hypertension: joint CINDI/EuroPharm Forum Meeting*, Lisbon, Portugal, 1–2 March 1997. http://whqlibdoc.who.int/euro/1994-97/EUR_ICP_IVST_01_02_26.pdf; dostęp: 18.08.2012.
13. *The role of the pharmacist in the health care system. Report of a WHO Consultative Group New Dehli*, India, 13–16 December 1998. Report of a WHO Meeting, Tokyo, Japan, 31 August–3 September 1993. <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2995e/h2995e.pdf>; dostęp: 18.08.2012.
14. Skowron A., *O potrzebie opieki farmaceutycznej i jej finansowania*, „Aptekarz Polski” 2011; 61/39; online; dostęp: 25.04.2013.
15. Skowron A., *Model opieki farmaceutycznej dla polskiego systemu zdrowotnego*, Wydawnictwo FALL, Kraków 2011.
16. Serefko A., Poleszak E., *Znaczenie komunikacji pomiędzy pacjentem, lekarzem a firmą farmaceutyczną*, „Aptekarz Polski” 2013; 77/55; online; dostęp: 20.05.2013.
17. Skowron A., *Nowe zapisy prawne w zakresie opieki farmaceutycznej*, w: Brandys J. (red.), *Apteka plus pacjent. Farmaceuta jako profesjonalny doradca*, Dr Josef Raabe Spółka Wydawnicza, Warszawa 2008.
18. <http://www.urpl.gov.pl/drugs>; dostęp: 30.04.2013.
19. <http://leki-informacje.pl/lek/>; dostęp: 15.05.2013.
20. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; dostęp: 16.05.2013.
21. <http://pharmindex.pl/index.php/page,DrugInfo.DrugList>; dostęp: 16.05.2013.
22. <http://bil.aptek.pl/servlet/interakcje>; dostęp: 16.05.2013.
23. <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>; dostęp: 16.05.2013.

24. Wiśniowska B., Skowron A.: *Ocena przestrzegania zaleceń lekarskich w terapii hipercholesterolemii*, „Farm. Przegł. Nauk.” 2009; 11: 42–47.
25. Wiśniowska B., Skowron A.: *Evaluation of patients' adherence to statins in Poland*, „Current Medical Research & Opinion” 2011; 27, 1: 99–105.
26. Rodríguez-Monguió R., Otero M.J., Rovira J., *Assessing the economic impact of adverse drug effects*, „Pharmacoeconomics” 2003; 9, 21: 623–650.
27. Matuszewicz W., *Retrospektywna ocena kliniczno-ekonomiczna pacjentów hospitalizowanych z powodu działań niepożądanych leków w oddziale klinicznym Zakładu Farmakologii Klinicznej Akademii Medycznej w Łodzi w latach 1998–1999*, „Farmakoekonomika” 2001; 2: 14–18.
28. Skowron A. et al., *Problemy lekowe u pacjentów objętych opieką farmaceutyczną w ramach programu FONTiC*, „Farm. Pol.” 2011; 67, 9: 577–584.
29. Nicolas A., Eickhoff C., Griese N., Schulz M., *Drug-related problems in prescribed medicines in Germany at the time of dispensing*, „Int. J. Clin. Pharm.” 2013; 35, 3: 476–482.
30. Victil K.K., Blix H. S., Moger T.A., Reikvam A., *Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems*, „Br. J. Clin. Pharmacol.” 2007; 64, 2: 187–195.
31. Kosińska K., Brandys J., Skowron A., Ogórka A., Dziurda D., *Zjawisko niestosowania się do zaleceń terapeutycznych u pacjentów geriatrycznych po hospitalizacji*, XX Naukowy Zjazd PTFarm. Katowice 25–28.09.2007, T.1. Streszczenia: 24, abstr. S01.K-7.
32. Plichta D., Doryńska A., Śpiewak R.: *Wzorce konsumpcji leków oraz występowanie polekowych działań niepożądanych wśród studentów kierunku zdrowie publiczne*, „Pol. Merk. Lek.” 2012; 23, 190: 232.
33. Mruk H., Michalik M., *Leki w gospodarstwie domowym, wydatki, nowe trendy (internetowa apteka, internetowa recepta)*, „Polityka Zdrowotna” 2005; 4: 59–65.
34. Kucharewicz G.: *Leki do apteki!*, „Aptekarz Polski” 2013; 78/56e: 4–5.
35. Hatah E., Braund R., Tordoff J., Duffull S.B., *A systematic review and meta-analysis of pharmacist-led fee-for-services medication review*, „Br. J. Clin. Pharmacol.” 2014; 77(1): 102–115; doi: 10.1111/bcp.12140.
36. Curtain C., Bindoff I., Westbury J., Peterson G., *An investigation into drug-related problems identifiable by commercial medication review software*, „Australas Med. J.” 2013; 6, 4: 183–188; doi: 10.4066/AMJ.2013.1637.
37. Skowron A., Polak S., Brandys J.: *The impact of pharmaceutical care on patients with hypertension and their pharmacists*, „Pharmacy Practice (Internet)” 2011; 9, 2: 110–115.
38. Skowron A., Polak S., Brandys J.: *Evaluation of the ability of pharmacists to detect drug-related problems in patients with hypertension*, „Farm. Przegł. Nauk.” 2011; 2: 21–25.

Załącznik 1. Szczegółowa klasyfikacja problemów lekowych według PCNE v.6.2 wraz z objaśnieniami

PROBLEMY LEKOWE

KOD	PROBLEMY LEKOWE	PODSTAWOWE DZIEDZINY
P1	Efektywność farmakoterapii Występuje potencjalny problem z osiągnięciem pożądanego efektu farmakoterapii lub występuje brak efektu	
P2	Reakcje niepożądane leków U pacjenta występuje lub jest możliwość, że wystąpi reakcja niepożądana na leki	
P3	Koszty leczenia Farmakoterapia jest bardziej kosztowna, niż jest to konieczne	
P4	Inne	

PROBLEMY LEKOWE – KLASYFIKACJA SZCZEGÓŁOWA

KOD	PROBLEM	KOMENTARZ
P1.1	Brak efektu terapii/niepowodzenie terapii	Stosowana terapia nie przynosi żadnego skutku
P1.2	Efekt terapii nie jest optymalny	Stosowana terapia przynosi pozytywny skutek, ale jest on gorszy niż przewidywany/złożony/pożyczony
P1.3	Niewłaściwy efekt terapii	Pojawił się efekt leku inny niż terapeutyczny (nie dotyczy to ujawnienia działań niepożądanych, które należy klasyfikować odrębnie w sekcji P2)
P1.4	Brak terapii mimo wskazań	
P2.1	Reakcja niepożądana niezwiązana z alergią	
P2.2	Reakcja niepożądana – alergica	
P2.3	Reakcja niepożądana związana z toksycznością leku	O toksyczności mówimy, gdy ujawniony niepożądany skutek jest wynikiem zastosowania zbyt dużej dla danego pacjenta dawki
P3.1	Terapia bardziej kosztowna, niż jest to konieczne	Istnieją na rynku inne tańsze alternatywy leczenia o identycznej skuteczności
P3.2	Terapia zbyt ciężka (niepotrzebna)	Dotyczy zarówno sytuacji, gdy brak wskazań do stosowania danego leku, jak i sytuacji, gdy wskazania są, ale stosowane jest już inne leczenie
P4.1	Pacjent niezadowolony z terapii pomimo uzyskania optymalnych klinicznych i ekonomicznych rezultatów terapii	
P4.2	Niewyjaśniony problem/narzekania pacjenta. Konieczne dalsze doprecyzowanie (proszę stosować tylko w wyjątkowych przypadkach)	

PRZYCZYNY PROBLEMÓW LEKOWYCH – KLASYFIKACJA SZCZEGÓŁOWA

KOD	PODSTAWOWE DZIEDZINY	KOMENTARZ
C1	Wybór leku Problem lekowy może być związany z wyborem leku (substancji czynnej)	„Wybór leku” jest rozumiany jako wybór określonej substancji czynnej, która została zalecona pacjentowi przez lekarza lub farmaceutę
C2	Wybór postaci leku Problem lekowy może być związany z wyborem postaci leku	Wybór postaci leku mógł być dokonany zarówno przez lekarza, farmaceutę, jak i samego pacjenta
C3	Wybór dawki Problem lekowy może być związany ze schematem dawkowania	Odnosi się do zaleconej przez lekarza lub farmaceutę dawki lub schematu dawkowania
C4	Długość (czas trwania) terapii Problem lekowy może być związany z długością terapii	Dotyczy zaleceń zarówno lekarza lub farmaceuty, jak i samodzielnej decyzji pacjenta
C5	Użycie lub podanie leku Problem lekowy może być związany ze sposobem użycia leku przez pacjenta lub ze sposobem podania leku (pomimo posiadania przez pacjenta instrukcji, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku)	Źródłem błędu jest sam pacjent, mimo iż fizycznie posiada informacje, jak stosować/podawać dany lek
C6	Logistyka Problem lekowy może być związany z mechanizmami logistycznymi w procesie przepisywania i dyspensowania leku	Przyczyny te odnoszą się do leków <u>zaleconych</u> przez lekarza lub farmaceutę
C7	Pacjent Problem lekowy może być związany z osobowością lub zachowaniem pacjenta	Źródłem błędu jest sam pacjent
C8	Inne	

PRZYCZYNY
(CAUSES)

PRZYCZYNY PROBLEMÓW LEKOWYCH – KLASYFIKACJA SZCZEGÓŁOWA

KOD	PRZYCZYNA	KOMENTARZ
C1.1	Lek niewłaściwy (w tym przeciwwskazany)	Zalecono niewłaściwy lek (niewłaściwą substancję czynną)
C1.2	Brak wskazań do stosowania leku	Zalecono nowy lek (substancję czynną), dla którego nie ma u pacjenta wskazań
C1.3	Niewłaściwe połączenie leków lub niewłaściwe połączenie leków z jedzeniem	Zalecono niewłaściwe połączenie: leku z jedzeniem lub leku z innymi lekami pacjenta
C1.4	Nieprawidłowa duplikacja grupy terapeutycznej lub substancji czynnej	Pacjent już stosuje inny preparat, którego duplikowanie jest nieprawidłowe
C1.5	Nie stwierdzono wskazań do zastosowania leku	Wskazanie do stosowania zaleconego leku było w przeszłości, ale obecnie już nie ma wskazań
C1.6	Zbyt wiele leków przepisanych w określonym wskazaniu	Włączając analizowany lek, pacjent stosowałby zbyt wiele leków
C1.7	Dostępny lek bardziej kosztowo efektywny	Jest możliwość zamiany na tańszy odpowiednik zaleconego leku
C1.8	Brak stosowania leku o działaniu synergistycznym lub zapobiegawczym pomimo obecności wskazań	Jest wskazane stosowanie leku o działaniu synergistycznym lub zapobiegawczym, a nie został on zalecony
C1.9	Pojawienie się nowego wskazania do stosowania leku	Pojawiło się nowe wskazanie, a lek nie został zalecony

C1 Wybór leku

Problem lekowy może być związany z wyborem leku (substancji czynnej) DOTYCZY PREPARATU ZALECONEGO PRZEZ LEKARZA LUB FARMACEUTĘ

<p>C2 Wybór postaci leku Problem lekowy może być związany z wyborem postaci leku</p>	C2.1	Niewłaściwa postać leku	
	C3.1	Dawka leku zbyt niska	Zalecona dawka jest zbyt niska w tym schorzeniu
	C3.2	Dawka leku zbyt wysoka	Zalecona dawka jest zbyt wysoka w tym schorzeniu
	C3.3	Zbyt mała częstotliwość podania	Zalecone odstępy między kolejnymi podaniami są zbyt duże
	C3.4	Zbyt duża częstotliwość podania	Zalecone odstępy między kolejnymi podaniami są zbyt małe
	C3.5	Brak monitorowania terapii	Skuteczność i efekty terapii nie są monitorowane (np. przez samokontrolę, na podstawie badań laboratoryjnych itp.)
	C3.6	Problem farmakokinetyczny wymagający korekty dawki	Wymagana jest korekta zaleconej dawki leku ze względu na aspekty farmakokinetyczne (np. związane z wiekiem, stanem narządów i in.)
	C3.7	Pogorszenie/poprawa stanu chorobowego wymagająca korekty dawki	Poprawił się lub pogorszył stan zdrowia pacjenta, co wskazuje na konieczność zmiany zaleconej dawki leku
<p>C4 Długość (czas trwania) terapii Problem lekowy może być związany z długością terapii</p>	C3.8	Niewłaściwa zalecona pora stosowania leku	Zalecona pora stosowania leku nie jest prawidłowa
	C4.1	Czas trwania leczenia zbyt krótki	
<p>C5 Użycie lub podanie leku Problem lekowy może być związany ze sposobem użycia leku przez pacjenta lub ze sposobem podania leku (pomimo posiadania przez pacjenta instrukcji, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku)</p>	C4.2	Czas trwania leczenia zbyt długi	
	C5.1	Niewłaściwa pora stosowania/podawania leku lub niewłaściwe odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) stosuje lek o nieprawidłowej porze lub nie zachowuje zaleconych odstępów pomiędzy dawkami
	C5.2	Lek zbyt rzadko stosowany/podawany (celowo)	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) celowo stosuje lek zbyt rzadko
	C5.3	Lek zbyt często stosowany/podawany (celowo)	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) celowo stosuje lek zbyt często
	C5.4	Lek niezastosowany/podany	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) nie stosuje zaleconego leku
	C5.5	Zastosowany/podany niewłaściwy lek	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) stosuje inny lek, niż zalecono
	C5.6	Nadużywanie leku (niekontrolowane zbyt częste używanie)	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) nadużywa leku (stosuje lek zbyt często w sposób niekontrolowany)
	C5.7	Niemożliwe prawidłowe stosowanie leku przez pacjenta	Pacjent (posiadając instrukcje, w jaki sposób poprawnie stosować/podawać lek, np. na opakowaniu lub w ulotce leku) nie jest w stanie prawidłowo stosować leku
<p>C6 Logistyka Problem lekowy może być związany z mechanizmami logistycznymi w procesie przepisywania i dystrybucji leku</p>	C6.1	Przepisany lek jest niedostępny	Zalecony przez lekarza lub farmaceutę lek nie jest dostępny w szpitalu
	C6.2	Błąd przepisania (brak informacji koniecznych do wydania leku)	Recepta jest wypisana w sposób uniemożliwiający jej realizację
	C6.3	Błąd wydania (przez pomyłkę wydany błędny lek lub błędna dawka)	

C7 Pacjent Problem lekowy może być związany z osobowością lub zachowaniem pacjenta ŹRÓDŁEM NIEPRAWIDŁOWEGO STOSOWANIA LEKU PRZEZ PACJENTA JEST SAM PACJENT (NP. POMIMO PRAWIDŁOWEGO ZALECENIA LEKARZA LUB FARMACEUTY)	C7.1	Pacjent zapomina użyć/zastosować leku	Pacjent bez zalecenia lekarza lub farmaceuty stosuje lek, który jest mu niepotrzebny
	C7.2	Pacjent stosuje lek niepotrzebny	
	C7.3	Pacjent stosuje dietę, której składnik(i) powoduje interakcje z lekami	
	C7.4	Pacjent niewłaściwie przechowywał lek	
C8 Inne	C8.1	Inny powód	
	C8.2	Brak jasnego powodu	

DZIAŁANIA

		PODSTAWOWE DZIEDZINY	KOD	INTERWENCJA
RODZAJE DZIAŁAŃ (INTERVENTIONS)	I0	Brak interwencji	I0.0	Brak interwencji
	I1	Interwencja na poziomie przepisania	I1.1	Przepisujący jedynie poinformowany
			I1.2	Przepisujący poproszony o informację
			I1.3	Interwencja zaproponowana, zaakceptowana przez przepisującego
			I1.4	Interwencja zaproponowana, niezaakceptowana przez przepisującego
			I1.5	Interwencja zaproponowana, wynik nieznany
	I2	Interwencja na poziomie pacjenta lub opiekuna	I2.1	Doradzenie pacjentowi
			I2.2	Dostarczona jedynie pisemna informacja
			I2.3	Pacjent odesłany do przepisującego
			I2.4	Zawiadomienie członka rodziny/opiekuna
	I3	Interwencja na poziomie leku	I3.1	Lek zmieniony
			I3.2	Dawkowanie zmienione
			I3.3	Postać leku zmieniona
			I3.4	Instrukcje użycia leku zmienione
I3.5			Zaprzestanie stosowania leku	
I3.6			Rozpoczęcie terapii nowym lekiem	
I4	Inna interwencja	I4.1	Inna interwencja	
		I4.2	Zgłoszenie działań niepożądanych do odpowiednich organów	

DZIAŁANIA – KLASYFIKACJA SZCZEGÓŁOWA

	KOD DZIEDZINY	DZIEDZINY	KOD	WYNIK INTERWENCJI
WYNIKI DZIAŁAŃ (OUTCOMES OF INTERVENTIONS)	O0	Wynik interwencji nieznany	O0.0	Wynik interwencji nieznany
	O1	Problem całkowicie rozwiązany	O1.0	Problem całkowicie rozwiązany
	O2	Problem częściowo rozwiązany	O2.0	Problem częściowo rozwiązany
	O3	Problem nierozwiązany	O3.1	Problem nierozwiązany, brak współpracy z pacjentem
			O3.2	Problem nierozwiązany, brak współpracy z przepisującym
			O3.3	Problem nierozwiązany, interwencja nieskuteczna
			O3.4	Brak możliwości lub potrzeby rozwiązania problemu

JEDEŃ PROBLEM – kilka przyczyn – kilka działań – JEDEŃ WYNIK

Medycyna zindywidualizowana i farmakogenomika w leczeniu schorzeń ośrodkowego układu nerwowego — przyszłość farmakoterapii czy kolejne wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej?

Tomasz Bochenek, Władysław Lason

Zakład Gospodarki Lekiem, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

Adres do korespondencji: Tomasz Bochenek, Instytut Zdrowia Publicznego, ul. Grzegórzecka 20, 31-531 Kraków, mxbochen@cyf-kr.edu.pl

■ Abstract

The personalized medicine and the pharmacogenomics in treatment of central nervous system diseases – future of pharmacotherapy or next challenge for a health care system?

The concept of personalized medicine has become increasingly popular and even “fashionable” within recent years, although the idea of personalization had originated in medicine much earlier than it gained its current label. Providing a therapy which is tailored to needs of a particular patient has been facilitated in selected areas of medicine by successful translation of the human genome and the developments of modern diagnostics and pharmacology. The personalized medicine is an area of development of medical and social sciences. It is also taking position within the health care system and it requires the sound sources of financing. The authors analyze the current status of knowledge on personalized medicine from the health care system’s point of view and setting the special focus on diseases of the central nervous system, including epilepsy. The on-going R&D initiatives from the field of the pharmacogenomics and the personalized medicine have been also presented in this paper.

Key words: central nervous system, epilepsy, genetic diagnostics, health care system, personalized medicine, pharmaceuticals, pharmacogenetics, pharmacogenomics

Słowa kluczowe: diagnostyka genetyczna, farmakogenetyka, farmakogenomika, leki, medycyna zindywidualizowana, ośrodkowy układ nerwowy, padaczka, system opieki zdrowotnej

■ Wprowadzenie

Pomimo niekwestionowanego postępu w technikach diagnostycznych oraz w zakresie nowoczesnej farmakoterapii, opartej na znajomości molekularnych mechanizmów działania leków, skuteczność leczenia wielu schorzeń nie przekracza 70% przypadków. Od około 45 lat wyniki leczenia pacjentów w zaawansowanych etapach nowotworów piersi, jelita grubego, prostaty lub płuca zbytnio się nie zmieniły, pomimo zaś wydłużenia się

współczynników przeżycia pacjentów (od 20 do 30%), współczynniki wyleczenia wciąż pozostają na stałym poziomie [1]. Nieumiejętne lub nadmiernie schematyczne stosowanie leków może często prowadzić do wystąpienia groźnych dla zdrowia i życia chorego niepożądanych następstw. W Stanach Zjednoczonych rocznie notuje się 2,2 miliona hospitalizacji oraz ponad 100 000 zgonów mających związek z niepożądanymi działaniami leków, co powoduje straty ekonomiczne rzędu 100 miliardów USD. Każdego roku ponad 770 000 pacjentów ponosi uszczer-

bek na zdrowiu lub umiera w amerykańskich szpitalach z powodu niepożądanych działań leków [2, 3], a szkodliwe działania leków były w 1994 r. czwartą główną przyczyną śmierci w tym państwie [4]. Powyższe dane dobrze obrazują skalę problemu, który dotyczy nie tylko chorych hospitalizowanych, ale także leczonych ambulatoryjnie czy przebywających w ośrodkach pomocy społecznej. Znaczne różnice w indywidualnej odpowiedzi pacjenta na ten sam lek i w tej samej dawce przyczyniły się do powstania medycyny zindywidualizowanej. Stosowane w niej postępowanie lecznicze uwzględnia odmienności osobnicze, determinowane profilem genetycznym konkretnego pacjenta, a ponadto możliwe jest w niej trafniejsze przewidywanie odpowiedzi na leczenie. Choć pojęcie medycyny zindywidualizowanej zaczęło się rozpowszechniać w sposób szczególnie intensywny od końca lat 90. XX wieku, to jednak spersonalizowane podejście nie było przecież obce medycynie o wiele wcześniej. Już Hipokratesowi (460–370 r. p.n.e.) przypisuje się stwierdzenie: „Znacznie ważniejsze jest wiedzieć, co za osoba ma daną chorobę, niż to, jaką chorobę ma dana osoba”. Zmienne osobnicze niewątpliwie utrudniają wdrażanie sztywnych procedur stosowania leków, ale znane jest również powiedzenie kanadyjskiego lekarza Sir William Oslera (1849–1919): „Gdyby nie było tak ogromnej różnorodności pomiędzy ludźmi, medycyna byłaby jedynie nauką, nie zaś sztuką” [5]. Najważniejsze założenia medycyny zindywidualizowanej obejmują diagnozowanie chorób we wczesnych stadiach, prawidłowe rozpoznawanie schorzeń oraz ocenę indywidualnej podatności na choroby – głównie oparte na znajomości czynników genetycznych i innych biomarkerów. Zatem celem medycyny zindywidualizowanej jest skuteczniejsze zapobieganie chorobom dzięki ich wczesnemu wykrywaniu oraz adekwatny dobór terapii, w tym również poprzez precyzyjne dostosowanie rodzaju i dawki leków dla pacjenta. Można oczekiwać, że upowszechnienie medycyny zindywidualizowanej pozwoli także na zwiększenie efektywności systemu opieki zdrowotnej.

Korzyści, jakie oferuje medycyna zindywidualizowana, zawierają się w integrowaniu informacji genomowej z opieką medyczną w celu zaoferowania zindywidualizowanej oceny ryzyka zachorowania, badań przesiewowych, zaleceń dotyczących zmiany stylu życia oraz – jeśli to możliwe – także leków pomagających w zmniejszeniu ryzyka zachorowania. Jej rozpowszechnienie nastąpiło w krajach rozwiniętych w ostatnich latach. W Stanach Zjednoczonych miał w tym dużą zasługę kontrowersyjny marketing, skierowany bezpośrednio do konsumenta (pacjenta) przez firmy diagnostyczne oferujące informację o indywidualnym ryzyku zachorowania na powszechnie występujące choroby, a także o możliwych do zastosowania terapiach farmakologicznych. Informacja ta opierała się na badaniach genetycznych oferowanych na zasadach komercyjnych [6, 7]. Niedawno problematyka prewencji opartej na podstawach genetycznych, również należącej do medycyny zindywidualizowanej, odbiła się głębokim echem poprzez doniesienia medialne o prewencyjnym poddaniu się zabiegowi podwójnej mastektomii przez popularną aktorkę Angelinę Jolie. Podejmując w wieku

37 lat swoją decyzję, znalazła własne 87-procentowe ryzyko zachorowania na raka piersi i 50-procentowe na raka jajnika, związane z posiadaniem wadliwego genu *BRCA1* [8]. Matka aktorki zmarła z powodu raka piersi w wieku 56 lat, w kilka zaś dni po decyzji aktorki przysły doniesienia medialne o śmierci, z tego samego powodu, jej 61-letniej ciotki. Informacje te podniosły społeczną świadomość genetycznych uwarunkowań chorób i roznieciły dyskusję na temat sposobów wykorzystywania informacji genetycznej, jak również dostępu do badań genetycznych. Dostępność pacjentów do badań tego rodzaju wciąż nie jest łatwa, natomiast dla wielu osób mogą się one okazać całkiem niedostępne z powodu wysokich kosztów (w Stanach Zjednoczonych – ponad 3000 USD). Wiedza naukowa na temat wpływu, jaki osobista informacja genomowa może mieć na zachowania jednostek i faktycznie uzyskiwane wyniki zdrowotne, jest wciąż skąpa. Wiele poglądów na ten temat kształtuje się jedynie na podstawie spekulacji [6].

Genetyczne podstawy medycyny zindywidualizowanej

Różna odpowiedź na lek zależy od wieku pacjenta, płci, masy ciała, stanu zdrowotnego, stadium choroby, diety, używek, wysiłku fizycznego, interakcji lekowych oraz innych czynników. W okresie od lat 50. do 90. ubiegłego wieku udział czynnika genetycznego w skuteczności i bezpieczeństwie farmakoterapii próbowano ustalić za pomocą farmakogenetyki. Jest to nauka, która zajmuje się genetycznie zdeterminowanymi różnicami w odpowiedzi organizmu na leki i bada przeważnie mutacje pojedynczych genów, które zmieniają reakcje organizmu na substancję leczniczą. Historia odkryć farmakogenetycznych notuje takie sukcesy, jak odkrycie przyczyny nadwrażliwości na suksametonium, wolnej lub szybkiej acetytacji izoniazydu, nadwrażliwości na wazopresynę, przyczynę złośliwej hipertermii, nietolerancji fruktozy, oporności na mefenytoinę czy niewrażliwości na insulinę [9]. Silnym bodźcem rozwoju nauk badających zagadnienia na styku farmakologii i genetyki było w 2001 r. ukończenie projektu *Human Genome Project*, mającego na celu poznanie ludzkiego genomu, czyli całej informacji genetycznej żywego organizmu. Także inne programy naukowe (np. *Genome-Wide Association Studies*) zmierzające do identyfikacji genetycznych czynników ryzyka powszechnych chorób pozwoliły na wyodrębnienie nowej gałęzi farmakologii klinicznej – farmakogenomiki. Przedmiotem badań farmakogenomiki jest poszukiwanie związku między różnicami w sekwencji genomowej a indywidualną odpowiedzią pacjenta na lek. Celem jest podniesienie efektywności leków, zmniejszenie prawdopodobieństwa wystąpienia skutków ubocznych, w tym teratogenności, i w konsekwencji obniżenie kosztów leczenia [10]. W ramach farmakogenomiki mieszczą się działania określane nazwami: *risk reduction strategies*, *targeted therapies*, *resistance testing*, *doses optimizing*. Ponadto farmakogenomika może być pomocna przy projektowaniu nowych leków. Terminy „farmakogenetyka” i „farmakogenomika” niekiedy bywają używane w sposób zamienny. Obie te dyscypliny tworzą podstawy naukowe medycyny zindywidualizowanej, której motto brzmi: *The*

right dose of the right drug to the right patient at the right time. Termin „medycyna zindywidualizowana” jest zresztą definiowany współcześnie na wiele sposobów. W 2012 r. grupa badaczy skupionych w sekcji *Personalized Medicine Special Interest Group*, działającej przy *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) zaproponowała, aby medycyną zindywidualizowaną nazywać wykorzystywanie informacji genetycznej lub informacji dotyczącej innych biomarkerów, mające na celu poprawę bezpieczeństwa, skuteczności i wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów, poprzez wydajniej zaplanowaną stratyfikację ryzyka, profilaktykę, farmakoterapię dostosowaną do potrzeb pacjenta oraz zarządzanie procesem terapeutycznym [11].

Obecnie przyjmuje się, że człowiek posiada od 30 000 do 40 000 genów, przy czym 1,1% genomu to eksony, 24% – introny, 75% zaś stanowi sekwencja międzygenowa. Genetyczna różnorodność osobnicza obejmuje 0,1% całej sekwencji genomu. Genetycznym podłożem tej różnorodności są w znacznym stopniu polimorfizmy genetyczne, z którymi mamy do czynienia, jeśli w populacji występują dwa lub więcej alleli w określonym *locus* z częstością większą niż 1%. Polimorfizmy są wynikiem mutacji w sekwencji DNA i mogą występować jako polimorfizmy pojedynczych nukleotydów (*single-nucleotide polymorphism* – SNP) oraz polimorfizmy powtórzeń wielokrotnych. SNP są to dwualleliczne, najczęściej występujące warianty sekwencji DNA (w całym DNA jest 30 mln SNP). Są one akceptowanymi biomarkerami w analizie asocjacji i sprzężenia alleli. Obecność SNP w sekwencji kodującej może (lecz nie musi) skutkować zmianą sekwencji aminokwasowej białka, natomiast w sekwencjach niekodujących SNP wpływa na ekspresję transkryptów. Polimorfizm powtórzeń wielokrotnych jest wieloalleliczny, dotyczy około 10% genomu i fragmentów niekodujących DNA. Allele różnią się liczbą jednostek powtarzalnych, takich jak minisatelity (zmienna liczba powtórzeń tandemowych, w których powtarzający się fragment zawiera co najmniej 25 nukleotydów) oraz mikrosatelity (polimorfizm krótkich powtórzeń tandemowych dwu- i czteronukleotydowych) [12].

Metody farmakogenomowej diagnostyki dzielą się na proste i złożone [13]. Do pierwszej grupy należą PCR-RFLP, AS-PCR, TaqMan PCR i Invader, które umożliwiają genotypowanie SNP, inne rodzaje genotypowania oraz kwantyfikację mRNA. Natomiast metody złożone obejmują techniki określane jako *linear arrays*, *microsphere arrays*, *high-density oligonucleotide arrays*, *electrophoretic sequencing*, a także genotypowanie, kwantyfikację mRNA, sekwencjonowanie i resekwencjonowanie DNA. Wykorzystywane są takie techniki, jak reakcja łańcuchowa polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR), polimorfizm długości fragmentów restrykcyjnych (*restriction fragment length polymorphism* – RFLP), chipy genowe (*gene chips*) i mikromacierze DNA (*microarrays*) oraz reakcja ligacji oligonukleotydów (*oligonucleotide ligation assay* – OLA). Powyższe metody umożliwiają dokonanie szybkiej analizy całego genomu i określenie polimorficznych genów kodujących białka biorące udział w reakcjach na leki. Ogromne usłu-

gi w oznaczeniach farmakogenomicznych oddaje zastosowanie mikromacierzy. Do identyfikacji polimorfizmów genów enzymów metabolizujących leki wystarczy kropla krwi pacjenta, a czas analizy nie przekracza 8 godzin. Metody poszukiwania genów związanych z padaczką obejmują analizę sprzężeń (określanie markerów genetycznych współdziedziczących z padaczką), analizę asocjacji (określanie współwystępowania padaczki ze specyficznymi allelami) oraz klonowanie pozycyjne, czyli chromosomowa lokalizacja genu. Blisko umiejscowione do SNP są wspólnie dziedziczone CNV (*copy number variation*) – szeroko rozpowszechnione w genomie duże insercje i delecje DNA, odgrywające rolę zarówno w zmienności ekspresji genów, jak również w ewolucji. Oczekiwania względem praktycznych zastosowań farmakogenomiki są równie duże, jak tempo rozwoju genetyki. Ocenia się, że przyrost postępów wiedzy genetycznej jest pięciokrotnie większy od postępu technologicznego w świecie informatyki, opisanego prawem Moore’a, mówiącym, że liczba tranzystorów w układzie scalonym wzrasta dwukrotnie w ciągu jednego roku [5].

■ Znaczenie zróżnicowania genetycznego w doborze farmakoterapii na przykładzie leczenia padaczki

Do najobszerniej opisanych w literaturze naukowej należą zastosowania osiągnięć farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej w diagnostyce i leczeniu chorób onkologicznych, co nie oznacza, że w innych dziedzinach medycyny mają one znaczenie mniejsze. Badania farmakogenomiczne w padaczkę są uzasadnione przez wysoki wskaźnik rozpowszechnienia tej choroby i wysokie koszty jej leczenia, częstą lekooporność, różną odpowiedź na lek, możliwość stosowania rzetelnych metod oceny kontroli napadów i działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. Populacja chorych na padaczkę w Europie sięga 6 mln osób, koszty leczenia zaś 18 mld EUR rocznie [14, 15]. Projekt EPICURE (*Functional Genomics and Neurobiology of Epilepsy: a basis for new therapeutic strategies*, www.epicure-project.eu/home.aspx; dostęp: 16.08.2013) wykazał, że delecja fragmentu chromosomu 15, zawierającego przynajmniej 7 genów, w tym gen kodujący receptor nikotynowy CHRNA7, zwiększa ryzyko uogólnionej padaczki idiopatycznej [16]. Geny kandydujące kodują białka biorące udział w procesach farmakokinetycznych (transportery leków, enzymy metabolizujące), farmakodynamicznych (receptory, kanały jonowe, enzymy, białka regulatorowe, wtórne przekaźniki) oraz nadwrażliwości na leki (czynniki immunologiczne) [17]. W zakresie badań farmakogenomicznych błonowych transporterów leków opisano asocjacje lekooporności w padaczkę z genotypem 3435CC genu *MDR1/ABCB1* [18, 19], jednak inni badacze nie potwierdzili istnienia takiej zależności [20]. Nierozstrzygnięta, choć intensywnie badana jest także rola polimorfizmów genów *mrp1*, *mrp2* i *octn2* [21, 22]. Więcej miarodajnych wyników uzyskano, analizując enzymy metabolizujące leki przeciwpadaczkowe, a zwłaszcza określając polimorfizmy izoenzymów cytochromu CYP2C19 i/lub CYP2C9. Wykryto obniżenie

hydroksylacji fenytoiny, redukcję klirensu fenobarbitalu oraz zmniejszenie szybkości eliminacji fenytoiny [23]. Ponadto stwierdzono obniżony metabolizm S-mefenytoiny, asocjację polimorfizmu CYP2C9 ze wzrostem maksymalnej dawki fenytoiny oraz obniżoną biotransformację kwasu walproinowego przy udziale izoenzymów CYP2C9*2 oraz CYP2C9*3 [24]. Ważnym celem poszukiwań w tym zakresie jest zmienność genetyczna miejsc uchwytu leków przeciwpadaczkowych; w obrębie kanałów jonowych i receptorów neuroprzekazników [25]. Wykryto asocjację polimorfizmu w intronie 5 (-91) genu kodującego podjednostkę alfa zależnego od potencjału kanału sodowego SCN1A ze wzrostem maksymalnych dawek karbamazepiny, fenytoiny i walproinianu [24]. W patomechanizmach padaczki dominującą rolę przypisuje się obniżeniu transmisji GABA-ergiczej, w której uczestniczą jonotropowe receptory GABA A, stąd zaskakującym wynikiem było wykrycie asocjacji polimorfizmu g1r65a w metabotropowym receptorze GABA B ze wzrostem ryzyka rozwoju padaczki skroniowej i lekooporności [26]. Powyższe wyniki wskazywały na możliwe przyczyny obniżonej skuteczności działania leków przeciwpadaczkowych. Polimorfizmy genetyczne odgrywają niepoślednią rolę także w działaniach niepożądanych leków przeciwpadaczkowych, m.in. w nadwrażliwości na te substancje. Przemawiają za tym wyniki badań wskazujących na asocjację między allelami TNF2 genu czynnika martwiczego nowotworów TNF α i nadwrażliwością na karbamazepinę [27]. Udowodniono również istnienie asocjacji między allelami HLA-B*1502 i zespołem Stevensa-Johnsona u chińskich pacjentów leczonych karbamazepiną [28]. Wśród głównych problemów farmakogenomiki padaczki podkreśla się wczesną fazę badań (zbadano tylko niektóre geny kandydujące), wieloczynnikowy charakter padaczki i odpowiedzi na lek (obniża to wartość predykcyjną pojedynczych testów) oraz rozbieżne rezultaty badań asocjacji [29]. Do tych trudności przyczyniają się czynniki etniczne, różna liczba badanych, heterogenność padaczki i ograniczenia interpretacyjne analiz SNP [30]. Pojawia się pytanie: czy informacja genetyczna rzeczywiście pomaga w praktyce leczenia padaczki? Dotychczas genotypowanie ułatwiało neurologom leczenie rzadkich zespołów chorobowych, takich jak padaczka określana mianem *Dravet's severe myoclonic epilepsy*. Jest ona związana z mutacją podjednostki zależnego od napięcia kanału sodowego SCN1A i w jej leczeniu należy unikać stosowania antagonistów kanałów sodowych. Genotypowanie wspomaga również leczenie odmiany określanej jako padaczka Lafory (*progressive myoclonic epilepsy of Lafora*), w której występują mutacje w laforynie (fosfatazie) i ubikwitynowej E3 ligazie, pomocna zaś w leczeniu jest gentalcyna. Jednak pojawiają się też argumenty, że genotypowanie nie ma wpływu na wynik leczenia powyższych zespołów chorobowych, a ich charakterystyka kliniczna i odpowiedź na leki były dobrze poznane wcześniej. Do tej pory nie udowodniono, że obecność określonej mutacji ma rzeczywiście wartość predykcyjną [31, 32]. Przewidywane kierunki rozwoju farmakogenomiki biorą pod uwagę badania interakcji wielu wariantów genetycznych z czyn-

nikami egzogennymi, prospektywne badania kliniczne międzyinstytutowe na dużych i fenotypowo adekwatnych grupach pacjentów, opracowanie lepszych testów diagnostycznych i obniżenie kosztów genotypowania oraz stworzenie mapy SNP o dużej rozdzielczości [33, 34]. Następane etapy rozwoju farmakogenomiki, istotne dla rozwoju medycyny spersonalizowanej, to wprowadzenie do diagnostyki klinicznej technik analizowania proteomu oraz zmian epigenetycznych [35, 36]. Zwolennicy badań farmakogenomicznych padaczki oczekują, że w przyszłości odegrają one znaczącą rolę w racjonalnym leczeniu, pomagając w wyborze efektywnego leku, dawkowania, minimalizacji skutków ubocznych, skróceniu czasu leczenia i obniżeniu jego kosztów.

■ Indywidualizacja farmakoterapii innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego

Potencjalną rolę farmakogenomiki podkreśla się w diagnostyce i leczeniu innych, poza padaczką, przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak schizofrenia i depresja [37, 38]. Obydwie choroby psychiczne charakteryzują się dużym rozpowszechnieniem, natomiast w ich etiologii istotną rolę wydają się odgrywać czynniki genetyczne, środowiskowe i psychospołeczne. Jedną z ciekawszych koncepcji tłumaczących podłoże biologiczne tych chorób kładzie nacisk na zaburzoną interakcję ośrodkowego układu nerwowego z układem odpornościowym. Ponad wszelką wątpliwość stwierdzono, że cytokiny o budowie glikoproteinowej, wytwarzane głównie przez komórki immunokompetentne, mogą zmieniać czynność mózgu, bezpośrednio modulując procesy neuroprzekaznictwa lub regulując aktywność układu dokrewnego. We krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z depresją lub schizofrenią stężenia cytokin wykazują duże różnice w porównaniu z ich zawartością u osób zdrowych, jednak nie wyjaśniono mechanizmu tych zmian, a zwłaszcza udziału w nich czynnika genetycznego. Z powyższych powodów analizę polimorfizmów genów kodujących interleukiny u chorych na depresję oraz schizofrenię można uznać za celową. Fakty z badań klinicznych i eksperymentalnych wskazują na istotną rolę cytokin prozapalnych w rozwoju chorób psychicznych, co uzasadnia prowadzenie badań nad znaczeniem polimorfizmów genów kodujących cytokiny w patomechanizmach schizofrenii i depresji. W ostatnich latach potwierdzono udział określonych polimorfizmów genów interleukiny beta, interleukiny 2, interferonu gamma oraz interleukiny 4 w patogenezie schizofrenii paranoidalnej. Ponadto uzyskano dowody, że polimorfizmy genów kodujących interleukinę 2, TNF α oraz interferon gamma mogą sprzyjać wystąpieniu dużego zaburzenia depresyjnego, nawracającego. Wykazano, że jednoczesne występowanie określonych alleli cytokin zwiększa ryzyko wystąpienia schizofrenii paranoidalnej lub dużego zaburzenia depresyjnego, nawracającego. Udowodniono, że polimorfizm genu interferonu gamma wpływa na przebieg zarówno schizofrenii, jak i depresji, występowanie zaś funkcjonalnych polimorfizmów genów dla cytokin może częściowo tłumaczyć

opisywane wcześniej zmiany stężeń tych białek we krwi chorych [39, 40]. Analizowano zależności pomiędzy polimorfizmami genów cytokin a czasem trwania i wystąpienia choroby oraz zależności od płci. Stwierdzono, że polimorfizm -174 genu *IL-6* oraz -1082 genu *IL-10* nie mają znaczenia w patomechanizmach schizofrenii paranoidalnej, mogą natomiast odgrywać pewną rolę w podłożu choroby afektywnej jednobiegunowej. Wykazano także znamienne różnice w rozkładzie genotypów oraz alleli polimorfizmów genów powyższych cytokin między kobietami a mężczyznami, przy czym obraz ten jest szczególnie złożony, a nawet przeciwny w przypadkach depresji jednobiegunowej. Ponadto ustalono, że różne genotypy genu *IL-6* oraz *IL-10* stanowią czynniki zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby afektywnej jednobiegunowej u kobiet i mężczyzn oraz wykazano związek pomiędzy nasileniem objawów depresji a obecnością genotypu CC dla polimorfizmu -174 genu *IL-6*. Uzyskane wyniki wskazują na ogromną złożoność biologicznego podłoża schizofrenii i choroby afektywnej jednobiegunowej, w którym cytokiny wydają się jednymi z wielu sumujących się czynników środowiskowych, genetycznych i epigenetycznych [39]. Przedmiotem badań farmakogenetycznych leków przeciwdepresyjnych są polimorfizmy genów związanych z neuroprzekaźnictwem serotonergicznym i noradrenergicznym. Wyniki badań asocjacyjnych pozwoliły stwierdzić związek polimorfizmu genu kodującego transporter serotoniny z rezultatem leczenia selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego serotoniny. Przypuszcza się, że wyniki badań farmakogenomicznych pozwolą w przyszłości przewidywać skuteczność leku przeciwdepresyjnego oraz ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [41].

■ Międzynarodowa współpraca i polskie osiągnięcia w dziedzinie medycyny zindywidualizowanej

Warto w tym miejscu podkreślić, że medycyna zindywidualizowana jest tematem badawczym Konsorcjum Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum oraz Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie, w ramach tworzenia Krajowych Naukowych Ośrodków Wiodących (KNOW). Utworzenie wspomnianego konsorcjum stwarza możliwość podjęcia kompleksowych i wieloaspektowych badań, których celem jest wyjaśnienie patomechanizmów schorzeń stanowiących narastający problem współczesnej cywilizacji oraz zaproponowanie, opartych na uzyskanych wynikach, nowych strategii terapeutycznych i zdrowotnych. Medycyna zindywidualizowana może mieć szczególne znaczenie w zapobieganiu, diagnostyce i leczeniu chorób cywilizacyjnych, które w najbliższych latach, według Krajowego Programu Badań (2011), stanowią największe zagrożenie zdrowotne dla populacji Polski. W szczególności są to choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia sercowego, udar mózgu), nowotwory złośliwe, choroby metaboliczne, choroby psychiczne, choroby ośpiewne, alergie, uzależnienia, stres psychospołeczny i ból przewlekły. Obniżona wydolność biologicznych mechanizmów adaptacyjnych

starzejącego się społeczeństwa i narażenie na czynniki stresowe przekłada się na rosnącą zapadalność na powyższe wymienione choroby. Dotychczasowe działania zmierzające do wyjaśnienia powiązań między stresem, starzeniem i chorobami metabolicznymi czy neurologicznymi przyniosły umiarkowane rezultaty i nie zaowocowały przełomowymi odkryciami. Niepowodzenia te można tłumaczyć ogromną złożonością badanych zjawisk, zwłaszcza na poziomie komórkowym i molekularnym. Badanie tych mechanizmów przebiega często fragmentarycznie i jednostronnie, dlatego duży nacisk kładzie się obecnie na koordynację działań w ramach międzynarodowych projektów. Wyjaśnienie patomechanizmów tych schorzeń oraz opracowanie nowych terapii wpisują się w priorytety badawcze programów ramowych Unii Europejskiej, tj. Genomika i Biotechnologia dla Zdrowia Człowieka czy Zwalczenie Chorób Mózgu, i odpowiadają priorytetom Amerykańskiego Narodowego Instytutu Zdrowia (NIH) oraz Amerykańskiego Narodowego Instytut Uzależnień Lekowych (NIDA). Ponadto projekty ukierunkowane na medycynę zindywidualizowaną w chorobach cywilizacyjnych są zgodne z założeniami Europejskiego Partnerstwa Innowacyjnego dla Aktywnego i Zdrowego Starzenia się (*European Partnership Innovation on Active and Healthy Aging*).

■ Pozycja farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej w systemie opieki zdrowotnej

Równie istotne, jak w medycynie klinicznej, jest miejsce farmakogenomiki w systemie opieki zdrowotnej. Bezdyskusyjnie pozytywne z punktu widzenia organizatorów i płatników świadczeń zdrowotnych są takie skutki rozwoju medycyny spersonalizowanej, jak zmniejszenie NNT (*number needed to treat*), ograniczenie zużycia kosztownych leków u pacjentów nieodpowiadających na leczenie, unikanie kosztów leczenia przewidywalnych działań ubocznych, poprawa stopnia, w jakim pacjent stosuje się do zaleceń terapeutycznych (*adherencja*; *compliance*) i poprawa ogólnych wyników leczenia wskutek lepszego doboru pacjentów. Zwiększa się pewność dotycząca prognozy leczenia pacjenta i przyszłych wyników zdrowotnych, co ułatwia podejmowanie kolejnych decyzji terapeutycznych [11].

Jednakże nie tylko pozytywne skutki wiążą się z rozwojem farmakogenomiki i medycyny spersonalizowanej. Zaopatrywanie w leki stanowi bardzo kosztowny element ochrony zdrowia, tak więc indywidualizacja medycyny może potencjalnie stwarzać problemy w sprawiedliwym dostępie do kosztownych świadczeń opieki zdrowotnej. Co więcej, genetyczne metody prognozowania oraz analizy kosztów i korzyści mogą wykluczać poszczególnych pacjentów jako beneficjentów określonych, kosztownych świadczeń. Medycyna zindywidualizowana przenosi punkt ciężkości opieki zdrowotnej z leczenia i reakcji na chorobę na prewencję, co wymaga nowych rozwiązań organizacyjnych w systemie opieki zdrowotnej. Opiera się ona na zespołach i działaniach interdyscyplinarnych oraz integruje różne technologie medyczne. To z kolei narzuca profesjonalistom medycznym konieczność zdobywania

nowej wiedzy i kształcenia ustawicznego, a więc zwiększa ich obciążenie pracą. Zwraca się także uwagę, że genetyczne prognozowanie ryzyka może pociągać za sobą poważne skutki prawne, jak np. rozstrzygnięcie kwestii, czy test farmakogenomiczny mógł zapobiec pogorszeniu zdrowia lub śmierci chorego. Nie mniej ważne są także aspekty bioetyczne i ekonomiczne farmakogenomiki oraz te związane z organizacją opieki zdrowotnej. Podnoszone są takie problemy, jak przyznawanie dostępu do świadczeń określonym grupom etnicznym, obowiązek wykonywania w przyszłości analiz farmakogenetycznych w związku z przepisywaniem leku przez lekarza, prawo zlecenia badań genomicznych, wymóg przeprowadzania testów farmakogenetycznych przed rejestracją leków oraz ochrona prywatności danych genetycznych, które mogą służyć w diagnostyce, rokowaniu oraz wywierać wpływ na kwestie związane z ubezpieczeniami zdrowotnymi. Rozwój medycyny zindywidualizowanej wiąże się z nieuchronnym wzrostem kosztów badań diagnostycznych, wśród których są również te z wynikami fałszywie dodatnimi. Rozwój diagnostyki i badań przesiewowych może być niezależnym motorem wzrostu wydatków i przyrastania liczby pacjentów. Wraz z rozwojem technik molekularnych są podejmowane działania legislacyjne dla badań farmakogenomicznych. Można tu wspomnieć o dwóch dokumentach, z których pierwszy zatytułowany jest *Guidance for industry. Pharmacogenomic data submissions* (autorstwa amerykańskiej *Federal Drug Administration*), drugi zaś *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework* (autorstwa *European Medicines Agency*) [42, 43]. Postępy biologii molekularnej być może pozwolą w przyszłości na włączenie do arsenału medycyny zindywidualizowanej nie tylko genomiki i proteomiki, lecz także innych dziedzin, tj. transkryptomiki czy metabolomiki. Poszerzone w ten sposób zostaną możliwości diagnostyczne i zwiększy się skuteczność oraz bezpieczeństwo farmakoterapii, na pewno jednak pojawią się także nowe problemy natury ekonomicznej i etycznej.

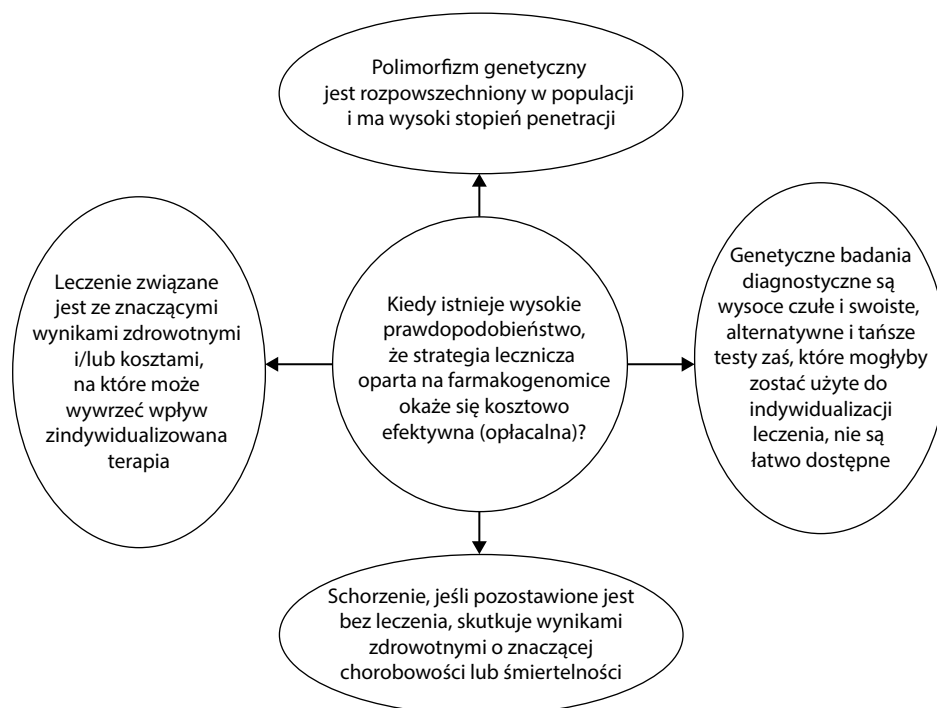
Dotychczas opublikowano stosunkowo niewiele prac naukowych dotyczących nastawienia społeczeństwa do przeprowadzania badań genetycznych w ramach systemu opieki zdrowotnej. Gollust i wsp. przeprowadzili w Stanach Zjednoczonych analizę grupy 369 osób, które pytano o motywację do przeprowadzania badań genetycznych, zrozumienie korzyści i ryzyka płynącego z tych badań, skłonność do dzielenia się wynikami z placówkami medycznymi, a także o świadomość zagadnień dotyczących medycyny zindywidualizowanej [6]. Wyniki wskazują, że najistotniejszym czynnikiem skłaniającym do przeprowadzania badań przesiewowych może być ciekawość własnych genów (dla 81% badanych), chęć poznania ryzyka zachorowania na określone choroby (78%) i możliwość dowiedzenia się, co można zrobić dla poprawienia swojego stanu zdrowia (78%). Osoby ankietowane były zainteresowane przede wszystkim testowaniem genetycznym z zakresu chorób serca, cukrzycy, a następnie nowotworów. Co ciekawe, pewna niewielka liczba ankietowanych wskazała także na chorobę Alzheimera, pomimo że uprzednio ogół uczestników otrzymał

informację, że to schorzenie neurodegeneracyjne nie jest objęte badaniem, w którym uczestniczą. Większość uczestników zdawała sobie sprawę, że informacja genetyczna nie determinuje całkowicie tego, czy w przyszłości zachorują na określoną chorobę, oraz że zachorowanie i przebieg chorób zależą od wielu czynników, nie zaś jedynie od zestawu własnych genów.

W wielu współczesnych systemach opieki zdrowotnej coraz częściej staje się obowiązująca zasada, że warunkiem zapewnienia finansowania nowej technologii medycznej przez tzw. płatników trzeciej strony (budżet państwa, kasy chorych, ubezpieczycieli publicznych lub prywatnych itp.) jest przejście przez proces oceny technologii medycznych (*Health Technology Assessment – HTA*). Dotyczy to szczególnie różnych form farmakoterapii, zwłaszcza tych najbardziej kosztownych, związanych z podawaniem nowych leków oryginalnych. Wymagane jest udowodnienie takiej relacji między uzyskiwanymi efektami zdrowotnymi a ponoszonymi kosztami (określenie kosztów efektywności; *cost-effectiveness*), która będzie akceptowalna dla płatnika. Nie inaczej dzieje się z technologiami mieszczącymi się w kategorii medycyny spersonalizowanej, a więc również lekami związanymi z osiągnięciami farmakogenetycznymi. Już w 2004 r. Flowers i Veenstra przeanalizowali różne czynniki, które mogą wpływać na potencjalne koszty efektywności (opłacalność) strategii leczniczej z zakresu medycyny spersonalizowanej opartej na wiedzy farmakogenomicznej, i wyodrębnili wśród nich dotyczące: genów, genetycznego testu diagnostycznego, schorzenia i metody jego leczenia [44]. Związane z tym główne uwarunkowania sprzyjające uzyskaniu wysokiej opłacalności przedstawia **Rycina 1**. Do czynników związanych z genami należy prewalencja określająca, ile osób posiada określoną cechę genetyczną, i penetracja genu odzwierciedlająca związek między genotypem a fenotypem. Im bardziej jest rozpowszechniony określony wariant allelu i im wyższa penetracja genu, tym większe prawdopodobieństwo, że strategia lecznicza okaże się opłacalna, ponieważ jej stosowanie będzie dotyczyć większej populacji. Z charakterystyką badania genetycznego, mającą wpływ na opłacalność technologii medycznej opartej na wiedzy farmakogenomicznej, związane są takie cechy, jak czułość (zdolność testu do wykrywania poszukiwanych wariantów genów; prawdopodobieństwo, że test będzie miał wynik pozytywny, gdy pacjent posiada poszukiwany wariant genu; *sensitivity*), swoistość (zdolność testu do wykrywania genów natywnych; prawdopodobieństwo, że pacjent bez odmiennego wariantu genu w teście diagnostycznym uzyska wynik negatywny; *specificity*) i koszty. Podwyższone prawdopodobieństwo opłacalności technologii farmakogenomicznej w tym przypadku jest uzależnione od wysokiej czułości i swoistości testu diagnostycznego, a także od szybkości jego wykonania i względnie niskiej ceny. Jeżeli chodzi o cechy schorzenia, to powinno ono wykazywać się odpowiednio wysoką prewalencją, istotnym wpływem na jakość życia pacjenta oraz wysokimi kosztami leczenia przy zastosowaniu konwencjonalnych metod leczenia. Natomiast strategia lecznicza oparta na wiedzy farmakogenomicznej powin-

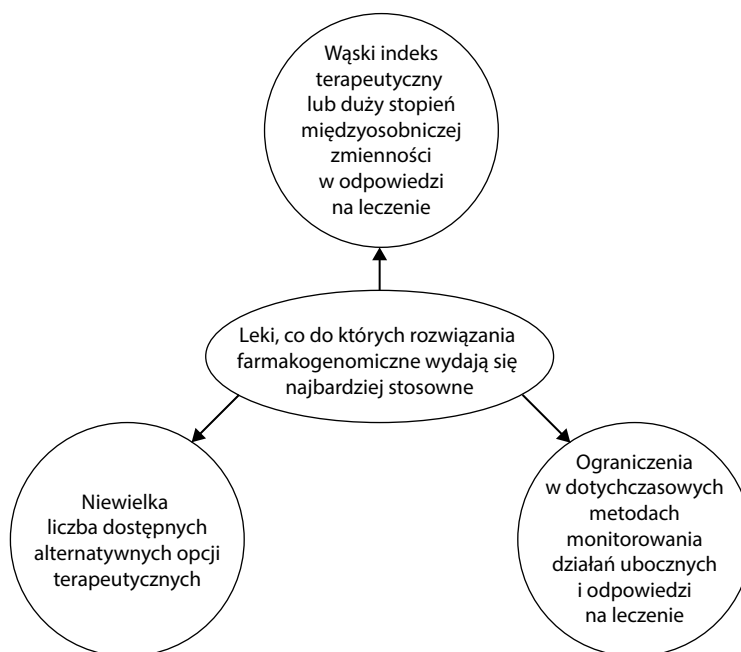
na skutkować redukcją działań ubocznych, które znacząco wpływają na jakość życia lub przeżycie pacjentów, albo znaczącą poprawą jakości życia lub zwiększeniem przeżycia w porównaniu z zastosowaniem alternatywnych metod leczenia. Uzyskaniu wysokiej opłacalności sprzyja także dotychczasowy brak lub duże trudności

w monitorowaniu odpowiedzi na stosowane dotąd leki, a także zerowe lub ograniczone koszty inkrementalne zastosowania strategii farmakogenomicznej. Zaproponowano także zestaw tych cech leków, które w najwyższym stopniu sprzyjają wdrażaniu rozwiązań opartych na wiedzy farmakogenomicznej (**Rycina 2**).



Rycina 1. Zestawienie uwarunkowań sprzyjających uzyskaniu przez strategię leczniczą opartą na wiedzy farmakogenomicznej cechy wysokiej opłacalności.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*, „Pharmacoeconomics” 2004, 22, 8: 481–493.



Rycina 2. Cechy leków sprzyjające wdrażaniu technologii farmakogenomowych.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*, „Pharmacoeconomics” 2004, 22, 8: 481–493.

Uważa się, że analizy z zakresu ekonomiki zdrowia i oceny wyników zdrowotnych (*health economics and outcomes research* – HEOR), obejmujące również farmakoekonomikę i ocenę technologii medycznych, mogą sprzyjać właściwemu posługiwaniu się farmakogenomiką przez różnych interesariuszy wewnątrz systemu opieki zdrowotnej [11]. Analizy te mogą służyć do oceny potencjalnej wartości rozwiązań opartych na farmakogenomice już we wczesnych etapach jej rozwoju – poprzez modelowanie kosztów efektywności opracowywanego właśnie zindywidualizowanego lekarstwa i analizę wartości informacji (*value of information analyses* – VOI) pozwalającą na redukcję niepewności co do korzyści, szkód i kosztów związanych z nową metodą leczenia. Producenci testów diagnostycznych mogą dzięki temu sprawniej ustalać priorytety inwestycyjne oraz decydować o kontynuacji lub zaprzestaniu prowadzenia dalszych badań i zbierania informacji. Producenci leków mogą decydować np. o konieczności opracowania towarzyszących farmakoterapii testów diagnostycznych, które pozwolą zidentyfikować docelowe, precyzyjnie określone grupy pacjentów. Generowanie klinicznych dowodów naukowych wspierających diagnostykę genetyczną i farmakogenomikę jest obecnie dosyć trudne. Nie jest łatwo odpowiednio wcześnie określić kliniczną wartość biomarkerów. Terminologia diagnostyczna jest dosyć skomplikowana, „hermetyczna” i zrozumiała przez wąskie grono specjalistów, co nie ułatwia komunikacji (słowniczek podstawowych terminów z zakresu farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej jest zawarty w **Tabeli I**). Wymagania formalne względem technik diagnostycznych są zmienne w poszczególnych państwach, a często nawet w obrębie jednego z nich.

Bodźce do przeprowadzania badań potwierdzających wysoką wartość testów diagnostycznych są dosyć ograniczone, zwłaszcza jeśli porówna się je ze stosowanymi dla leków. Brakuje jasnych i spójnych standardów badań oraz wymogów stawianych przez płatników lub placówki lecznicze. Z tych względów wyraźna staje się potrzeba opracowania tzw. dobrych praktyk w zakresie wytwarzania informacji naukowej związanej z farmakogenomiką. Można odnotować pewne inicjatywy w tym zakresie, jak np. wytyczne amerykańskich organizacji *American Society of Clinical Oncology* lub *National Institutes of Health*; jednakże daleko jest jeszcze do ogólnosiątkowych standardów. Podobnie potrzebne jest identyfikowanie dobrych praktyk dotyczących modelowania ekonomicznego obejmującego farmakogenomikę oraz opracowanie wytycznych oceny ekonomicznej, które uwzględniałyby specyfikę farmakogenomiki i medycyny spersonalizowanej. Znaczącą rolę gra tutaj szczególnie złożoność problematyki i różnorodność typów pierwotnych badań i analiz dostarczających informacji do modeli. Najprawdopodobniej należy również zwrócić uwagę na potrzebę nowelizacji obecnych wytycznych przeprowadzania HTA i kryteriów decyzyjnych, tak aby uwzględniały one zagadnienia medycyny zindywidualizowanej. Zasady finansowania badań diagnostycznych z zakresu medycyny zindywidualizowanej mają swoją specyfikę i są najczęściej odmienne od tych, które dotyczą leków. Nierzadko koszty tych badań pokrywają firmy farmaceutyczne dostarczające leków stosowanych w związku z badaniami. Uważa się, że w przyszłości dużą rolę w finansowaniu będzie odgrywać ustalenie ceny opartej na wartości (*value-based pricing*) i to pomimo że do chwili obecnej opisano jeszcze niewiele tego

Termin	Objaśnienie
allel	określona wersja genu w określonym miejscu na chromosomie
chromosom	upostaciowany materiał genetyczny w obrębie komórki, składający się z DNA, RNA i białek
ekson (egzon)	odcinek genu kodujący określoną sekwencję aminokwasów w cząsteczce białka
epigenetyka	nauka zajmująca się analizą dziedzicznych cech, które nie opierają się na sekwencji DNA
farmakogenetyka	nauka zajmująca się badaniem wpływu pojedynczych genów na reakcje organizmu na podawane leki
farmakogenomika	nauka zajmująca się badaniem wpływu całego genomu na reakcje organizmu na podawane leki
fenotyp	ogół cech organizmu odzwierciedlających uzewnętrznianie się cech genetycznych
gen	jednostka dziedziczności zapisana w strukturze kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) i warunkująca powstawanie określonych białek oraz kwasu rybonukleinowego (RNA)
genom	zestaw genów zawartych w podstawowym zestawie chromosomów
genotyp	informacja genetyczna zawarta w chromosomach
intron	część sekwencji genu niekodująca białka
locus	miejsce w chromosomie, które zajmuje gen
metabolomika	nauka zajmująca się badaniem ogółu metabolitów (metabolomu)
nukleotyd	podstawowy budulec kwasów nukleinowych (DNA i RNA)
polimorfizm genetyczny	występowanie określonej odmiennej postaci genu przynajmniej u 1% przedstawicieli populacji
proteom	ogół białek w komórce
transkryptomika	nauka zajmująca się badaniem transkryptomu (zestawu przenośnikowego RNA; mRNA)

Tabela 1. Słowniczek podstawowych terminów z zakresu farmakogenomiki i medycyny zindywidualizowanej.

Źródło: Opracowanie własne.

rodzaju przykładów. Taka metodyka finansowania może mieć duże znaczenie zwłaszcza w przypadku istnienia na rynku wielu konkurujących z sobą testów diagnostycznych stosowanych w związku z podawaniem leków cechujących się uzależnioną genetycznie odpowiedzią na leczenie, a jednocześnie posiadających status generyków (np. antagoniści witaminy K, tamoksyfen lub karbamazepina). Pojawianiu się nowatorskich metod finansowania musi towarzyszyć dostosowanie skomplikowanego nazewnictwa testów, opierającego się na rozbudowanej terminologii genetycznej i biochemicznej, do potrzeb i możliwości zrozumienia przez płatników – tak aby byli oni w stanie właściwie oceniać niezbędne im informacje o cechach i różnicach pomiędzy testami.

Podsumowanie

Skuteczność leczenia wielu schorzeń jest wciąż niezadowolająca, pomimo rozwoju technik diagnostycznych i nowoczesnej farmakoterapii, opartej na znajomości molekularnych mechanizmów działania leków. Postępy w genetyce i farmakologii, a także w najnowszych dyscyplinach z ich pogranicza, takich jak farmakogenetyka i farmakogenomika, tworzą obecnie solidne podstawy rozwoju medycyny zindywidualizowanej. Ocenia się, że przyrost postępów wiedzy genetycznej jest obecnie pięciokrotnie większy od postępu technologicznego w świecie informatyki. Spersonalizowane podejście do pacjenta ma znaczenie w diagnostyce i leczeniu wielu chorób ośrodkowego układu nerwowego, a zwłaszcza padaczki, w której badania farmakogenomiczne są uzasadnione wysokim wskaźnikiem rozpowszechnienia choroby, wysokimi kosztami leczenia, częstą lekoopornością, zróżnicowaną odpowiedzią na leki, a także możliwością stosowania rzetelnych metod oceny kontroli napadów i działań niepożądanych leków przeciwpadaczkowych. Zwolennicy badań farmakogenomicznych padaczki oczekują, że w przyszłości odegrają one znaczącą rolę w racjonalizacji leczenia tej choroby. Potencjalnie dużą rolę mogą odegrać badania farmakogenomiczne także w leczeniu i diagnostyce innych przewlekłych chorób ośrodkowego układu nerwowego, takich jak schizofrenia i depresja. Należy się też spodziewać, że najbliższe lata przyniosą wiele obiecujących metod postępowania terapeutycznego, przygotowanych na podstawie szybko rosnącej wiedzy genetycznej i mających zastosowanie w zapobieganiu, diagnostyce i leczeniu wielu innych chorób cywilizacyjnych. Jednakże będąc nadzieją i przyszłością farmakoterapii, medycyna spersonalizowana przynosi również wiele wyzwań dla systemu opieki zdrowotnej. Mieszczą się one w zakresie ekonomiki zdrowia i farmakoekonomiki, oceny technologii medycznych, etyki, prawa i organizacji świadczeń zdrowotnych. Wskazuje się m.in. na możliwość podnoszenia kosztów diagnostyki i leczenia; wzrost liczby pacjentów i ryzyko wykluczenia niektórych z nich jako beneficjentów określonych świadczeń; konieczność zmian organizacyjnych, kładących większy nacisk na działania prewencyjne; a także nasilenie wymogu ustawicznego kształcenia personelu medycznego. Właściwemu posługiwaniu się farmakoge-

nomiką przez różnych interesariuszy wewnątrz systemu opieki zdrowotnej mogą sprzyjać analizy z zakresu ekonomiki zdrowia i oceny wyników zdrowotnych (HEOR).

Piśmiennictwo

1. Clark A.E., *Sequence Thyself: Personalized Medicine and Therapies for the Future. 2012 Yale Healthcare Conference*. „Yale Journal of Biology and Medicine” 2012; 85: 421–424.
2. Classen D.C., Pestotnik S.L., Evans R.S. et al., *Adverse drug events in hospitalized patients*. „JAMA” 1997; 277(4): 301–306.
3. Cullen D.J., Sweitzer B.J., Bates D.W. et al., *Preventable adverse drug events in hospitalized patients: A comparative study of intensive care and general care units*. „Crit. Care Med.” 1997; 25(8): 1289–1297.
4. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N., *Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies*. „JAMA” 1998; 279(15): 1200–1205.
5. Lee M.-S., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A., *Personalized Medicine in Cardiovascular Diseases*. „Korean Circ. J.” 2012; 42: 583–591.
6. Gollust S.E., Gordon E.S., Zayac C., Griffin G., Christman M.F., Pyeritz R.E., Wawak L., Bernhardt B.A., *Motivations and perceptions of early adopters of personalized genomics: perspective from research participants*. „Public Health Genomics” 2012; 15: 22–30.
7. Burke W., Psaty B.M., *Personalized medicine in the era of genomics*. „JAMA” 2007; 298: 1682–1684.
8. Urzędowska M., *Angelina Jolie poddała się podwójnej mastektomii*. „Mam nadzieję, że inne kobiety skorzystają z mojego doświadczenia”, „Gazeta Wyborcza” 14.05.2013; http://wyborcza.pl/1,75477,13904518,Angelina_Jolie_poddała_sie_podwójnej_mastektomii_.html; dostęp: 8.06.2013.
9. Milejski P., Orzechowska-Juzwenko K., *Genetycznie uwarunkowane zaburzenia reakcjofarmakodynamicznych i ich kliniczne znaczenie*. „Pol. Tyg. Lek.” 1986; 41: 1641–1645.
10. Sankar R., *Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of drug metabolism and pharmacogenomics*. „Acta Neurol. Scand.” 2007; 116: 65–71.
11. Faulkner E., Annemans L., Garrison L., Helfand M., Holtorf A.-P., Hornberger J., Hughes D., Li T., Malone D., Payne K., Siebert U., Towse A., Veenstra D., Watkins J., for Personalized Medicine Development and Reimbursement Working Group, *Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine – Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group*. „Value in Health” 2012; 15: 1162–1171.
12. Vignal A., Milan D., San Cristobal M., Eggen A., *A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics*. „Genet. Sel. Evol.” 2002; 34(33): 275–305.
13. Roden D.M., Altman R.B., Benowitz N.L., Flockhart D.A., Giacomini K.M., Johnson J.A., Krauss R.M., McLeod H.L., Ratain M.J., Relling M.V., Ring H.Z., Shuldiner A.R., Weinshilboum R.M., Weiss S.T., *Pharmacogenetics Research Network*. „Ann. Intern. Med.” 2006; 145(10): 749–757.
14. Borowicz K.K., Furmanek-Karwowska K., Sawicka K.M., Morawska M., Gołyska D., Zarczuk R. et al., *Mechanizmy*

- oporności na leki w padaczce. „Epileptologia” 2008; 16: 123–132.
15. Szoeki C.E., Newton M., Wood J.M., Goldstein D., Berkovic S.F., O'Brien T.J. et al., *Update on pharmacogenetics in epilepsy: a brief review*. „Lancet Neurol.” 2006; 5: 189–196.
 16. Helbig I., Mefford H.C., Sharp A.J., Guipponi M., Fichera M., Franke A.T. et al.: 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. „Nat. Genet.” 2009; 41(2): 160–162.
 17. Białecka M., Hnatyszyn G., Bielińska-Cymerman J., Drożdżik M., *Znaczenie polimorfizmu genu MDR-1 w patogeniezie i leczeniu padaczki lekoopornej*. „Neurol. Neurochir. Pol.” 2005; 39: 476–481.
 18. Siddiqui A., Kerb R., Weale M.E., Brinkmann U., Smith A., Goldstein D.B. et al., *Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1*. „N. Engl. J. Med.” 2003; 348: 1442–1448.
 19. Tate S.K., Sisodiya S.M., *Multidrug resistance in epilepsy: a pharmacogenomic update*. „Expert Opin. Pharmacother.” 2007; 8: 1441–1449.
 20. Sills G.J., Mohanraj R., Butler E., McGindie S., Collier L., Wilson E.A. et al., *Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment*. „Epilepsia” 2005; 46: 643–647.
 21. Leschziner G., Jorgensen A.L., Andrew T., Pirmohamed M., Williamson P.R., Marson A.G. et al., *Clinical factors and ABCB1 polymorphisms in prediction of antiepileptic drug response: a prospective cohort study*. „Lancet Neurol.” 2006; 5: 668–676.
 22. Leschziner G.D., Andrew T., Leach J.P., Chadwick D., Coffey A.J., Balding D.J. et al., *Common ABCB1 polymorphisms are not associated with multidrug resistance in epilepsy using a gene-wide tagging approach*. „Pharmacogenet. Genomics” 2007; 17: 217–220.
 23. Mann M.W., Pons G., *Various pharmacogenetic aspects of antiepileptic drug therapy: a review*. „CNS Drugs” 2007; 21: 143–164.
 24. Tate S.K., Depondt C., Sisodiya S.M., Cavalleri G.L., Schorge S., Soranzo N.: Genetic predictors of the maximum dose patients receive during clinical use of the antiepileptic drugs carbamazepine and phenytoin. „Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.” 2005; 102: 5507–5512.
 25. Ferraro T.N., Dlugos D.J., Buono R.J., *Challenges and opportunities in the application of pharmacogenetics to antiepileptic drug therapy*. „Pharmacogenomics” 2006; 7: 89–103.
 26. Gambardella A., Manna I., Labate A., Chifari R., La Russa A., Serra P. et al., *GABA(B) receptor 1 polymorphism (G1465A) is associated with temporal lobe epilepsy*. „Neurology” 2003; 60: 560–563.
 27. Pirmohamed M., Liu K., Chadwick D., Park B.K., *TN-Falpa promotor region gene polymorphisms in carbamazepine hypersensitive patients*. „Neurology” 2001; 56: 890–896.
 28. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., Hsieh M.S., Yang L.C., Ho H.C., Wu J.Y., Chen Y.T., *Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome*. „Nature” 2004; 428(6982): 486.
 29. Józwiak S., Lasoń W., Bijak M., Kotulska K., *Postępy w badaniach nad genetyką molekularną padaczek*. „Neurol. Neurochir. Pol.” 2005; 39: 497–507.
 30. Kwan P., Baum L., Wong V., Ng P.W., Lui C.H., Sin N.C. et al., *Association between ABCB1 C3435T polymorphism and drug-resistant epilepsy in Han Chinese*. „Epilepsy Behav.” 2007; 11: 112–117.
 31. Delgado-Escueta A.V., Bourgeois B.F., *Debate: Does genetic information in humans help us treat patients? PRO-genetic information in humans helps us treat patients. CON-genetic information does not help at all*. „Epilepsia” 2008; 49 (supl. 9): 13–24.
 32. Depondt C., Shorvon S.D., *Genetic association studies in epilepsy pharmacogenomics: lesson learnt and potential applications*. „Pharmacogenomics” 2006; 7: 731–745.
 33. Petrovski S., Szoeki C.E., Sheffield L.J., D'Souza W., Huggins R.M., O'Brien T.J., *Multi-SNP pharmacogenomic classifier is superior to single-SNP models for predicting drug outcome in complex diseases*. „Pharmacogenet. Genomics” 2009; 19(2): 147–152.
 34. Crino P.B., *Gene expression, genetics, and genomics in epilepsy: some answers, more questions*. „Epilepsia” 2007; 48 (supl. 2): 42–50.
 35. Johnson M.D., Floyd J.L., Caprioli R.M., *Proteomics in diagnostic neuropathology*. „J. Neuropathol. Exp. Neurol.” 2006; 65: 837–845.
 36. Chaurand P., Sanders M.E., Jensen R.A., Caprioli R.M.: Proteomics in diagnostic pathology: profiling and imaging proteins directly in tissue sections. „Am. J. Pathol.” 2004; 165: 1057–1068.
 37. Rybakowski J., *Farmakogenomika – nowe podejście do farmakoterapii zaburzeń psychicznych*. „Farmakoter. Psychiat. Neurol.” 2001; 4: 313–321.
 38. Suchanek R., Owczarek A., Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Kucia K., Kowalski J., *BDNF val66met polymorphism is associated with age at onset and intensity of symptoms of paranoid schizophrenia in a Polish population*. „J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.” 2013; 25(1): 88–94.
 39. Paul-Samojedny M., Kowalczyk M., Suchanek R., Owczarek A., Fila-Daniłow A., Szczygiel A., Kowalski J., *Functional polymorphism in the interleukin-6 and interleukin-10 genes in patients with paranoid schizophrenia – a case-control study*. „J. Mol. Neurosci.” 2010; 42(1): 112–119.
 40. Paul-Samojedny M., Owczarek A., Kowalczyk M., Suchanek R., Palacz M., Kucia K., Fila-Daniłow A., Borkowska P., Kowalski J., *Association of interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), and TNF-alpha (TNFa) gene polymorphisms with paranoid schizophrenia in a Polish population*. „J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.” 2013; 25(1): 72–82.
 41. Hauser J., *Farmakogenomika leków przeciwdepresyjnych*. „Neuropsychiatria i Neuropsychologia” 2006; 1, 1: 43–48.
 42. FDA. *Guidance for Industry. Pharmacogenomic Data Submissions 2005: 25*; <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>; dostęp: 26.06.2013.
 43. EMA. *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework 2009: 16*; <http://www.emea.europa.eu>; dostęp: 26.06.2013.
 44. Flowers C.R., Veenstra D., *The Role of Cost-Effectiveness Analysis in the Era of Pharmacogenomics*. „Pharmacoeconomics” 2004; 22 (8): 481–493.

Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce

Elwira Paluchowska, Witold Owczarek, Karina Jahnz-Różyk

Klinika Dermatologiczna, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Adres do korespondencji: Elwira Paluchowska, Klinika Dermatologiczna, Zakład Immunologii i Alergologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, ul. Szaserów 128, Warszawa 04-141, epaluchowska@betiva.com

Abstract

Psoriasis biological treatment in Poland

Biologics are an important, but expensive treatment option in certain inflammatory diseases. Psoriasis is chronic disease that is a major public health problem in all countries. The paper shows the practical applicability of biological agents in this disease therapy. Many aspects of the clinical, cost and availability of biological treatment of psoriasis in Poland were discussed.

Key words: biologics, psoriasis, public health

Słowa kluczowe: leki biologiczne, łuszczycy, zdrowie publiczne

1. Leki biologiczne

Postęp, jaki się dokonał w medycynie dzięki wprowadzeniu metod inżynierii genetycznej, spowodował pojawienie się zupełnie nowych form terapii w wielu przewlekłych i często nieuleczanych schorzeniach onkologicznych, reumatologicznych, autoimmunologicznych, kardiologicznych, dermatologicznych, alergologicznych i wielu innych [1–3]. Mechanizm działania leków biologicznych oparty jest zazwyczaj na naśladowaniu lub blokowaniu funkcji naturalnych białek organizmu. Efekty kliniczne wynikają z interakcji między np. mediatorami stanu zapalnego, specyficznymi receptorami i preparatami biologicznymi. W ten sposób dochodzi do zmiany odpowiedzi immunologicznej. Dlatego w piśmiennictwie leki biologiczne określa się też jako modulatory odpowiedzi immunologicznej (*immune response modifiers* – IRM). Wśród preparatów biologicznych wyróżnia się trzy podstawowe grupy: rekombinowane białka ludzkie, białka fuzyjne i przeciwciała monoklonalne. Rekombinowane białka ludzkie – mediatory, cytokiny – stanowią zwykle dokładne kopie naturalnych odpowiedników w organizmie lub ich fragmentów. Wykazują zdolność wiązania się z receptorami powierzchniowymi komórek. Czynniki wzrostu komórek, interferony α i β , interleukina 2 – są przykładami leków z pierwszej grupy szeroko dzisiaj stosowanych w wielu chorobach hematologicz-

nych, infekcyjnych czy onkologicznych. Strukturę chemiczną tych leków modyfikuje się przy użyciu glikolu polietylenowego, który utrudnia degradację cząsteczek. Nazwę leków z tej grupy charakteryzuje przedrostek rhu-. Białka fuzyjne zwykle są zbudowane z dwóch różnych elementów. Jeden z nich zawiera domeny wiążące, drugi stanowi fragment Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1, która ma za zadanie stabilizować całą strukturę, co warunkuje mniejszą podatność na rozpad, wydłużając tym samym okres półtrwania. Preparaty te zachowują się jak receptory dla naturalnych cytokin bądź ligandy blokujące naturalne receptory, mogą zaburzać kostymulację komórek i ich migrację, co skutkuje pozytywnym efektem klinicznym i np. zmniejszeniem nasilenia stanu zapalnego. Charakteryzuje je na ogół niska immunogenność. Nazwy międzynarodowe rozpuszczalnych form receptorów dla cytokin kończy przyrostek -cept (np. alefacept, etanercept). Przeciwciała monoklonalne, dla których technologię pozyskiwania opracowano już w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, należą do trzeciej najliczniejszej grupy leków biologicznych. Immunoglobuliny, głównie pochodzenia mysiego, mają zdolność łączenia innych specyficznych białek organizmu, które są mediatorami określonej reakcji immunologicznej, odpowiedzialnej za dany stan chorobowy. Hamując działanie czynników prozapalnych czy wzrostowych, działają immunosupresyjnie. Niestety będąc częściowo obcym

białkiem, mogą również same indukować niebezpieczne reakcje immunologiczne [4–6]. Coraz doskonalsze procesy biotechnologiczne zaangażowane do produkcji przeciwciał monoklonalnych pozwalają na coraz większy stopień ich humanizacji, a tym samym zmniejszają immunogenność tych leków. Przeciwciała chimeryczne są zbudowane w 25% z białka mysiego i w około 75% z ludzkiego. Nazwa międzynarodowa tych przeciwciał ma końcówkę -ximab. Humanizowane przeciwciała są już jedynie w 10% pochodzenia mysiego i otrzymują końcówkę -zumab. Najnowsza generacja przeciwciał to struktury białkowe, niezawierające mysich fragmentów, mają być całkowicie pozbawione właściwości immunizujących. Ich nazwę wyróżnia przyrostek -umab, np. adalimumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne wytworzone przy użyciu myszy transgenicznych, skierowane przeciw TNF α .

Bezpieczeństwo leków biologicznych obejmuje ocenę leków oraz zarządzanie i przekazywanie informacji na temat zagrożeń związanych z ich stosowaniem. Zasadniczo istnieją dwie fazy oceny bezpieczeństwa leków: przed dopuszczeniem do obrotu i po dopuszczeniu do obrotu. Informacje na temat bezpieczeństwa leku przed jego dopuszczeniem do obrotu są przede wszystkim uzyskiwane w trakcie badań przedklinicznych i klinicznych. Bezpieczeństwo leków po dopuszczeniu do obrotu jest oceniane w raportach, tworzonych na podstawie spontanicznych zgłoszeń, obserwacji postmarketingowych (np. rejestrów), a także populacyjnych badań epidemiologicznych, służących ocenie ilościowej występujących działań niepożądanych, a także przyczyn ich występowania

2. Łuszczyca jako problem zdrowia publicznego

Łuszczyca jest przewlekłą, nawracającą, zapalną chorobą skóry znaną już od starożytności. Dotyczy od 1 do 3% populacji rasy białej, na całym świecie, w tym także w Polsce [7]. Częstość jej występowania zależy od położenia geograficznego i przynależności rasowej. W Polsce, obok atopowego zapalenia skóry, należy do najczęstszych chorób, dotyczy około 1 mln osób [8].

Łuszczyca może się rozpocząć w różnym wieku, jednak najczęściej zaczyna się przed 30. rokiem życia. Henseler i Christophers wyróżnili dwa typy łuszczycy: I typ, z początkiem choroby poniżej 40. roku życia, cięższym przebiegiem, oraz II typ z późnym początkiem, w którym szczyt zachorowań przypada na 55.–60. rok życia [9]. Różnica między obu typami łuszczycy dotyczy częstości rodzinnego występowania oraz korelacji z antygenami HLA. Większość doniesień wskazuje, że genetycznym markerem podatności na łuszczycę jest antygen HLA-Cw6 [10].

Łuszczyca jest chorobą o złożonej etiologii, w której odgrywają rolę czynniki genetyczne, zaburzenia immunologiczne oraz czynniki środowiskowe. Do najważniejszych należą: zakażenia bakteryjne i wirusowe, stresy psychiczne, niektóre leki (np. beta-blokery, sole litu, leki przeciwmalaryczne), alkohol, urazy [11].

U chorych na łuszczycę wykazano większą częstość występowania zespołu metabolicznego, zwiększającego

ryzyko rozwoju miażdżycy, cukrzycy typu 2, hiperlipidemii, otyłości oraz powikłań sercowo-naczyniowych [12]. Ciężka postać, szczególnie u młodych chorych na łuszczycę, jest związana z ryzykiem zawału serca. Zapalne choroby jelit, w tym głównie choroba Crohna, występują częściej u chorych na łuszczycę niż w populacji ogólnej [13].

U około 5–30% pacjentów z łuszczycą może wystąpić łuszczycowe zapalenie stawów uznawane za artropatię o ciężkim przebiegu, w wielu przypadkach prowadzącą do inwalidztwa [14].

Pomimo że łuszczyca nie jest chorobą bezpośrednio zagrażającą życiu, może w istotny sposób obniżać jego jakość. Ze względu na dolegliwości oraz zaburzenie funkcji estetycznych skóry chorzy na łuszczycę często izolują się od aktywnego życia społeczno-osobistego i zawodowego. Unikają korzystania z miejsc użyteczności publicznej, np. basenów, saun, uprawiania sportu, wizyt u fryzjera czy kosmetyczki. Łuszczyca ogranicza ich życie seksualne.

Ludzie chorzy na łuszczycę często są nieakceptowani w swoich środowiskach, izolowani w obawie przed „zakażnością choroby”. Tworzy się błędne koło, gdyż sam chory ma negatywne przekonania o swojej chorobie, zniechęcony jest do szukania pomocy z obawy przed odrzuceniem i w swojej postawie wobec innych „oczekuje” odrzucenia [15].

Konieczność codziennego życia z łuszczycą oznacza nieustanne funkcjonowanie w sytuacji psychospołecznego stresu, co może mieć większe znaczenie niż jednorazowy, silny, ale krótkotrwały stres. Chorzy na łuszczycę szukają pomocy u innych chorych i w związku z tym zakładają stowarzyszenia chorych. Pierwsze zaczęły powstawać w Stanach Zjednoczonych, w listopadzie 1988 r. w Europie – Europejska Federacja Stowarzyszeń Pacjentów z Łuszczycą (*European Federation of Psoriasis Patient Associations* – EUOPSO, <http://www.euopso.eu>).

Testem swoistym do badania jakości życia dla chorych skóry, w tym łuszczycy, jest subiektywne nasilenie choroby (*Dermatology Life Quality Index* – DLQI). W 2010 r. grupa ekspertów krajów Unii Europejskiej ustaliła kryteria oceny nasilenia łuszczycy za pomocą trzech wskaźników: PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), BSA (*Body Surface Area*) – obiektywne nasilenie choroby oraz DLQI [16].

W zależności od nasilenia zmian stosuje się różne metody leczenia. Łuszczycę łagodną leczymy głównie preparatami miejscowymi, natomiast w umiarkowanej i ciężkiej do leczenia miejscowego dołączamy fototerapię lub leczenie ogólne. Leczenie ogólnoustrojowe jest także możliwe, gdy PASI i BSA wynoszą ≤ 10 , ale DLQI jest >10 , lub gdy nasilenie zmian jest w widocznych okolicach ciała, np. na twarzy, owłosionej skórze głowy, w okolicach narządów płciowych, na palcach rąk i/lub stóp, paznokciach.

Leczenie chorych na łuszczycę powinno być zindywidualizowane i uwzględniać nie tylko stan kliniczny, lecz również potrzeby pacjenta wynikające z poprawy jakości życia. Skuteczne leczenie pozwala pacjentom na lepszą akceptację życia z chorobą przewlekłą, lepiej kontroluje przebieg choroby, jest także istotne z punktu widzenia

potrzeb społeczno-ekonomicznych. Wprowadzenie leków biologicznych, pomimo ich wysokiej ceny, być może będzie bardziej opłacalne niż ponoszenie kosztów bezpośrednich, związanych z hospitalizacją, dotychczasowym leczeniem, czy kosztów pośrednich, wynikających np. z wypłacanych zasiłków chorobowych.

3. Leki biologiczne stosowane w łuszczycy – charakterystyka, dostępność, koszty

Terapie biologiczne stanowią opcję terapeutyczną zalecaną w przypadku niepowodzenia po zastosowaniu i/lub nietolerancji oraz występowaniu przeciwwskazań dla klasycznych leków systemowych. Leki te są klasyfikowane zgodnie z ich mechanizmem działania. Główne ich dwie klasy są związane z działaniem ukierunkowanym na aktywację i migrację limfocytów T oraz cytokin biorących udział w patogenezie choroby [17]. Pierwszym lekiem swoiście opracowanym do leczenia chorób skóry i przeznaczonym do terapii łuszczycy był alefacept. Mechanizm jego działania był związany z hamowaniem aktywacji limfocytów T poprzez blokowanie cząsteczki CD2 [18]. Leczenie przeciwcytokinowe rozwinęło się dzięki postępowi terapii przeciw TNF α przewlekłych chorób zapalnych. Grupa antagonistów TNF α obejmuje adalimumab, etanercept i infliksymab. Innym lekiem przeciwcytokinowym jest działający na wspólną dla heterodimerycznych IL-12 i IL-23 podjednostkę p40 ustekinumab [19]. W trakcie badań pozostają m.in. antagoniści IL-17-iksekizumab, sekukinumab, brodalumab

i tofacitinib, który jest inhibitorem kinazy Janusowej (JAK-3 i 1) (Tabela I) [20].

Wskazaniem do stosowania terapii biologicznej, zgodnie z rekomendacją grupy ekspertów Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego opublikowaną w 2010 r., jest łuszczycyca plackowata o umiarkowanym lub dużym nasileniu, znacząco upośledzająca jakość życia pacjenta i ograniczająca jego funkcjonowanie psychospołeczne [21]. Ponadto pacjenci kwalifikowani do terapii biologicznej nie uzyskali zadowalającej poprawy klinicznej po zastosowaniu przynajmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii systemowej lub mają przeciwwskazania do ich stosowania. Brak poprawy po leczeniu ogólnym może być stwierdzony dopiero w przypadku zastosowania maksymalnych dopuszczalnych dawek danego leku przez odpowiednio długi czas (z reguły przez 3 miesiące). Przeciwwskazania do danej terapii systemowej muszą wynikać z charakterystyki produktu leczniczego producenta leku lub aktualnej wiedzy medycznej. W celu określenia ciężkości choroby zaleca się stosowanie wskaźników BSA, PASI i DLQI. W przypadkach kiedy PASI, BSA lub DLQI wynoszą powyżej 10, rozpoznajemy łuszczycę umiarkowaną do ciężkiej. Za zadowalającą poprawę kliniczną uznaje się zmniejszenie wartości PASI o 75% w porównaniu z wartością przed rozpoczęciem leczenia lub też zmniejszenie wartości PASI w przedziale 50–75%, jeżeli równocześnie obserwuje się poprawę jakości życia ocenioną skalą DLQI o minimum 5 punktów. Autorzy nie rekomendują żadnego leku biologicznego jako leku pierwszego wyboru [21]. Rekomendacje, do-

Lek	Budowa chemiczna	Mechanizm działania
Alefacept (<i>Amevive</i> [®])*	Ludzkie białko fuzyjne złożone z cząsteczki LFA-3 i ludzkiej IgG	Hamuje aktywację komórek T poprzez blokowanie cząsteczki CD2
Efalizumab (<i>Raptiva</i> [®])**	Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw podjednostce α cząsteczki adhezyjnej LFA-1 – CD11a	Hamuje aktywację komórek T
Inflixymab (<i>Remicade</i> [®])	Monoklonalne, chimeryczne (mysio [25%]-ludzkie [75%]) przeciwciało klasy IgG	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α
Adalimumab (<i>Humira</i> [®])	Ludzkie monoklonalne przeciwciało klasy IgG	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α oraz z receptorami dla TNF (TNF-RI i TNF-RII) na powierzchni komórek
Etanercept (<i>Enbrel</i> [®])	Ludzkie białko fuzyjne, złożone z domeny receptora II(p75) ludzkiego TNF α przyłączonej do zewnątrzkomórkowego fragmentu Fc ludzkiej IgG1	Wiąże się z rozpuszczalną i transbłonową postacią TNF α , uniemożliwiając połączenie się TNF α z jego powierzchniowym receptorem i z limfotoksyną α
Ustekinumab (<i>Stelara</i> [®])	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Hamuje aktywność ludzkich IL-12 i IL-23 przez wiązanie ze wspólną dla tych cytokin podjednostką białkową p40 tych cytokin
Ixekizumab***	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG4	Hamuje IL-17A
Secukinumab***	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1	Hamuje IL-17A
Brodalumab***	Ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG2	Wiąże się z ludzkim receptorem IL-17A; blokuje aktywność IL-17A, IL-17F, IL-17E
Tofacitinib***	Molekuła doustna	Inhibitor JAK-3 i JAK-1, w mniejszym stopniu JAK-2

Tabela I. Leki biologiczne już stosowane lub w trakcie badań klinicznych przeznaczone do leczenia łuszczycy plackowatej.

* wycofany w 2011 r., ** wycofany w 2009 r., *** leki mogące mieć zastosowanie w leczeniu łuszczycy w trakcie badań klinicznych

Źródło: Opracowanie własne.

tyczące stosowania terapii biologicznej w umiarkowanej i ciężkiej łuszczycy, są w większości zgodne z wytycznymi zarówno europejskich, jak i amerykańskich środowisk naukowych i charakterystyką produktów stosowanych w leczeniu [22–24]. Aktualnie w leczeniu łuszczycy plackowatej zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi stosowane są następujące leki: adalimumab, etanercept, infliksymab i ustekinumab (Tabela I).

Adalimumab

Adalimumab jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko TNF α , które pod względem struktury i funkcji nie różni się od naturalnie występujących przeciwciał IgG1. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) w styczniu 2008 r. [25].

W leczeniu łuszczycy plackowatej adalimumab stosuje się według następujących zaleceń: początkowo 80 mg podskórnie, 40 mg po upływie jednego tygodnia, a następnie 40 mg co dwa tygodnie. Skuteczność leczenia należy ocenić w 16. tygodniu i w przypadku braku odpowiedzi klinicznej rozważyć zakończenie terapii [26].

Skuteczność adalimumabu w leczeniu chorych na łuszczycę plackowatą została potwierdzona w badaniach klinicznych [27, 28]. W badaniu REVEAL, porównującym skuteczność adalimumabu i placebo, wzięło udział 1212 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, a w badaniu CHAMPION porównującym skuteczność leczenia adalimumabem, metotreksatem i placebo – 271. Pacjenci uczestniczący w badaniu otrzymali adalimumab w dawce początkowej 80 mg, po upływie jednego tygodnia 40 mg, a następnie 40 mg co drugi tydzień. W 16. tygodniu PASI 75 w badaniu REVEAL osiągnęło 70,9% leczonych adalimumabem i 6,5% przyjmujących placebo. PASI 100 odpowiednio 20% i 0,8%. W 19. tygodniu leczenia utratę odpowiedzi klinicznej zdefiniowaną jako wzrost PASI \geq 6 punktów lub nieuzyskanie wskaźnika PASI 50 stwierdzono u 5% przyjmujących adalimumab i 28% placebo. Na podstawie dostępnych danych utrata odpowiedzi na adalimumab nie wydaje się problemem, pomimo stwierdzenia jej u pacjentów otrzymujących infliksymab. Obecność przeciwciał antyadalimumab (AAA) u chorych na łuszczycę plackowatą ocenili Menter i wsp. Podczas 52-tygodniowego okresu leczenia obecność przeciwciał AAA stwierdzono u 8,8% leczonych. W badaniu wykazano, że 3 na 7 pacjentów z obecnością przeciwciał oraz 65 na 233 bez ich obecności utraciło odpowiedź kliniczną. Obecność przeciwciał AAA nie była skorelowana z wystąpieniem działań niepożądanych, w tym ciężkich, i reakcji w miejscu wstrzyknięcia [29]. Metotreksat w badaniu CHAMPION był stosowany w dawce początkowej 7,5 mg zwiększanej do dawki 25 mg do 12. tygodnia. PASI 75 w 16. tygodniu leczenia stwierdzono u 18,9% przyjmujących placebo, 35,5% przyjmujących metotreksat i 79,6% adalimumab, a wykazane różnice były istotne statystycznie ($p < 0,001$). Natomiast PASI 100 wykazano odpowiednio u 1,9%, 7,3% i 16,7% ($p < 0,01$, $p < 0,05$) [27].

W trakcie badań II fazy wśród otrzymujących adalimumab do 60 tygodni lek był ogólnie dobrze tolerowany. Z powodu działań niepożądanych w tym czasie leczenie przerwało 9% pacjentów. Nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, a najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych i ból w miejscu wstrzyknięcia. U 14 pacjentów w okresie 60 tygodni leczenia wystąpiły poważne działania niepożądane (w tym 11 pacjentów otrzymywało lek co tydzień) [30].

Etanercept

Etanercept jest białkiem fuzyjnym złożonym z rozpuszczalnego receptora p75(TNFR2) dla TNF i fragmentu Fc ludzkiej IgG1. W leczeniu łuszczycy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA w maju 2004 r. Etanercept może być także stosowany u dzieci i młodzieży z przewlekłą i ciężką postacią łuszczycy plackowatej, w wieku od 6 lat, w której leczeniu nie uzyskano zadowalającej odpowiedzi na dotychczasowe leczenie lub wykazano brak tolerancji na inne terapie układowe lub fototerapie [31].

W leczeniu łuszczycy plackowatej zaleca się stosowanie etanerceptu w dawce 50 mg/tydzień (opcjonalnie 25 mg 2 razy w tygodniu) do momentu osiągnięcia remisji i do 24 tygodni. Według charakterystyki produktu leczniczego alternatywnie można stosować dawkę 50 mg podawaną 2 razy w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni i stosować u dorosłych chorych terapię ciągłą powyżej 24 tygodni. Skuteczność leczenia należy ocenić w 12. tygodniu i w przypadku braku odpowiedzi klinicznej rozważyć zakończenie terapii [32].

W badaniach klinicznych skuteczność etanerceptu była oceniana u pacjentów z łuszczycą plackowatą o przebiegu umiarkowanym i ciężkim [33–35]. Po 12 tygodniach leczenia PASI 75 osiągnęto u 34% chorych przyjmujących 25 mg etanerceptu 2 razy w tygodniu i 47–49% przyjmujących dawkę 50 mg 2 razy w tygodniu. W grupie przyjmującej placebo odsetek ten wynosił odpowiednio 3–4%. Odpowiedź kliniczna na leczenie była korzystniejsza i znacznie szybsza u chorych przyjmujących dawkę 50 mg. W badaniu III fazy przeprowadzonym u 583 chorych i opublikowanym przez Papp i wsp. wykazano, że statystycznie istotną liczbę chorych osiągającą PASI 75 stwierdzono w grupie przyjmującej 50 mg 2 razy w tygodniu już w 4. tygodniu (10%), natomiast w grupie przyjmującej 25 mg 2 razy w tygodniu dopiero w 8. tygodniu. W trakcie oceny w 12. tygodniu wykazane różnice pomiędzy grupami przyjmującymi 50 mg i 25 mg 2 razy w tygodniu były istotne statystycznie (47 vs 34%). Stwierdzono także, że leczenie etanerceptem w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu do 96 tygodni ($n = 591$) może utrzymać poprawę kliniczną. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali PASI 75, wynosił odpowiednio: 47% w 12. tygodniu, 60% w 24. tygodniu, 63% po 48 tygodniach i 51% w 96. tygodniu [36].

W badaniach wykazano, że zmniejszenie dawki z 50 mg do 25 mg przyjmowanych 2 razy w tygodniu w 12. tygodniu powoduje utrzymanie poprawy, a nawet

poprawę odpowiedzi u niektórych pacjentów. Nieskuteczność leczenia obserwuje się częściej u pacjentów z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI > 30). Badania wykazały, że tkanka tłuszczowa wpływa na poziom TNF α (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc3047929/>), tak więc u pacjentów otyłych z dużą ilością tkanki tłuszczowej dawka etanerceptu może być niewystarczająca. Obecność przeciwciał przeciwko etanerceptowi wykryto na poziomie około 7% [31].

W badaniach przeprowadzonych u dzieci i młodzieży (w wieku 4–17 lat), którym podawano 0,8 mg/kg (maksymalnie do 50 mg tygodniowo) etanerceptu odsetek pacjentów, który uzyskał PASI 75, był statystycznie istotnie wyższy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (57 vs 11%) ($p < 0,001$) [37].

Częstość występowania działań niepożądanych, zarówno infekcyjnych, jak i innych, była podobna w 12. i 96. tygodniu w grupie leczonej etanerceptem i przyjmującej placebo [36]. Najczęściej u dorosłych w badaniach klinicznych II i III fazy stwierdzano infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, bóle głowy oraz reakcje w miejscu wstrzyknięć leku. U dzieci natomiast stwierdzano paciorkowcowe zapalenia gardła i zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego [31, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc2887522/>].

Inflixymab

Inflixymab jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które silnie wiąże się zarówno z rozpuszczalną, jak i transbłonową formą TNF α , hamując zdolność połączenia z receptorem. W leczeniu łuszczyicy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2006 r. W łuszczyicy plackowatej lek podaje się dożylnie w dawce 5 mg/kg m.c. w tygodniach 0., 2., 6., a następnie co 8 tygodni. Zgodnie z charakterystyką produktu nie należy podawać kolejnych dawek u pacjentów, którzy nie wykazali zadowalającej odpowiedzi klinicznej na leczenie po 14 tygodniach (tj. po podaniu 4 dawek) [38].

W piśmiennictwie dostępne są dane wskazujące na skuteczność infliksymabu w leczeniu łuszczyicy plackowatej [39]. Lek był oceniony w dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą: SPIRIT i EXPRESS. Pacjenci biorący udział w obydwu badaniach musieli spełniać następujące kryteria: PASI ≥ 12 i BSA $\geq 10\%$. W badaniu SPIRIT, obejmującym 249 chorych na łuszczycę, pacjenci otrzymywali infliksymab *i.v.* (3 mg/kg m.c. lub 5 mg/kg m.c.) lub placebo w tygodniach 0., 2. i 6. PASI 75 w 10. tygodniu leczenia osiągnęło 71,7% chorych w grupie otrzymującej 3 mg/kg m.c., 87,9% w grupie otrzymującej 5 mg/kg m.c. i 5,9% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,001$). W 26. tygodniu, tzn. 20 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki (3 lub 5 mg/kg m.c.) infliksymabu, PASI 75 utrzymało się odpowiednio u 13,8, i 30%. W badaniu EXPRESS uczestniczyło 378 pacjentów z łuszczycą plackowatą, którzy otrzymywali infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c. lub placebo w tygodniu 0., 2. i 6., a następnie leczenie podtrzymujące co 8 tygodni łącz-

nie do 22. tygodnia w grupie placebo i do 46. tygodnia w grupie otrzymującej lek. PASI 75 po 10 tygodniach osiągnęło 80% pacjentów, a PASI 90 57%, natomiast w grupie otrzymującej placebo wartości te wynosiły odpowiednio 3 i 1% ($p < 0,0001$). Porównywalne wyniki otrzymano w 24. tygodniu leczenia. Utrata odpowiedzi klinicznej obserwowana w badaniu była związana z niskim stężeniem leku w surowicy oraz obecnością przeciwciał antyinfliksymabu. Przeciwciała antyinfliksymabu w 26. tygodniu w badaniu SPIRIT stwierdzono u 23% przyjmujących lek i u 22% chorych w badaniu EXPRESS w 46. tygodniu. W badaniu EXPRESS II infliksymab był stosowany do 46. tygodnia łącznie. PASI 75 w 10. tygodniu stwierdzono u 75,5% przyjmujących lek w dawce 5 mg/kg i 70,3% przyjmujących 3 mg/kg. W grupie otrzymującej placebo odsetek ten wynosił 1,9%. PASI 90 obserwowano odpowiednio u 45,2, 37,1 i 0,5% chorych ($p < 0,001$). Wyższy odsetek popraw klinicznych w przypadku leczenia dawką 5 mg/kg w porównaniu z 3 mg/kg był widoczny we wszystkich badaniach.

W trakcie badań stwierdzono częstsze występowanie poważnych działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących infliksymab niż w grupie otrzymującej placebo. W poszczególnych badaniach odsetki te przedstawiały się następująco: SPIRIT 6,1 vs 0% (infliksymab vs placebo), EXPRESS odpowiednio 6 vs 3% i EXPRESS II 2,9% w przypadku dawki 5 mg/kg i 1% w przypadku 3 mg/kg vs 2,4% w przypadku placebo [38,40–42].

Ustekinumab

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 skierowanym przeciwko podjednostce białkowej p40 IL-12 i IL-23. W leczeniu łuszczyicy zwyczajnej został zarejestrowany przez FDA we wrześniu 2009 r. U pacjentów o masie ciała ≤ 100 kg lek stosuje się podskórnie w dawce 45 mg w tygodniach 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. Dla pacjentów z masą ciała >100 kg zalecana dawka podawana podskórnie wynosi 90 mg. Zgodnie z charakterystyką produktu należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują zadowalającej odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii [39, 43].

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu została oceniona w badaniach klinicznych fazy II i III. W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu ustekinumabu (podskórnie w dwóch dawkach 45 mg i 90 mg) fazy II obejmującym 320 pacjentów z umiarkowaną lub ciężką łuszczycą wykazano, że 75% redukcja PASI (PASI 75) była istotnie statystycznie wyższa w grupach przyjmujących lek (52–81%) w porównaniu z placebo (2%) ($p < 0,001$) [44]. Badania fazy III PHOENIX 1 i PHOENIX 2 zostały przeprowadzone w celu oceny skuteczności klinicznej ustekinumabu stosowanego w dawkach 45 mg i 90 mg odpowiednio u 766 i 1230 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim [45, 46]. W badaniach pacjenci byli przydzielani losowo do grupy otrzymującej ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 0. i 4., a następnie co 12 tygodni, natomiast przydzieleni do grupy otrzymującej placebo

w tygodniu 0. i 4. przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniu 12. i 16., a następnie przyjmowali tą samą dawkę, co 12 tygodni. Wszyscy pacjenci od momentu rozpoczęcia leczenia zostali poddani obserwacji trwającej odpowiednio 76 i 52 tygodnie. W badaniu PHOENIX 1 odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75 w 12. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (45 mg i 90 mg), był statystycznie istotnie wyższy i wynosił odpowiednio 67,1 i 66,4% w porównaniu z 3,1% dla placebo ($p < 0,0001$). Odpowiedź kliniczna była szybka i obserwowana już w 2. tygodniu leczenia. Średni czas utraty odpowiedzi u pacjentów, u których wycofano leczenie, wynosił około 15 tygodni [45]. W badaniu PHOENIX 2 uzyskano podobne wyniki (PASI 75 u 66,7 do 75,7% leczonych ustekinumabem w dawce 45 mg i 90 mg w porównaniu z 3,7% w grupie otrzymującej placebo ($p < 0,0001$) [46]. Ponownie poprawa kliniczna była szybka i obserwowana w 2. tygodniu po rozpoczęciu przyjmowania ustekinumabu. W badaniu tym wskazano również na czynniki predysponujące do częściowej odpowiedzi na ustekinumab i zaliczono do nich wysoką masę ciała, poprzednią niewystarczającą odpowiedź na więcej niż jeden lek biologiczny, długi czas trwania choroby i współistnienie łuszczycowego zapalenia stawów. W innym badaniu III fazy (ACCEPT), przeprowadzonym u 903 chorych na łuszczycę o przebiegu umiarkowanym i ciężkim, porównującym leczenie przy użyciu ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w tygodniu 0. i 4. i etanerceptu w dawce 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni, wykazano, że PASI 75 osiągnięto odpowiednio u 67,5 i 73,8% pacjentów otrzymujących ustekinumab i 56,8% pacjentów otrzymujących etanercept ($p = 0,01$ i $p < 0,001$) [47].

Większość działań niepożądanych obserwowanych w trakcie badań II i III fazy miała charakter łagodny i nie wymagała przerwania leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zakażenia dróg oddechowych, w tym jamy nosowo-gardłowej. Pozostałymi często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zawroty głowy, bóle mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, biegunka i ból gardła. Częstość poważnych incydentów sercowo-naczyniowych na 100 pacjentów wynosiła 0,61 wśród leczonych ustekinumabem w porównaniu z 0,55 w grupie otrzymującej placebo. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia stwierdzano u 1–2% pacjentów. Nie wykazano zwiększonego ryzyka rozwoju infekcji, w tym gruźlicy, a częstość występowania nowotworów między grupami była porównywalna. Na podstawie badań można sądzić zatem, że profil ryzyka/bezpieczeństwa u pacjentów leczonych z powodu łuszczycy plackowatej wydaje się korzystny [43].

Systemowe finansowanie leczenia biologicznego przez Narodowy Fundusz Zdrowia miało początek w 2010 r. Zgodnie z zarządzeniem Nr 51/2010/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 września 2010 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalnego wprowadzono grupę J40 – ciężka łuszczycy. Finansowanie świadczenia w ten sposób trwało od lipca 2010 do marca 2011 r. Wcześniej w szczególnych przypadkach leczenie

biologiczne było finansowane ze środków publicznych w ramach farmakoterapii niestandardowej oraz świadczenia rozliczanego za zgodą płatnika. W związku z uwagami dotyczącymi wartości punktowej grupy wynikającymi z faktu, że w ramach terapii biologicznej w ciężkiej łuszczycy plackowatej były stosowane cztery produkty lecznicze o różnych schematach podawania, wprowadzono zarządzeniem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 6 kwietnia 2011 r. Nr 17/2011/DSOZ nowe świadczenie służące do rozliczenia podania leku. Terapia zgodnie z zapisem zarządzenia mogła być prowadzona przy użyciu adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu i ustekinumabu, a rozliczenie kosztów zastosowanych substancji następowało na podstawie faktury zakupu. Rozwiązanie to spowodowało wykreślenie z katalogu świadczeń grupy J40 (ciężka łuszczycy – PASI > 10, BSA > 10 i DLQI > 10). Obecnie umowy o udzielanie świadczeń zdrowotnych są zawierane na podstawie zarządzenia Nr 72/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2011 r. w sprawie określania warunków zawierania i realizacji umów.

W 2013 r. zgodnie z zarządzeniem Nr 3/2013/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 lutego wprowadzono program lekowy „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Lekiem stosowanym w programie jest ustekinumab. Do leczenia w ramach programu mogą być zakwalifikowani pacjenci z ciężką postacią łuszczycy plackowatej w wieku powyżej 18 lat, którzy przestali reagować na leczenie lub mają przeciwwskazania do innych klasycznych metod terapii systemowej, spełniający łącznie następujące kryteria nasilenia choroby: PASI > 18, BSA > 10 i DLQI > 10. Brak poprawy po leczeniu obejmuje zastosowanie co najmniej dwóch różnych klasycznych metod z zastosowaniem takich leków, jak: metotreksat (w dawce 15 mg/tydzień – ocena po 3 miesiącach), retinoidy (w dawce równej lub większej niż 0,5 mg/kg m.c./dobę – ocena po 2 miesiącach), cyklosporyna A (w dawce od 3 do 5 mg/kg m.c./dobę – ocena po 3 miesiącach) oraz metody PUVA (ocena po 3 miesiącach). Do programu mogą być kwalifikowani również pacjenci uprzednio leczeni terapią biologiczną ze środków publicznych m.in. w ramach hospitalizacji według jednorodnych grup pacjentów, pod warunkiem że nie spełnili kryteriów zakończenia udziału w programie. Wśród kryteriów tych znajduje się m.in. brak adekwatnej odpowiedzi na leczenie zgodny z rekomendacją Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego, utrata odpowiedzi na leczenie po uzyskaniu adekwatnej odpowiedzi na leczenie (tzn. PASI > 18, BSA > 10 i DLQI > 10) oraz wystąpienie działań niepożądanych, takich jak: reakcja alergiczna na lek, zakażenie o ciężkim przebiegu, objawy niewydolności nerek, serca, płuc, wątroby, pancytopenia i niedokrwistość aplastyczna, stwierdzenie choroby nowotworowej i wykładników wskazujących na rozwój ciężkiej choroby ogólnoustrojowej o podłożu autoimmunologicznym, jeżeli nie ustąpiły po przerwaniu terapii biologicznej bądź zastosowaniu odpowiedniego leczenia. Terapię w ramach programu kontynuuje się do momentu osiągnięcia remisji, jednak nie dłużej niż do 48 tygodni. Monitorowanie leczenia ustekinumabem zapisa-

ne w programie jest zgodne z wytycznymi zawartymi w charakterystyce produktu leczniczego. Pacjent będzie mógł być ponownie włączony do programu po spełnieniu określonych kryteriów ponownego leczenia ustekinumabem (stwierdzone nawrót choroby, wzrost wartości wskaźników PASI, DLQI oraz BSA o co najmniej 50% w stosunku do wartości obliczonej w momencie odstawienia leku, wartość wskaźnika PASI w przypadku ponownego włączenia do programu musi być większa niż 10) i zakwalifikowaniu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczycy Plackowatej.

Zgodnie z zarządzeniem Nr 3/2013/DGL po wejściu ustekinumabu do programu lekowego od 2 kwietnia 2013 r. pacjenci z ciężką łuszczycą, sprawozdawani w ramach jednorodnych grup pacjentów w świadczeniu „Hospitalizacja związana z terapią biologiczną ciężkiej łuszczycy, które służy do rozliczania podania leku”, mogą mieć podany jedynie adalimumab, etanercept i infliksymab.

W piśmiennictwie nie ma dostępnych i wiarygodnych badań oceniających rzeczywiste koszty leczenia łuszczycy, w tym również terapię biologiczną w Polsce. Oprócz bezpośrednich kosztów leczenia nie uwzględnia się często kosztów pośrednich, związanych z leczeniem łuszczycy, takich jak nieobecność w pracy czy zmniejszona wydajność. Wskazuje się, że koszty pośrednie mogą być znaczące i związane z ciężkością choroby [48, 49]. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że 59,3% ocenianych chorych na łuszczycę straciło średnio z powodu choroby 26 dni pracy w poprzedzającym ocenę roku. Ze 180 niepracujących pacjentów aż 33,9% nie podjęło pracy ze względu na łuszczycę [50]. W prowadzonym w Niemczech badaniu wykazano, że średnie koszty pośrednie związane z utratą wydajności zostały ocenione na 1310 euro rocznie, co stanowi 19,5% wszystkich kosztów leczenia łuszczycy [51]. Obserwacje kliniczne wskazują, że pacjenci korzystnie reagujący na leczenie biologiczne rzadziej opuszczają dni w pracy. Możliwość otrzymywania leków poza szpitalem dodatkowo wpływa zarówno na zmniejszenie kosztów bezpośrednich, jak i zwiększenie wydajności i brak absencji zawodowej. Oceniono, że wprowadzenie ustekinumabu w Grecji spowoduje zmniejszenie kosztów administracyjnych i hospitalizacji z powodu braku poprawy na pacjenta o 443 i 900 euro odpowiednio w 1. i 5. roku leczenia [48]. W badaniu oceniającym współczynnik skuteczności i kosztów leczenia biologicznego adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem Ferrandiz i wsp. wykazali, że pod względem tych parametrów najskuteczniejszy był adalimumab. Koszt osiągnięcia PASI 75 określony w tym badaniu wahał się od 8013 (dla adalimumabu) do 17 981 euro (dla ustekinumabu w dawce 90 mg) [52].

Jednym z ocenianych punktów końcowych w publikacji Kimball i wsp. [53] była wydajność pracy (*work productivity*) u osób z łuszczycą leczonych adalimumabem. Badanie to przeprowadzono na podstawie danych pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu

klinicznym REVEAL, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo adalimumabu z placebo u pacjentów z ciężką łuszczycą zdefiniowaną jako PASI > 12, BSA > 10 oraz co najmniej umiarkowanym nasileniem choroby mierzonym wartością wskaźnika PGA.

W omawianym badaniu uwzględniono wyniki pacjentów z łuszczycą oraz co najmniej jedną chorobą towarzyszącą spośród następujących: nadciśnienie tętnicze, ŁZS, hiperlipidemia, otyłość, depresja, artretyzm, cukrzyca, inne choroby układu krążenia.

Wydajność pracy została oceniona na podstawie kwestionariusza WPAI (ang. *Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire*) w wersji dla pacjentów z łuszczycą. W kwestionariuszu tym uwzględniono następujące aspekty [54]:

- obecny status zatrudnienia;
- odsetek czasu, w którym pracownik nie był w stanie podjąć pracy z powodu choroby (tzw. *absenteizm*);
- spadek produktywności w miejscu pracy (tzw. *prezenteizm*);
- zaburzenia w wykonywaniu codziennych czynności poza miejscem pracy (ang. *total activity impairment – TAI*);
- całkowitą utratę produktywności pracy (ang. *total work productivity impairment – TWPI*).

W rozważanej publikacji wyniki w zakresie poprawy wydajności pracy zostały zmierzone za pomocą wskaźnika TWPI. Wyniki wskazują, że po 16 tygodniach terapii nastąpiła statystycznie istotna zmiana w zakresie wartości TWPI u wszystkich pacjentów leczonych adalimumabem uwzględnionych w badaniu. Autorzy badania oszacowali, że roczne oszczędności związane ze wzrostem produktywności na skutek rozpoczęcia leczenia adalimumabem wyniosą 5908 USD.

Biorąc pod uwagę podział na grupy pacjentów z poszczególnymi chorobami towarzyszącymi uwzględnionymi w badaniu, zaobserwowana zmiana była istotna statystycznie¹ w każdej z nich, z wyjątkiem grupy pacjentów z innymi chorobami układu krążenia. W przypadku porównania z placebo różnice były istotne statystycznie na korzyść adalimumabu dla każdej podgrupy pacjentów, z wyjątkiem pacjentów z innymi chorobami układu krążenia.

W publikacji Kimball i wsp. z 2012 r. [54] oceniono każdy z aspektów uwzględnionych w kwestionariuszu WPAI, w populacji pacjentów biorących udział w randomizowanym badaniu klinicznym REVEAL. Wyniki wskazują, że rozpoczęcie terapii adalimumabem wpływa w sposób istotny statystycznie na poprawę 4 spośród 5 ocenianych domen. W grupie pacjentów, którzy byli zatrudnieni w momencie rozpoczęcia leczenia, po 16 tygodniach terapii nastąpiła statystycznie istotna poprawa mierzonych parametrów w zakresie *absenteizmu*, *prezenteizmu*, TAI oraz TWPI. Ponadto różnica względem wyników uzyskanych dla *prezenteizmu*, TAI oraz TWPI w grupie pacjentów leczonych placebo jest istotna statystycznie na korzyść adalimumabu.

Autorzy tego badania wskazują, że na podstawie uzyskanych wyników dla wskaźnika TWPI zmianę w całkowitej utracie produktywności pracy po 16 ty-

godniach terapii adalimumabem można rozumieć jako około 60-procentowy wzrost całkowitej produktywności związany z poprawą stanu zdrowia pacjentów. Ponadto na podstawie obliczeń przeprowadzonych w omawianym badaniu oszacowano, że pracownik zatrudniony w pełnym wymiarze czasu (40-godzinny tydzień pracy) rozpoczynający terapię adalimumabem po 16 tygodniach jest w stanie pracować w pełni efektywnie przez 4,4 godziny dłużej niż przed rozpoczęciem terapii. Przekłada się to na roczne oszczędności związane z poprawą stanu zdrowia na 4515 USD.

Podsumowanie

Łuszczyca należy do chorób przewlekłych i zgodnie z definicją WHO czas jej trwania jest długi, a progresja następuje powoli. Cechą wspólną chorób przewlekłych jest konieczność długiego, systematycznego i często kosztownego leczenia. W prezentowanym artykule podjęto próbę zebrania i przeanalizowania dostępnych informacji na temat łuszczycy i jej leczenia. Koszty bezpośrednie i pośrednie są wysokie i stanowią problem zdrowia publicznego w każdym kraju. Leczenie biologiczne znajduje coraz szersze zastosowanie nie tylko w nowotworach, ale także w chorobach o podłożu zapalnym i autoimmunologicznym. Dostępność terapii biologicznych dla chorych na ciężką postać łuszczycy plackowatej w ramach programu lekowego jest możliwa tylko w ośrodkach posiadających umowę na ten zakres świadczeń z NFZ. Kwalifikacja pacjenta następuje wyłącznie po spełnieniu warunków programu. Pacjenci wymagają wykonania określonych badań (biochemicznych, wirusologicznych, radiologicznych) i konsultacji specjalistycznych. Kwalifikacja pacjentów odbywa się przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia Biologicznego w Łuszczyce Plackowatej, na podstawie wypełnionego wniosku zamieszczonego w systemie SMPT (System Monitorowania Programów Terapeutycznych) NFZ.

Kwalifikacja do leczenia biologicznego powinna być ostrożna, uwzględniająca wszystkie aspekty terapii – objawy, ciężkość choroby, odpowiedź na leczenie, ale też efektywność kosztową. Wprowadzone programy lekowe dla łuszczycy zwiększają istotnie dostęp do leczenia biologicznego w Polsce.

Przypis

¹ Przy założeniu istotności statystycznej na poziomie istotności $p < 0,01$.

Piśmiennictwo

- Singer P.A., Daar A.S., *Harnessing genomics and biotechnology to improve global health equity*. „Science” 2001; 294: 87–89.
- Hansel T.T., Kropshofer H., Singer T., *The safety and side effects of monoclonal antibodies*. „Nature Rev. Drug Discov.” 2006; 9: 325–338.
- Jahnz-Różyk K., *Dostępność leków biologicznych w Polsce i na świecie*. „Przewodnik Lekarza” 2010; 6: 14–16.
- Hausmann O.V., Seitz M., Villiger P.M., Pichler W.J., *The complex clinical picture of side effects to biologicals*. „Med. Clin. North Am.” 2010; 94: 791–804.
- Pichler J.W., Campi P., *Adverse Side Effects to Biological Agents*, w: Pichler W.J. (red.): *Drug Hypersensitivity*. Karger, Basel 2007: 151–165.
- Purcell R.T., Lockey R.F., *Immunologic responses to therapeutic biologic agents*. „J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.” 2008; 18(5): 335–342.
- Schafer T., *Epidemiology of psoriasis*. „Review and the German Perspective Dermatology” 2006; 212, 4: 327–337.
- Neneman A., Adamski Z., *Aspekty kliniczne i epidemiologiczne zaburzeń ogólnoustrojowych u chorych na łuszczycę*. „Forum Medycyny Rodzinnej” 2009; 3, 6: 447–453.
- Henseler T., Christophers E., *Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 1985; 13: 450–456.
- Christophers E., Mrowietz U., *Łuszczyca*, w: Burgdorf W.H.C., Plewig G., Wolff H.H., Landthaler M. (red.). Gliński W. (red. pol.), Braun-Falco, *Dermatologia*. tłum. E. Trznapel-Budźko. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010; 526–546.
- Pastuszka M., Tyc-Zdrojewska E., Uczniak S., Bienias W., Kaszuba A., *Współczesne poglądy na etiopatogenezę łuszczycy*. „Post. Dermatol. Alergol.” 2011; supl. 3: 117–131.
- Lotti T., Hercogova J., Prignano F., *The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities?* „Dermatol. Ther.” 2010; 23: 119–122.
- Gulliver W., *Long-term prognosis in patients with psoriasis*. „Br. J. Derm.” 2008; 159 (supl. 2), 2–9.
- Eder L., Chandran V., Shen H., Cook R.J., Shanmugarajah S., Rosen C.F. et al., *Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients*. „Arthritis Care Res.” 2011; 63: 619–622.
- Miniszewska J., *Jakość życia i poziom zasobów osobistych u osób chorych na łuszczycę*, w: Rzepa T., Szepietowski J., Żaba R. (red.), *Psychologiczne i medyczne aspekty chorób skóry*. Wydawnictwo Conetis, Wrocław 2011; 7: 52–64.
- Mrowietz U., Kragballe K., Reich K., Spuls P., Griffiths C.E., Nast A. et al., *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis a European consensus*. „Arch. Dermatol. Res.” 2011; 303: 1–10.
- Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J., *Psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2009; 361(5): 496–509.
- Ellis C.N., Krueger G.G., *Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes*. „N. Engl. J. Med.” 2001; 345(4): 248–55.
- Griffiths C.E., *Biologics for psoriasis: current evidence and future use*. „Br. J. Dermatol.” 2012; 167 supl. 3: 1–2.
- Gan E.Y., Chong W.S., Tey H.L., *Therapeutic Strategies in Psoriasis Patients with Psoriatic Arthritis: Focus on New Agents*. „BioDrugs” 2013.
- Szepietowski J., Zygmunt A., Chodorowska G., Gliński W., Kaszuba A., Placek W., Rudnicka L., Reich A., *Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów)*. „Przegl. Dermatol.” 2010; 97: 1–13.

22. Hsu S., Papp K.A., Lebwohl M.G., Bagel J., Blauvelt A., Duffin K.C., Crowley J., Eichenfield L.F., Feldman S.R., Fiorentino D.F., Gelfand J.M., Gottlieb A.B., Jacobsen C., Kalb RE, Kavanaugh A., Korman N.J., Krueger G.G., Michelson M.A., Morison W., Ritchlin C.T., Stein Gold L., Stone S.P., Strober B.E., Van Voorhees A.S., Weiss S.C., Wanat K., Bebo B.F. Jr, *Consensus guidelines for the management of plaque psoriasis*. „Arch. Dermatol.” 2012; 148(1): 95–102.
23. Papp K., Gulliver W., Lynde C., Poulin Y., Ashkenas J., Canadian Psoriasis Guidelines Committee, *Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview*. „J. Cutan Med. Surg.” 2011; 15(4): 210–219.
24. Nast A., Boehncke W.H., Mrowietz U., Ockenfels H.M., Philipp S., Reich K., Rosenbach T., Sammain A., Schlaeger M., Sebastian M., Sterry W., Streit V., Augustin M., Erdmann R., Klaus J., Koza J., Müller S., Orzechowski H.D., Rosumeck S., Schmid-Ott G., Weberschock T., Rzyany B., Deutsche Dermatologische Gesellschaft; Berufsverband Deutscher Dermatologen, *German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version)*. „Arch. Dermatol. Res.” 2012; 304(2): 87–113.
25. Moore A.Y., Richardson B.S., *Long-term use of adalimumab in treatment of moderate to severe plaque psoriasis: a review of the literature*. „Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.” 2010; 3: 49–58.
26. Alwawi E., Mehlis S., Gordon K., *Treating psoriasis with adalimumab*. „Ther Clin. Risk Manag.” 2008; 4: 345–451.
27. Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al., *Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs methotrexate vs placebo in patients with psoriasis (CHAMPION)*. „Br. J. Dermatol.” 2008; 158: 558–566.
28. Turner D., Picot J., Cooper K., Loveman E., *Adalimumab for the treatment of psoriasis*. „Health Technol. Assess.” 2009; 13 suppl. 2: 49–54.
29. Menter A., Tyring S.K., Gordon K. et al., *Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2008; 58: 106–115.
30. Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C. et al., *Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2006; 55: 598–606.
31. Nguyen Y.U., Koo J., *Etanercept in the treatment of plaque psoriasis*. „Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.” 2009; 2: 77–84.
32. Menter A., Gottlieb A., Feldman S.R., Van Voorhees A.S., Leonardi C.L., Gordon K.B., et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2008; 58: 826–850.
33. Papp K.A., Tyring S., Lahfa M., Prinz J., Griffiths C.E., Nakanishi A.M. et al., *A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction*. „Br. J. Dermatol.” 2005; 152: 1304–1312.
34. Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T., Goffe B.S., Zitnik R., Wang A. et al., *Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2003; 349: 2014–2022.
35. Tyring S., Gottlieb A., Papp K., Gordon K., Leonardi C., Wang A. et al., *Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial*. „Lancet” 2006; 367: 29–35.
36. Tyring S., Gordon K.B., Poulin Y., Langley R.G., Gottlieb A.B., Dunn M. et al., *Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis*. „Arch. Dermatol.” 2007; 143: 719–726.
37. Paller A.S., Siegfried E.C., Langley R.G., Gottlieb A.B., Parrisier D., Landells I. et al., *Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2008; 358: 241–251.
38. Leman J., Burden A., *Treatment of severe psoriasis with infliximab*. „Ther. Clin. Risk Manag.” 2008; 4(6): 1165–1176.
39. Sivamani R.K., Correa G., Ono Y., Bowen M.P., Raychaudhuri S.P., Maverakis E., *Biological therapy of psoriasis*. „Indian J. Dermatol.” 2010; 55(2): 161–170.
40. Reich K., Nestle F.O., Papp K., Ortonne J.P., Evans R., Guzzo C. et al., *Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial*. „Lancet” 2005; 366: 1367–1374.
41. Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D., Papp K., Evans R., Guzzo C. et al., *A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2007; 56: 31.e-15.
42. Gottlieb A.B., Evans R., Li S., Dooley L.T., Guzzo C.A., Baker D. et al., *Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. „J. Am. Acad. Dermatol.” 2004; 51: 534–542.
43. Toussirot E., Michel F., Béreau M., Binda D., *Ustekinumab in chronic immune-mediated diseases: review of long term safety and patient improvement*. „Patient Prefer Adherence” 2013;7: 369–377.
44. Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C. et al., *A human interleukin 12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2007; 356(6): 580–592.
45. Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K.A. et al., *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 76 week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1)*. „Lancet” 2008; 371 (9625): 1665–1674.
46. Papp K.A., Langley R.G., Lebwohl M. et al., *Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 52 week results from a randomised, doubleblind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2)*. „Lancet” 2008; 371(9625): 1675–1684.
47. Griffiths C.E.M., Strober B., van de Kerkhof P. et al., *Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate to severe psoriasis*. „N. Engl. J. Med.” 2010; 362(2): 118–128.
48. Avgerinou G., Bassukas I., Chaidemenos G., Katsampas A., Kosmadaki M., Kousoulakou H., Petridis A., Schenkel B., Sotiriadis D., Spiliopoulos T., Stavropoulos P., Toumpis E., Xaplanteris L., *Budget impact analysis of ustekinumab in the management of moderate to severe psoriasis in Greece*. „BMC Dermatol.” 2012; 12: 10.

49. Feldman S.R., Fleischer A.B., Reboussin D.M., Rapp S.R., Bradham D.D., Exum M.L. et al., *The economic impact of psoriasis increases with psoriasis severity.* „J. Am. Acad. Dermatol.” 1997; 37: 564–569; doi: 10.1016/S0190-9622(97)70172-5.
50. Finlay A.Y., Coles E.C., *The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients.* „Br. J. Dermatol.” 1995; 132: 236–244.
51. Schoffski O., Augustin M., Prinz J., Rauner K., Schubert E., Sohn S. et al., *Costs and quality of life in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis in Germany: a multi-center study.* „J. Dtsch Dermatol. Ges.” 2007; 5: 209–218.
52. Ferrándiz C., García A., Blasco A.J., Lázaro P., *Cost-efficacy of adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis.* „J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.” 2012; 26(6): 768–777.
53. Kimball A.B., Bensimon A.G., Guerin A. et al., *Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with co-morbidities: Subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial.* „American Journal of Clinical Dermatology” 2011; 12(1): 51–62.
54. Kimball A.B., Yu A.P., Signorovitch J. et al., *The effects of adalimumab treatment and psoriasis severity on self-reported work productivity and activity impairment for patients with moderate to severe psoriasis.* „Journal of the American Academy of Dermatology” 2012; 66(2): 67–76.

Wpływ handlu równoległego leków na rynek farmaceutyczny w Polsce

Izabela Baran-Lewandowska, Tomasz Hermanowski

Zakład Farmakoekonomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji: Zakład Farmakoekonomiki Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa, izabela.b-lewandowska@wp.pl

Abstract

Impact of parallel trade on pharmaceutical market in Poland

Parallel trade of pharmaceuticals is very complex and controversial phenomenon. It has 9 year history of systematic growth in Poland, however has reached only 1% share of the total Polish pharmaceutical market, so far. Moreover, there is a future risk that the growth of this sector will slow down or even change into negative trend without governmental support and with growing parallel export phenomenon stimulated by new reimbursement act. The results of this research show that there is an instant need for development of mechanisms to control export of Polish pharmaceuticals. Simultaneously, more specific approach is required to stimulate import of drugs in Poland. Both should ensure the right balance of the local pharmaceutical market and proper availability of pharmaceutical products for the Polish patients.

Key words: parallel distribution, parallel export, parallel import, parallel trade, savings

Słowa kluczowe: dystrybucja równoległa, eksport równoległy, handel równoległy, import równoległy, oszczędności

Badania sfinansowane w ramach grantu KBN N N405 613838.

Wprowadzenie

Produkty wprowadzane na rynek farmaceutyczny na drodze handlu równoległego stanowią jedyną, dozwoloną prawnie formę konkurencji dla leków w okresie trwania ich ochrony patentowej. Ponieważ wartość wspomnianej części rynku farmaceutycznego jest znacząca, zjawisko handlu równoległego od 40 lat w Europie i od 9 lat w Polsce wzbudzało i nadal wzbudza duże kontrowersje.

Zwolennicy handlu równoległego leków uważają, że istnienie tego zjawiska przyczynia się do wzrostu konkurencyjności na rynku farmaceutycznym, co w naturalny sposób sprzyja regulacji tej części rynku. Obecność zazwyczaj tańszych leków z importu równoległego generuje oszczędności dla konsumentów, które mają zarówno charakter bezpośredni (wynikający z różnicy cen), jak i charakter pośredni (wynikający z tzw. presji cenowej, jaką wywierają tańsze produkty z importu na leki referencyjne, zmuszając producentów do obniżenia ceny).

W przypadku leków refundowanych import równoległy pozwala również na wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego. Tym samym zjawisko to stymuluje lepszą dostępność leków dla konsumentów.

Sceptycy wobec handlu równoległego leków, nawet jeśli zgadzają się z wcześniejszymi argumentami i nie podają w wątpliwość prawnych podstaw importu, zwracają uwagę, że w przypadku krajów, gdzie ceny leków są stosunkowo niskie, zjawisko importu tańszych leków i wynikające z tego tytułu oszczędności są dużo mniejsze niż zjawisko eksportu leków. Uważają oni, że wzmóżony eksport wybranych produktów leczniczych może skutkować brakami na rodzimym rynku, a tym samym stwarzać zagrożenie dla zaspokojenia potrzeb lokalnych konsumentów, a nawet ich zdrowia czy życia.

Skąd kontrowersje wokół handlu równoległego leków na polskim rynku farmaceutycznym? Niewątpliwie jest to temat z pogranicza zagadnień prawnych, ekonomicznych, jak również politycznych, którego oś stanowi

konflikt interesów między firmami farmaceutycznymi przekonany, że importerzy uszczuplają ich zyski, a samymi importerami, którzy z oczywistych względów starają się dbać o powiększanie swojego biznesu. Niemniej jednak największym problemem w omawianej sytuacji wydaje się brak wystarczającej liczby obiektywnych analiz i publikacji naukowych, które mogłyby pomóc w ustaleniu skali zjawiska oraz wyjaśnianiu istniejących kontrowersji. Trzeba jednak w tym miejscu wyraźnie podkreślić, że to nie brak zainteresowania ze strony naukowców jest powodem braku wspomnianych opracowań, a brak dostępu do danych, które umożliwiałyby przygotowanie rzetelnych analiz. W literaturze światowej można co prawda znaleźć kilkanaście opracowań, publikacji i raportów dotyczących handlu równoległego, jednakże nie dostarczają one danych na temat stosunkowo specyficznego rynku polskiego. Ponadto wspomniane materiały zawierają wielokrotnie sprzeczne wyniki/wnioski zależne od podmiotu, który te badania zlecił.

Handel równoległy produktów farmaceutycznych jest zagadnieniem intrygującym, jednakże bardzo obszernym. W niniejszym artykule podjęto próbę usystematyzowania aktualnej wiedzy na temat handlu równoległego leków w Polsce oraz przedstawienia najciekawszych aspektów tego zjawiska. Celem niniejszej pracy jest również zmniejszenie kontrowersji wokół tematu handlu równoległego leków w Polsce poprzez umożliwienie odbiorcom ukształtowania własnej opinii na temat tej części rynku farmaceutycznego.

■ Import równoległy leków w Polsce

Początki importu równoległego (IR) leków w Polsce są związane z akcesją naszego kraju do Unii Europejskiej (2004 r.). Pierwsze produkty lecznicze z IR pojawiły się na rynku polskim w 2005 r. Zasady jego funkcjonowania usankcjonowane są w artykułach 28–30 Traktatu ustanawiającego Wspólnotę Europejską oraz w przepisach polskiego Prawa farmaceutycznego. Na temat podstaw prawnych handlu równoległego można znaleźć kilka publikacji w literaturze światowej [1–4] oraz polskiej [5, 6].

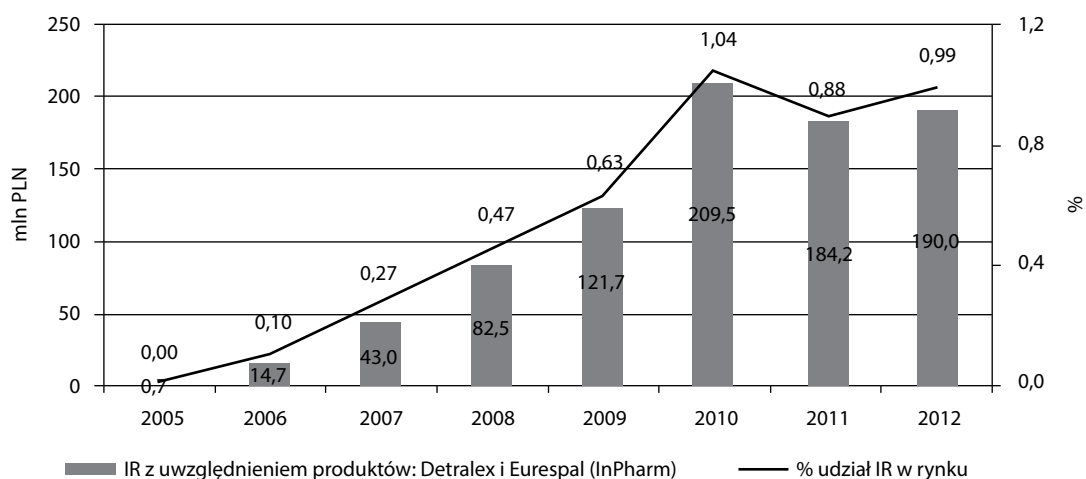
wiąjącego Wspólnotę Europejską oraz w przepisach polskiego Prawa farmaceutycznego. Na temat podstaw prawnych handlu równoległego można znaleźć kilka publikacji w literaturze światowej [1–4] oraz polskiej [5, 6].

Import równoległy leków w Polsce w liczbach

Wartość rynku produktów farmaceutycznych wprowadzanych na rynek polski na drodze importu równoległego oraz ich udział w całkowitym rynku farmaceutycznym rosły systematycznie do 2010 r. (**Wykres 1**). Wstępna analiza raportów firmy IMS Health, Poland National Sales Data wskazuje, że w 2010 r. wartość sprzedaży w tej części rynku osiągnęła rekordowy poziom 209 mln PLN, po raz pierwszy przekraczając granicę 1% udziału w całkowitym rynku farmaceutycznym. W kolejnym roku (2011) wartość sprzedaży produktów z IR spadła o 12%, by w 2012 zanotować minimalny wzrost o 3%.

Jednakże szczegółowa analiza danych dotyczących importu równoległego zaraportowanych przez firmę IMS Health ujawniła przyczyny relatywnie wysokiej sprzedaży w tej części rynku farmaceutycznego w latach 2009–2011.

Analizy wykazały wyjątkowo wysoką sprzedaż 2 produktów: Detralex oraz Eurespal przez jednego z importerów równoległych (InPharm). Poszukiwanie odpowiedzi szybko wykazuje, że uzyskanie tak zaskakująco dobrego wyniku było konsekwencją umowy zawartej między podmiotem odpowiedzialnym i importerem. Umowa dotyczyła sprzedaży obydwu produktów na drodze importu równoległego, aby zapewnić ich dostępność, pomimo iż nie uzyskały one zgody na dalszą sprzedaż w procesie harmonizacji. Był to całkowicie legalny i bardzo efektywny sposób na wykorzystanie zasad funkcjonowania IR na rynku farmaceutycznym. W świetle prawa produkty z IR mogą bowiem być wprowadzane na rynek jeszcze



Wykres 1. Wartość sprzedaży produktów z importu równoległego z uwzględnieniem produktów Detralex i Eurespal firmy InPharm w latach 2009–2012 (młn PLN, ceny producentów netto).

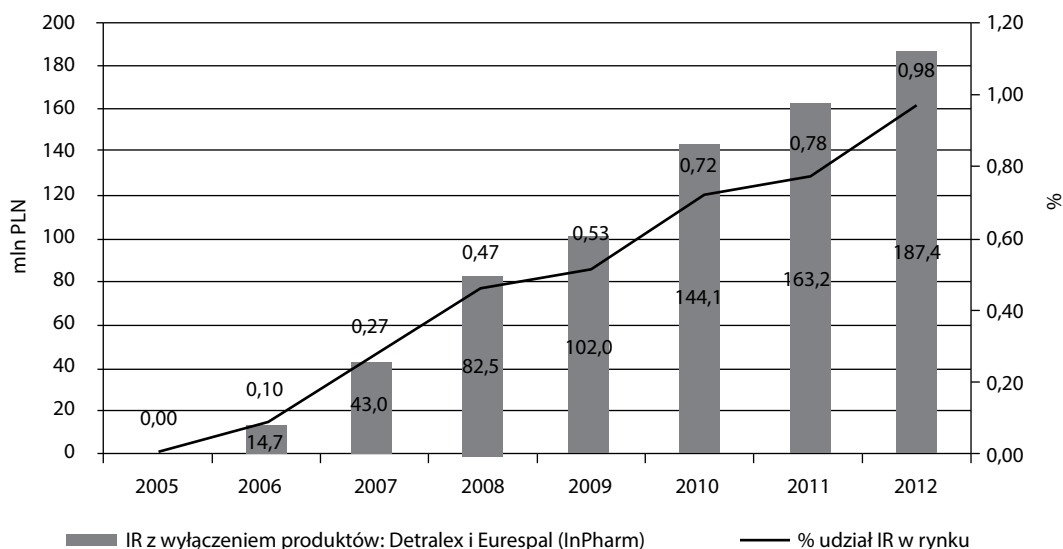
Źródło: Opracowanie własne na podstawie: IMS Health, Poland National Sales Data.

przez rok po wygaśnięciu pozwolenia na dopuszczenie produktu referencyjnego do obrotu na terytorium RP (z wyjątkiem sytuacji cofnięcia pozwolenia ze względu na zagrożenie dla życia lub zdrowia ludzi – w takiej sytuacji pozwolenie na import ulega również cofnięciu).

Z uwagi na pełną współpracę między podmiotem odpowiedzialnym a importerem na potrzeby niniejszej publikacji zdecydowano o wykluczeniu produktów Detralex i Eurespal z dalszych analiz. Pozwoliło to na uzy-

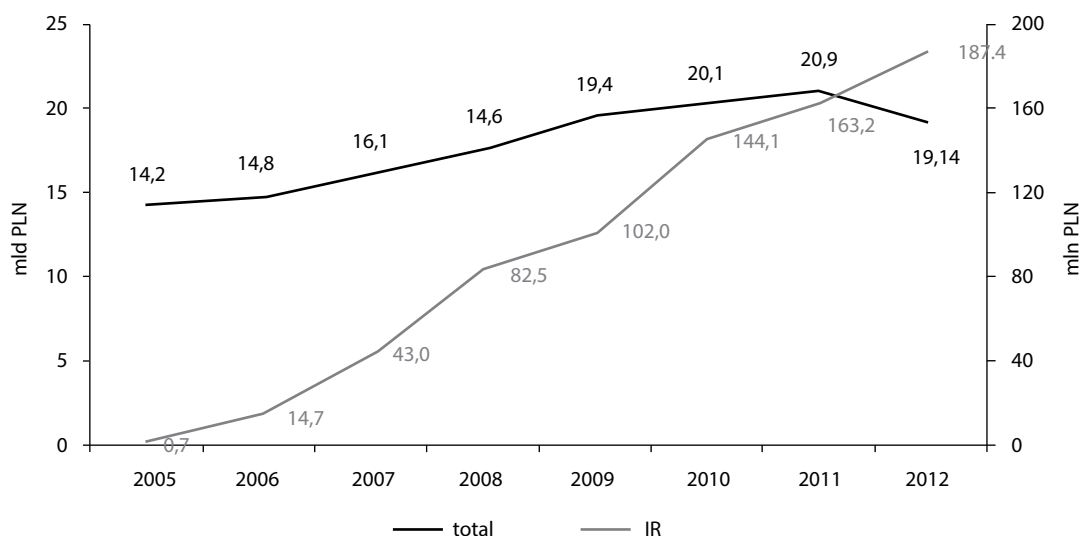
skanie bardziej realnego i klarownego obrazu zjawiska IR w Polsce. Po wprowadzeniu omawianej korekty ukazuje się obraz systematycznego wzrostu wartości sprzedaży na rynku IR leków w Polsce w całym okresie funkcjonowania IR na rynku polskim (**Wykres 2**).

Wprowadzona korekta skutkuje również mniejszym udziałem IR w całkowitym rynku farmaceutycznym w Polsce – IR nadal nie przekroczył bariery 1% udziału (**Wykres 3**). Należy przy tym pamiętać, że rynek polski



Wykres 2. Wartość sprzedaży produktów z importu równoległego z wyłączeniem produktów Detralex i Eurespal firmy InPharm w latach 2009–2012 (mln PLN, ceny producentów netto).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: IMS Health, Poland National Sales Data.



Wykres 3. Wartość rynku farmaceutycznego w Polsce vs wartość importu równoległego leków w Polsce (z wyłączeniem Detralex i Eurespal firmy InPharm) w latach 2009–2012).

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: IMS Health, Poland National Sales Data.

jest rynkiem generycznym (65% w ujęciu wartościowym, 85% w ujęciu ilościowym [7]), i w takim przypadku IR musi dodatkowo konkurować z niskimi cenami leków generycznych.

Przeprowadzone analizy pokazują, że udział IR w całym rynku farmaceutycznym kształtuje się wciąż na stosunkowo niskim poziomie (0,8%). Jednakże zjawisko IR wywiera istotny wpływ na cały rynek farmaceutyczny. Wpływ ten okazuje się zaskakująco duży nawet w chwili obecnej, choć firmy farmaceutyczne niechętnie to przyznają. Należy jednak pamiętać, że IR jest trzecim równoprawnym (obok firm innowacyjnych i generycznych) uczestnikiem rynku farmaceutycznego. Ponadto bardzo istotny jest fakt, że handel równoległy leków jest rodzajem obrotu hurtowego prowadzonego na terenie całego Europejskiego Obszaru Gospodarczego i w takim kontekście powinien być rozpatrywany. Dla porównania wartość rynku IR w 8 krajach UE (Niemcy, Wielka Brytania, Irlandia, Holandia, kraje skandynawskie) w 2011 r. wynosił 5,1 mld EUR [8]. Z danych za rok 2011 wynika, że w Holandii udział IR w krajowym rynku farmaceutycznym stanowił 20%, w Danii 16–18%, Szwecji 10–14%, Niemczech 11%, Wielkiej Brytanii 6–8%, Irlandii 5–6% oraz Finlandii 1% [9]. Biorąc powyższe pod uwagę, należy się spodziewać, że znaczenie handlu równoległego dla rynku farmaceutycznego w Polsce będzie w najbliższych latach wzrastać i jego wpływ będzie coraz bardziej odczuwalny dla wszystkich uczestników rynku.

■ Pozytywny wpływ importu równoległego na rynek farmaceutyczny w Polsce

Oszczędności

Oszczędności wynikające z pojawienia się na rynku leków z IR stanowią oczywisty przykład korzystnego wpływu tego zjawiska na rynek farmaceutyczny i mogą mieć one charakter bezpośredni lub pośredni. Oszczędności bezpośrednie wynikają z faktu, że produkty z IR zazwyczaj są tańsze od produktów referencyjnych. Trzeba jednakże pamiętać, że produkty z IR sprzedawane są po przepakowaniu w biało-czarne, mało atrakcyjne opakowania lub po obklejeniu opakowań oryginalnych naklejkami z informacjami w języku polskim. Jak wykazują badania, fakt ten wzbudza niechęć i obawę o jakość produktu wśród konsumentów i tylko niższa cena może przekonać klientów apteki do zakupu tego leku [10]. Oszczędności pośrednie jako wynik tzw. presji cenowej są zagadnieniem dużo bardziej skomplikowanym i związanym ze strategicznymi decyzjami poszczególnych firm farmaceutycznych.

Wyniki prac prowadzonych nad tym zagadnieniem budzą jednakże duże kontrowersje z uwagi na fakt, że w literaturze światowej można znaleźć sprzeczne raporty estymujące wielkość potencjalnych oszczędności z IR.

Można przypuszczać, że różnice w wynikach prezentowanych w kolejnych raportach są spowodowane różnicami w zastosowanej metodologii, a ta wydaje się dobrana dla potrzeb strony zamawiającej badania. I tak z badań przeprowadzonych przez London School of

Economics (tzw. badania LSE) na zlecenie jednej z firm farmaceutycznych w 2004 r. wynika, że oszczędności płynące z IR dla 6 krajów (Wielka Brytania, Niemcy, Szwecja, Holandia, Dania i Norwegia) w latach 1997–2002 wyniosły 44,8 mln EUR, a obecność produktów z importu nie miała wpływu na ceny leków referencyjnych [11]. Dodatkowo naukowcy z LSE stwierdzili, że najwięcej zysków z IR przypada w udziale samym importerom równoległym. Z badań przeprowadzonych wcześniej przez York University (tzw. badania York) wynikało jednak, że oszczędności jedynie za rok 2002 dla 5 z wymienionych wcześniej krajów (bez Norwegii) wyniosły aż 635 mln EUR [12]. W celu rozstrzygnięcia powstałych wątpliwości po publikacji raportów LSE oraz York został zamówiony kolejny raport – tym razem przygotowany przez duńskich naukowców (tzw. badania Odense). Duńscy eksperci w swoim raporcie z 2006 oraz jego uzupełnieniu z 2011 r. wskazują na oszczędności na poziomie 2,5 mld EUR w latach 2004–2009 w 4 krajach (Dania, Szwecja, Niemcy, Wielka Brytania). W 2004 r. wartość oszczędności w odniesieniu do całkowitej wartości sprzedaży produktów z IR stanowiła odpowiednio: 11,7% (Dania), 20,4% (Szwecja), 10,5% (Niemcy) oraz 10,0% (Wielka Brytania), w tym oszczędności pośrednie oszacowane w raporcie dla Danii i Szwecji wyniosły odpowiednio: 8,3 mln EUR i 16,4 mln EUR (tj. 4,3 i 5,4% w odniesieniu do wartości sprzedaży IR w tych krajach) [13, 14]. Należy przy tym zauważyć, że oba badania: York i Odense były sponsorowane przez European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEP), oficjalnego przedstawiciela importerów europejskich.

W 2010 r. Stowarzyszenie Importerów Równoległych Produktów Leczniczych (SIRPL) we współpracy z firmą Deloitte Audit sp. z o.o., która dokonała audytu wyników uzyskanych przez importerów, zaprezentowały wyniki badań dotyczących oszczędności bezpośrednich i pośrednich wynikających z IR leków w Polsce. Przeprowadzone badania oszacowały oszczędności w latach 2005–2009 na poziomie 294 mln PLN, gdzie oszczędności bezpośrednie i pośrednie dla pacjentów wyniosły odpowiednio 72 mln PLN oraz 220 mln PLN¹. Ponadto wyliczono, że oszczędności z IR dla szpitali zamknęły się w kwocie 1,1 mln PLN, a NFZ zaoszczędził 680 tys. PLN, od chwili gdy pierwsze produkty z IR znalazły się na listach refundacyjnych w 2008 r. [15, 22] (**Tabela I**).

Wyniki powyższych analiz poszerzone o estymacje oszczędności z tytułu IR dla rynków farmaceutycznych we Francji, Irlandii oraz Holandii (oszacowana łączna wartość oszczędności bezpośrednich dla tych krajów to 40,6 mln EUR w latach 2009–2010), a także wyniki badań Odense zostały zaprezentowane w styczniu 2013 r. przed Parlamentem Europejskim jako element dyskusji nad znaczeniem i potrzebą istnienia handlu równoległego w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) [16].

Warto również zwrócić uwagę na możliwe oszczędności wynikające z importu równoległego dla płatnika publicznego – co w dobie światowego kryzysu oraz rosnących wydatków na ochronę zdrowia wydaje się interesującą propozycją dla kolejnych rządów EOG, w tym dla Polski. W wielu krajach EOG

Oszczędności	Bezpośrednie	Pośrednie	Szpitala	NFZ
mln PLN	72	220	1,1	0,7

Tabela I. Podsumowanie oszczędności wynikających z importu równoległego leków w Polsce w latach 2004–2009.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *Wpływ importu równoległego na konkurencyjność na rynku leków w Polsce, Materiały zaprezentowane podczas konferencji prasowej, 10 maja 2010 roku.*

istnieją najróżniejsze formy wspierania IR leków refundowanych, co ma na celu generowanie oszczędności dla systemu i/lub pacjenta – różne dla różnych systemów obowiązujących w poszczególnych krajach [17, 18]. Niestety, rola importerów równoległych nie została uwzględniona w trakcie prac nad nową ustawą o refundacji leków w Polsce [19]. Podczas tworzenia tzw. ustawy refundacyjnej nie wykorzystano doświadczeń/rozwiązań z innych krajów i nie dostrzeżono możliwości uzyskania dalszych oszczędności dzięki wprowadzeniu odpowiednich zapisów ułatwiających funkcjonowanie IR na rynku farmaceutycznym. Ministerstwo Zdrowia (MZ) nie skorzystało również z gotowych propozycji płynących od samych importerów, jak również i od autorów niniejszej publikacji. Co więcej, zapisy w nowej ustawie znacząco pogorszyły możliwości uzyskania refundacji przez importerów (usunięto możliwość tzw. refundacji ułamkowej), co jednocześnie oznacza utratę potencjalnych oszczędności zarówno dla NFZ, jak i dla pacjentów. Warto zapoznać się z propozycjami zgłaszanymi przez importerów w celu usprawnienia funkcjonowania produktów z importu na rynku leków refundowanych w Polsce [20]. Nowelizacja ustawy przewiduje jednakże, że procedura wydawania decyzji refundacyjnej dla leków z IR zostanie uproszczona i skrócona, a wydanie decyzji będzie następowało w terminie 30 dni, pod warunkiem że importer zaproponuje o 15% niższą cenę od urzędowej ceny zbytu produktu o identycznej nazwie, który jest już przedmiotem wcześniejszej decyzji refundacyjnej [21]. Niestety, wydaje się, że proponowane rozwiązanie jest sprzeczne z prawem Unii Europejskiej. Traktowanie leków z IR w inny sposób niż leków referencyjnych (tj. konieczność obniżenia ceny o 15%) jest bowiem praktyką dyskryminującą oraz wprowadzającą ograniczenia w imporcie, co jest sprzeczne z artykułem 34 Traktatu o funkcjonowaniu Unii Europejskiej.

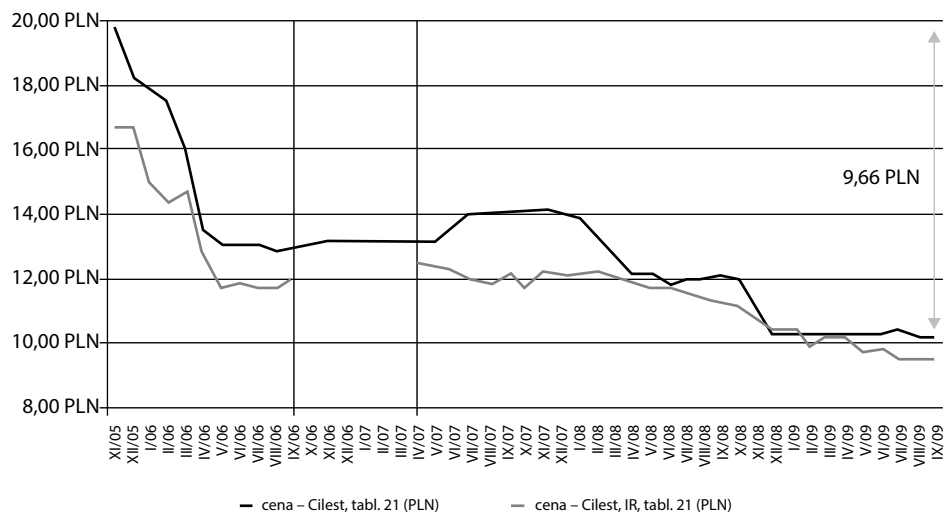
Pozytywny wpływ na ceny leków

Jak wspomniano wcześniej, warunkiem koniecznym zainteresowania konsumenta produktem z IR jest cena niższa od ceny produktu referencyjnego. Wcześniej wspomniane badania York wykazały, że leki z IR na rynku brytyjskim były tańsze o 1,6–24,3% niż leki referencyjne [22]. Badania własne autorów niniejszej publikacji wykazały, że różnica cen między produktem z IR a lekiem referencyjnym w 2009 r. na poziomie apteki kształtuje się pomiędzy 18% (np. dla produktu Otrivin) a 90% (np. dla produktu Aspiryna), i średnio wynosiła około 32%.

Analizy przeprowadzono, biorąc pod uwagę produkty ze wszystkich grup terapeutycznych, zarówno z rynku OTC – *Over the Counter*, jak i Rx – leków na receptę, na przykładzie losowo wybranych aptek w Polsce w okresie 12 miesięcy. Podobny średni wynik uzyskano, badając w tym samym czasie produkty obecne na liście refundacyjnej. W przypadku leków sprzedawanych za zryczałtowaną cenę (3 produkty: Sabril, Madopar, Vermox) NFZ mógł zaoszczędzić na każdym opakowaniu produktu: odpowiednio 33,13 PLN, 16,36 PLN lub 1,1 PLN. Importerzy równolegli szacują, że wprowadzenie na listę refundacyjną wszystkich produktów, które uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach IR, byłoby źródłem około 6 mln PLN oszczędności dla NFZ (0,08% wydatków na leki refundowane w 2012 r.) [23, 24].

We wcześniejszej części niniejszej pracy wspomniano o presji cenowej, która towarzyszy zjawisku IR i pozwala na uzyskanie pośrednich oszczędności płynących z tego zjawiska. Presja cenowa była tematem kilku analiz, które jednakże prowadziły do otrzymania sprzecznych wyników. We wspomnianych badaniach LSE nie wykazano wpływu importu równoległego na ceny produktów dostępnych wcześniej na rynku. Jednakże w piśmiennictwie europejskim można znaleźć dane potwierdzające znaczący wpływ importu na ceny produktów konkurencji. Analiza danych ze Szwecji w latach 1994–1999 wykazała, że IR zredukował ceny na tym rynku o 12–19% [25]. O widocznej presji cenowej ze strony IR mówią również badania York i Odense, a także inne publikacje [26]. Badania własne autorów niniejszej publikacji potwierdziły obserwacje importerów równoległych i wykazały, że presja cenowa w Polsce jest wyjątkowo istotna i przez lata spadek cen produktów referencyjnych w wyniku działania presji cenowej ze strony produktów z IR mieści się w przedziale około 20–50%. Wynikiem tej sytuacji jest wyjątkowo duży udział oszczędności pośrednich w przypadku rynku polskiego. Najczęściej podawanym przykładem presji cenowej, cytowanym już w piśmiennictwie światowym, jest produkt Cilest, którego cena spadła o 50% w ciągu 4 lat od pojawienia się produktu z IR w Polsce [27] (**Wykres 4**).

Należy wspomnieć również o jeszcze jednym, dodatkowym elemencie presji cenowej w przypadku rynku leków z IR, którym jest wewnętrzna konkurencja pomiędzy samymi importerami. Na rynku polskim od 3 lat ceny samych produktów z IR ulegają obniżeniu w wyniku konkurencji między kolejnymi importerami działającymi w Polsce.



Uwaga! PLN – polski złoty w okresie XI 2005–IX 2009.

Wykres 4. Przykład presji cenowej.

Źródło: Opracowanie własne na podstawie: *A report prepared by the European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEPC), The parallel distribution industry. A closer look at savings, Brussels, January 2013: 17.*

Pozytywny wpływ na dostęp pacjentów do leków

Biorąc wszystkie powyższe spostrzeżenia pod uwagę, zadziwiający okazuje się brak zainteresowania ze strony MZ wprowadzeniem sprawdzonych już w innych krajach rozwiązań ułatwiających oddziaływanie IR na rynek farmaceutyczny. Wydaje się, że takie rozwiązania wzmocniłyby pozycję negocjacyjną MZ przy ustalaniu cen leków, a w konsekwencji ułatwiłyby dostęp pacjentów do leków. W obecnej sytuacji utrudnionego dostępu pacjentów do leków (współpłacenie za leki refundowane na poziomie 38% oraz 65-procentowy udział pacjentów w kosztach wszystkich kupowanych leków) tańsze produkty z IR mogą stanowić atrakcyjną alternatywę dla polskiego pacjenta [28].

Negatywny wpływ importu równoległego na rynek farmaceutyczny w Polsce (zarzuty)

Falszowanie produktów i błędy importerów

Kiedy spojrzeć na trwającą debatę na temat handlu równoległego, uwagę zwraca zarzut, że zjawisko to może ułatwiać wprowadzanie podrobionych leków na europejskie rynki farmaceutyczne [29, 30]. Jednakże poza trzema przypadkami prób wprowadzenia podróbek, zanotowanymi na rynku brytyjskim: dwa w sierpniu 2004 r. [31] oraz jeden w maju 2007 r. [32], nie pojawiły się żadne inne informacje potwierdzające ten zarzut. Co więcej, we wszystkich wspomnianych przypadkach udowodniono, że importer równoległy nie był świadomie zaangażowany w proces wprowadzania podróbek na rynek angielski. Importerzy zwracają natomiast uwagę, że rutynowa kontrola produktu (podczas przepakowywania) wykrywa wady zakupionego produktu, co jest zgłaszane producentowi oraz odpowied-

nim organom państwowym. Tym sposobem importerzy wskazują siebie jako dodatkowy element kontroli jakości wprowadzanych do obrotu produktów farmaceutycznych [33], a oryginalne opakowania pozostające po przepakowaniu są materiałami ścisłego zarachowania i niszczy się je w sposób kontrolowany.

Analiza danych dostępnych na stronie polskiego Głównego Inspektora Farmaceutycznego (GIF) [34] wskazuje, że pomimo 11 przypadków wycofania z obrotu produktów wprowadzanych na rynek poprzez IR w latach 2005–2013 żaden z nich nie dotyczył sfałszowania produktu. Importerzy zwracają uwagę, że nieuczciwe podmioty starające się wprowadzać podróbki na rynek raczej nie wybierają drogi IR z uwagi na fakt, że ceny tych leków są niższe od produktów referencyjnych, co oznacza dla takiego podmiotu potencjalnie niższy zysk. Często zgłaszane obawy farmaceutów i pacjentów dotyczą jakości warunków transportu, przepakowania i przechowywania tych produktów. Należy jednakże pamiętać, że w tym zakresie importerzy stosują się do wytycznych: Dobrej Praktyki Dystrybucji (GDP), Dobrej Praktyki Wytwarzania (GMP), Dobrej Praktyki Dystrybucji Równoległej Produktów Leczniczych (EAEPC) i na wszystkich wspomnianych etapach zachowują najwyższe standardy (ISO, TUV SUD). Oczywiście dużą część zgłoszeń do GIF stanowią przypadki błędów w ulotkach, jednakże nie są to błędy zagrażające życiu lub zdrowiu pacjentów.

Spośród wszystkich przypadków wycofania produktów farmaceutycznych z importu przez GIF w Polsce należy zwrócić uwagę na dwa przypadki dotyczące wykrycia w opakowaniu innego produktu, niż należy. Tego typu przypadki mogą być bardzo niebezpieczne i podważają zapewnienia importerów, że są oni dodatkowym miejscem kontroli, gdyż w opisanym przypadku importer stał się dodatkowym źródłem błędu.

Negatywny wpływ na inwestycje R&D oraz zysk firm farmaceutycznych

Kolejnym zarzutem, często stawianym w stosunku do IR, jest obniżenie zysków firm farmaceutycznych i związane z tym obniżenie nakładów na badania i rozwój. Zagadnienie to było tematem wielu opracowań [35–37], jednakże pomimo licznych prób podejmowanych ze strony firm farmaceutycznych, w świetle dzisiejszej wiedzy, nie ma jednoznacznych naukowych dowodów potwierdzających zarzut ograniczenia nakładów na prace badawczo-rozwojowe (R&D) przez firmy farmaceutyczne z powodu konkurencji ze strony IR. Istnieją natomiast doniesienia literaturowe świadczące o tym, że IR może spowodować zwiększenie zysków firmy, ale tylko w przypadku spełnienia odpowiednich kryteriów [38]. Wydaje się jednak, że obliczenia prowadzone na wysublimowanych modelach nie oddają w pełni realiów rynku farmaceutycznego. W literaturze nie można znaleźć żadnych danych na omawiany temat w odniesieniu do rynku polskiego. Jest to zapewne podyktowane specyficzną konstrukcją naszego rynku i brakiem centrów R&D innowacyjnych firm farmaceutycznych w Polsce. Można zatem przypuszczać, że wpływ zjawiska IR leków w Polsce na ten element działalności podmiotów innowacyjnych jest znikomy.

Negatywny wpływ na dostępność produktów

Najczęściej podnoszonym w ostatnim czasie zarzutem w stosunku do handlu równoległego jest zmniejszenie dostępności produktów farmaceutycznych na skutek zjawiska eksportu równoległego leków z krajów, gdzie ceny leków są relatywnie niskie. Zjawisko eksportu równoległego leków jest niezmiernie istotnym elementem handlu równoległego i dlatego w niniejszej pracy omówiono to zjawisko bardziej szczegółowo.

■ Eksport równoległy leków z Polski

W Polsce ceny leków generycznych, jak również oryginalnych są jednymi z najniższych w Europie. Leki generyczne są o 40%, a leki innowacyjne o 56% tańsze od średniej europejskiej [39]. Tym samym stajemy się krajem eksportu netto, czyli wartość eksportu przekracza wartość importu.

Eksport w liczbach

Pomimo licznych prób uzyskania danych liczbowych dotyczących wielkości rynku eksportu z Polski autorom niniejszego opracowania nie udało się uzyskać żadnych dodatkowych informacji poza ogólnodostępnymi danymi z prasy codziennej i branżowej².

Według analiz firmy IMS Health wartość rynku eksportu leków z Polski wynosiła: 300 mln PLN w 2008, 800 mln PLN w 2010, a prognozowana wielkość w 2012 r. wyniosła 1,5–2 mld PLN (co stanowi 5,7–7,6% całego rynku farmaceutycznego w roku 2012) [40]. Tak gwałtowny wzrost wielkości rynku eksportu wynika ze zmian

wprowadzonych przez tzw. nową ustawę refundacyjną w styczniu 2012 r. Zgodnie z jej zapisami obecnie w Polsce dla leków refundowanych obowiązują sztywne marże na poziomie 7% oraz sztywne ceny. Ceny leków w Polsce są relatywnie niskie, dodatkowo obniżone w trakcie ostatnich negocjacji.

Braki leków na rynku

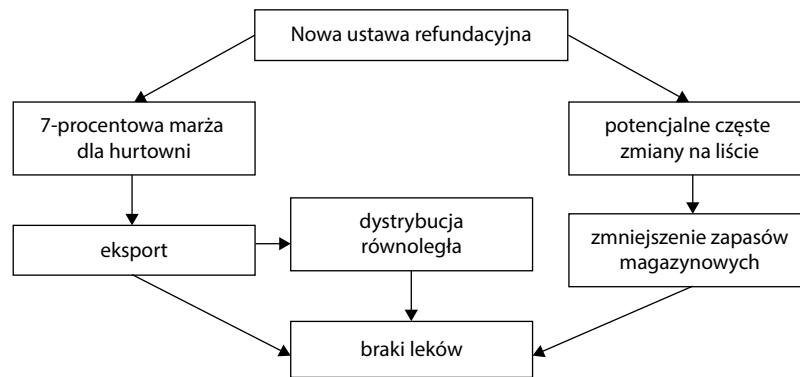
Polska staje się krajem eksportu netto, jednakże istotne jest zrozumienie, co to oznacza dla polskich pacjentów i konsumentów oraz czy niedobory na rynku wybranych leków oraz utrudniony do nich dostęp spowodowane są głównie eksportem równoległym leków z Polski.

Brak danych na temat eksportu oraz brak rzetelnych źródeł danych dotyczących tego zjawiska nie pozwalają na obiektywną ocenę eksportu produktów farmaceutycznych z Polski, popartą szczegółowymi analizami sytuacji rynkowej. Biorąc to pod uwagę i kierując się subiektywną oceną autorów niniejszej publikacji, można postawić następujące tezy:

1. Na polskim rynku brak jest obecnie właściwego nadzoru nad ilością eksportowanych leków – nie ma instytucji, która na bieżąco monitoruje i kontroluje eksport produktów farmaceutycznych.
2. Na polskim rynku brak jest obecnie właściwego rozwiązania prawnego zabezpieczającego zaspokojenie potrzeb polskiego pacjenta – hurtownie mają co prawda taki obowiązek, ale w przypadku nieprzestrzegania tego zapisu nie jest przewidziana żadna kara. Jedynie producenci mają przewidziane kary za brak zapewnienia odpowiedniego poziomu dostaw do hurtowni, ale rozwiązanie to nie jest wystarczające.

Należy jednak podkreślić, że braki leków na rynku występują również w krajach, w których handel równoległy nie istnieje, i dotyczą produktów niestanowiących przedmiotu eksportu. Badania przeprowadzone przez firmę IMS Health w maju 2012 r. wykazały, że do marca tego roku w Polsce nie stwierdzono zjawiska ograniczonego dostępu do wybranych leków na rynku lokalnym spowodowanego zjawiskiem eksportu równoległego [41]. Z badań przeprowadzonych przez amerykańskich ekspertów rynku farmaceutycznego wynika, że głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za braki leków na rynku są: problemy produkcyjne (28%), wycofanie produktu (20%), kłopoty z popytem i podażą (10%), problemy z substancją aktywną (8%) oraz problemy rejestracyjne (7%). Co ciekawe, aż 27% przypadków pozostaje niewyjaśnionych z powodu niechęci udzielania informacji przez producenta [42].

Badania własne autorów niniejszej publikacji wskazują, że hurtowni farmaceutycznej bardziej opłaca się sprzedać relatywnie tani lek za granicę niż otrzymać jedynie 7-procentową marżę (w przypadku odsprzedaży produktu do innej mniejszej hurtowni musi się dodatkowo tą marżą podzielić). Zwiększenie eksportu leków sprawia, że producenci decydują się na wprowadzanie dystrybucji bezpośredniej leków do aptek, która jednak ma swoje ograniczenia i niejednokrotnie małe apteki nie mogą sobie pozwolić na zamawianie małej ilości produktu przy dużym koszcie transportu. W konsekwencji



Wykres 5. Najważniejsze czynniki wpływające na brak leków na rynku polskim.

Źródło: Opracowanie własne.

z powodu spadku wartości sprzedaży oraz zrealizowanej marży [43] kolejne apteki bankrutują, tym samym nie płacą hurtowniom, dla których eksport staje się atrakcyjną alternatywą na dalsze funkcjonowanie. Ponadto częste zmiany na listach refundacyjnych spowodowały zmniejszenie poziomu zapasów utrzymywanych przez apteki i hurtownie – co również w konsekwencji zmniejszyło dostęp pacjentów do leków (**Wykres 5**).

Należy także podkreślić bardzo trudną rolę producentów, którzy w opisanym procesie są jedynym podmiotem ponoszącym odpowiedzialność, którego jednak ustawodawca nie wyposażył w narzędzia do kontroli eksportu jego produktów.

W ostatnim czasie pojawił się pomysł kontroli eksportu równoległego przez GIF. Zgodnie z planowanym zapisem hurtownie leków z miesięcznym wyprzedzeniem będą zgłaszały zamiar wywozu leku za granicę, a przedsiębiorca będzie mógł zrealizować transakcję, jeśli w ciągu 14 dni GIF nie zgłosi sprzeciwu [44]. Rozwiązanie to jednak wydaje się sprzeczne z podstawową zasadą przyświecającą EOG, tj. swobodnego przepływu towarów, więc jego wprowadzenie jest wątpliwe.

Wnioski

Handel równoległy produktów leczniczych jest zjawiskiem złożonym i kontrowersyjnym. Tańsze, dostępne na rynku leki z IR to pożądanym przez każdego pacjenta i płatnika publicznego sposób na wygenerowanie oszczędności odpowiednio w budżecie domowym i państwowym. Pomimo systematycznego wzrostu IR leków w Polsce w latach 2005–2012 istnieje niebezpieczeństwo, że dalszy wzrost tego sektora rynku zostanie poważnie spowolniony lub zacznie wykazywać tendencję spadkową. Brak systemowych rozwiązań wspierających IR oraz specyficzna konstrukcja polskiego rynku farmaceutycznego ze zdecydowaną przewagą produktów generycznych i leków referencyjnych, relatywnie tanich w odniesieniu do innych krajów UE sprzyjają dynamicznemu rozwojowi zjawiska eksportu równoległego leków z Polski w ostatnich latach. Ponadto nowa ustawa dotycząca refundacji leków w Polsce, obowiązująca od stycznia 2012 r., pomija

całkowicie zagadnienie IR, a wprowadzając stałe marże i ceny produktów refundowanych, stymuluje rozwój eksportu równoległego. Obydwa zjawiska – zarówno import, jak i eksport – mają krytyczny wpływ na równowagę na rynku farmaceutycznym w Polsce.

Analizy i oceny przedstawione w niniejszej pracy dowodzą, że w chwili obecnej Polska staje się krajem eksportu leków netto. Dlatego konieczne jest jak najszybsze opracowanie odpowiednich narzędzi kontroli eksportu produktów farmaceutycznych, co pozwoli na zapewnienie odpowiedniej dostępności leków dla polskich pacjentów i konsumentów. Jednocześnie, w ocenie autorów, warto wprowadzić rozwiązania systemowe, które pozwolą zarówno na zmaksymalizowanie profitów płynących z IR leków, jak i na kontrolę zjawisk importu i eksportu produktów leczniczych w Polsce.

Przypisy

¹ Zbliżone wyniki obliczeń uzyskali również autorzy niniejszej publikacji. Wspomniane rezultaty będą tematem oddzielnej publikacji. Warto jednak już teraz wspomnieć, że zgodnie z naszymi obliczeniami wartość oszczędności bezpośrednich w latach 2010–2012 w Polsce oszacowano na 117 mln PLN.

² Sprawdzone źródła informacji: IMS Health, importerzy krajowi oraz zagraniczni, agencje rejestracyjne innych krajów, urzędy administracji państwowej, firmy farmaceutyczne, EAEP.

Piśmiennictwo

1. Bart T.N., *Parallel trade of pharmaceuticals: a review of legal, economic, and political aspects*, „Value in health” 2008; 11, 5: 996–1005.
2. Tumbridge J., *Syfait II: restrictions on parallel trade within the EU*; http://www.gowlings.com/resources/Publication-PDFs/20090201_SYFAIT_II.pdf; dostęp: 12.05.2013.
3. Desogus C., *Competition and innovation in the EU regulation of pharmaceuticals: the case of parallel trade*, *Erasmus Universiteit Rotterdam 2010*; <http://repub.eur.nl/res/>

- pub/19408/Proefschrift%2520Claudia%2520Desogus.pdf; dostęp: 12.05.2013.
4. Jensdottir R., *Parallel trade in Pharmaceuticals in the EU: benefitting whom?*, Faculty of Law Lund University 2010; <http://lup.lub.lu.se/luur/download?func=downloadFile&recordId=1668675&fileId=1668822>; dostęp: 12.05.2013.
 5. Piwowarczyk K., *Import równoległy produktów leczniczych*, „Przegląd Prawa Handlowego” 2004 grudzień: 44–50.
 6. Krekora M., Świerczyński M., Traple E., *Import równoległy*, w: Rybczyńska K. (red.), *Prawo farmaceutyczne. Zagadnienia regulacyjne i cywilnoprawne*, Oficyna a Wolters Kluwer business, Warszawa 2008: 126–134.
 7. Skonieczna A., *Jak rozwijał się będzie polski rynek farmaceutyczny po wejściu w życie ustawy refundacyjnej?*, Raport firmy PMR, kwiecień 2012, <http://www.pmrpublications.com/press-releases/319/jak-rozwijal-sie-bedzie-polski-rynek-farmaceutyczny-po-wejsciu-w-zycie-ustawy-refundacyjnej>; dostęp: 20.05.2013.
 8. Kasprzyk S., *Import równoległy w Polsce i w Europie*, Prezentacja podczas I Forum Importu Równoległego, Warszawa, 22.05.2012, slajd nr 7.
 9. Freudenberg R., Kobelt H., *Instruments supporting parallel distribution of medicines in the EU*, Prezentacja podczas I Forum Importu Równoległego, Warszawa, 22.05.2012, slajd nr 5.
 10. Baran-Lewandowska I., Hermanowski T., *Postrzeżenie zjawiska importu równoległego leków w Polsce*, „Marketing i Rynek”, 2012, 8: 26–33.
 11. Kanavos P., Costa-i-Font J., Merkur S., Gemmill M., *The economic impact of pharmaceutical parallel trade in European Union member states: A stakeholder analysis*, LSE Health and Social Care, London School of Economics and Political Science, London 2004.
 12. West P., Mahon J., *Benefits to payers and patients from parallel trade*, York Health Economics Consortium, York 2003.
 13. Enemark U., Pedersen M.K., Sorensen J., *The economic impact of parallel import of pharmaceuticals*, CAST – Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment Odense, University of Southern Denmark, June 2006.
 14. Enemark U., Pedersen M.K., *Parallel import of pharmaceuticals in Denmark, Germany, Sweden and the UK, 2004–2009, An analysis of savings*, CAST – Centre for Applied Health Services Research and Technology Assessment Odense: University of Southern Denmark, November 2011.
 15. *Wpływ importu równoległego na konkurencyjność na rynku leków w Polsce*, Materiały zaprezentowane podczas konferencji prasowej, 10 maja 2010 roku.
 16. *A report prepared by the European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEPC), The parallel distribution industry. A closer look at savings*, Brussels, January 2013.
 17. Freudenberg R., Kobelt H., *Instruments supporting parallel distribution of medicines in the EU*, Prezentacja podczas I Forum Importu Równoległego, Warszawa, 22.05.2012, slajdy nr 9–15.
 18. Kanavos P., Gross D., Taylor D., *Parallel trading in medicines: Europe's experiences and its implications for commercial drug importation in the United States*, AARP Public Institute, June 2005; http://assets.aarp.org/rgcenter/health/2005_07_trade.pdf; dostęp: 20.05.2013.
 19. Jakubiak L., *Importerzy równoległy leków: ustawodawca o nas zapomniał*, „Rynek Zdrowia”, 23.05.2012; <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Importerzy-rownoleglo-lekow-ustawodawca-o-nas-zapomnia119926,6.html>; dostęp: 20.05.2013.
 20. Kondrat M., *Ustawa refundacyjna a import równoległy – propozycje nowelizacji*, Prezentacja podczas I Forum Importu Równoległego, Warszawa, 22.05.2012.
 21. AT, *Zielone światło dla leków z zagranicy*, „Puls Biznesu” 9.05.2013: 5.
 22. West P., Mahon J., *Benefits to payers and patients from parallel trade*, York Health Economics Consortium, York 2003: 62–64.
 23. Jakubiak L., *Importerzy równoległy leków: ustawodawca o nas zapomniał*, „Rynek Zdrowia”, 23.05.2012; <http://www.rynekzdrowia.pl/Farmacja/Importerzy-rownoleglo-lekow-ustawodawca-o-nas-zapomnia119926,6.html>; dostęp: 20.05.2013.
 24. *Sprawozdanie z działalności NFZ za 2012 rok, 2013*; www.nfz.gov.pl; dostęp: 24.06.2013.
 25. Ganslandt M., Maskus K.E., *Parallel imports and the pricing of pharmaceutical products: evidence from the European Union*, „Journal of Health Economics” 2004, 23: 1035–1057.
 26. Desogus C., *Antitrust issues in the European pharmaceutical market: an economic analysis of recent cases on parallel trade*; http://www.upf.edu/cres/_pdf/wp60_desogus.pdf; dostęp: 20.05.2013.
 27. *A report prepared by the European Association of Euro-Pharmaceutical Companies (EAEPC), The parallel distribution industry. A closer look at savings*, Brussels, January 2013: 17.
 28. Pilkiewicz M., *Obraz rynku farmaceutycznego w Polsce dziesięć miesięcy po wprowadzeniu ustawy refundacyjnej – wpływ jej zapisów na Polski przemysł farmaceutyczny. Co z tego wynika dla pacjenta i płatnika*, 2013; http://www.infozdrowie.org/attachments/warsztaty3011_01122012/pdf/1-m.pilkiewicz.pdf; dostęp: 20.05.2013.
 29. Bart T.N., *Parallel trade of pharmaceuticals: a review of legal, economic, and political aspects*, „Value in Health” 2008; 11, 5: 1000.
 30. Glynn D., *The effects of parallel trade on affordable access to medicines*, „Eurohealth” 2009; 15, 2: 2.
 31. Dzitko T., *Import równoległy leków z perspektywy importera równoległego*, Prezentacja 13.10.2005, Slajd 40; http://www.delfarma.pl/files/upload/PPT_Import%20r%C3%B3wnoleg%C5%82y%20lek%C3%B3w%20z%20perspektywy%20importera%20r%C3%B3wnoleg%C5%82ego.pdf; dostęp: 20.04.2009.
 32. MHRA, *Class 1 drug alert*; <http://www.mhra.gov.uk/NewsCentre/Pressreleases/CON2031277>; dostęp: 20.04.2009.
 33. Dzitko T., *Import równoległy leków z perspektywy importera równoległego*, Prezentacja 13.10.2005, Slajd 42; http://www.delfarma.pl/files/upload/PPT_Import%20r%C3%B3wnoleg%C5%82y%20lek%C3%B3w%20z%20perspektywy%20importera%20r%C3%B3wnoleg%C5%82ego.pdf; dostęp: 20.04.2009.

34. <http://www.gif.gov.pl/?aid=346>; dostęp: 22.05.2013.
35. Li C., Maskus K.E., *The impact of parallel imports on investment in cost-reducing research and development*, „Journal of International Economics” 2006, 68 (2): 443–455.
36. Schlaepfer A., *Innovation, Imitation and Parallel Trade in the Pharmaceutical Industry*, 2008; http://wwz.unibas.ch/fileadmin/wwz/redaktion/aei/deutsch/Forschung/Schlaepfer_0808.pdf; dostęp: 22.05.2013.
37. Szymanski S., Valletti T.M., *Parallel trade, price discrimination, investment and price caps*, 2005; http://cepr.eu/meets/wkcn/9/967/papers/szymanski_valletti.pdf; dostęp: 22.05.2013.
38. Guo S., Hu B., Zhong H., *Impact of parallel trade on pharmaceutical firm's profits: rise or fall?*, „The European Journal of Health Economics” 2013, 14 (2): 345–355.
39. Pilkiewicz M., *Obraz rynku farmaceutycznego w Polsce dziesięć miesięcy po wprowadzeniu ustawy refundacyjnej – wpływ jej zapisów na Polski przemysł farmaceutyczny. Co z tego wynika dla pacjenta i płatnika*, 2013: 15; http://www.infozdrowie.org/attachments/warsztaty3011_01122012/pdf/1-m.pilkiewicz.pdf; dostęp: 20.05.2013.
40. Nowosielska K., *Leki wyjeżdżają z kraju*, „Rzeczpospolita Prawo” 2012; <http://prawo.rp.pl/artukul/949100.html>; dostęp: 20.05.2013.
41. Rabanek T., *Raport na temat wpływu eksportu równoległego na rynek farmaceutyczny*, Prezentacja podczas I Forum Importu Równoległego, Warszawa, 22.05.2012.
42. Tyler L.S., Mark S.M., *Understanding drug and managing shortages*, The American Society of Health-System Pharmacists, Supported by Abbott, 2002: 3; <https://www.ashp.org/DocLibrary/Policy/DrugShortages/DShort-abbott-drug.aspx>; dostęp: 7.03.2010.
43. Pilkiewicz M., *Obraz rynku farmaceutycznego w Polsce dziesięć miesięcy po wprowadzeniu ustawy refundacyjnej – wpływ jej zapisów na Polski przemysł farmaceutyczny. Co z tego wynika dla pacjenta i płatnika*, 2013: 45; http://www.infozdrowie.org/attachments/warsztaty3011_01122012/pdf/1-m.pilkiewicz.pdf; dostęp: 20.05.2013.
44. *Nowe przepisy przyhamują eksport równoległy*, dostęp: 8.05.2013; <http://www.farmacjaija.pl/aktualnosci/przeglad-prasy/nowe-przepisy-przyhamuja-eksport-rownolegly.html>; dostęp: 20.05.2013.

Availability and quality of data on drug policy and management of access to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland

Tomasz Hermanowski¹, Sylwia I. Szafraniec-Buryło²,
Aleksandra N. Krancberg¹, Dominika Duleba¹,
Urszula Cegłowska¹

¹ Department of Pharmacoeconomics, Medical University of Warsaw, Poland

² Department – Centre for Monitoring and Analyses of Population Health Status and Health Care System, National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene, Warsaw, Poland

Correspondence to: Tomasz Hermanowski, Head of Department of Pharmacoeconomics, InterQuality Project Leader, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa; e-mail: tomasz.hermanowski@wum.edu.pl

Acknowledgements

We would like to offer our special thanks to the remainder of InterQuality Project's Work Package 3 Team, including Małgorzata Chmielewska, MSc, Marcin Czech, MD, PhD, Aleksandra Drozdowska, MSc, Marta Kowalczyk, MSc, Andrzej Szczypior, MSc and Zbigniew Tytko, MD for their help with the systematic review.

The article presents the results of the "InterQuality Project – International Research Project on Financing Quality in Healthcare" funded by the 7th Framework Programme (FP7) for Research and Technological Development of the European Union.

Grant Agreement No.: HEALTH-F3-2010-261369

Abstract

Objectives: To perform a systematic review, and to verify and define deficiencies in literature data on drug policy and management of access to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland as a source of information intended to be used by government authorities in the decision-making process.

Methods: A systematic review was conducted through database search of Medline, SCOPUS, Embase and Cochrane Library, supplemented by non-systematic review. The quality of the identified literature was critically appraised.

Results: Information necessary to develop a knowledge base was outline from 121 papers identified through database search. 0.83% of all publications were rated high in all of the assessed categories, i.e. were identified to represent high levels of consistency, coherence, strength and methodological quality.

Conclusions: In the policy decision-making process, concise recommendations based on validated data are more than needed. It is vital to rely on scientific evidence and avoid reports based on simple exchange of information or presenting single-source or unconfirmed data, including expert's opinion.

Key words: data availability, decision-making process, methodology assessment, quality

Słowa kluczowe: dostępność danych, jakość, ocena metodologii, proces decyzyjny

Introduction

The objective of this paper was to perform a systematic review, and to verify and define deficiencies in literature data on drug policy and access management to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland. Found publications should serve as a source of information intended to be used in the decision-making process by government authorities who should rely on scientific evidence and avoid reports based on simple exchange of information between government institutions as well as reports and publications, based on single or random/unconfirmed sources of information. According to conversations with a number of officials from the Polish Ministry of Health and own conclusions from the review of official reports [1–5], we arrived at the hypothesis that the proper methodology of systematic literature review and assessment of the quality of the identified papers and the obtained data is not so common as expected previously. As a result, this work is intended to investigate and outline the possible bias which could originate from using and relying on data sources other than those derived from proper scientific methodology for identifying literature data eligible to be included in official reports. Our hypothesis is mainly based on a common practice of insufficient or missing description of methodology defining the inclusion criteria for publications quoted such reports [1–5]. Despite the fact that systematic review involving quality assessment of the literature data has been widely recognized as methodological standard, it is still uncommon in institutional practice.

In order to estimate the extent to which data from poor-quality publications are in fact used, and the chance of finding high-quality article without employing the widely recognized methodology of systematic review and assessing literature data quality, we evaluated the quality of a large number of literature data addressing specific areas of drug policy and management of access to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland, on the assumption that otherwise some biased conclusions can be arrived at.

This work was part of International Research Project on Financing Quality in Healthcare – InterQuality, Work Package 3, whose objective is to validate pharmaceutical benefit financing (pricing and reimbursement) models used in:

1. Tax or social health insurance systems, relying mainly on official drug prices, government-regulated distribution mark-ups, and pharmaceutical care rewards.
2. Private or mixed health insurance systems, relying mainly on market forces and used in managed competition framework to set drug prices, manage distribution costs, and set pharmaceutical care incentives.

Methods

Work outline

Firstly, on the basis of our knowledge and multiple consultations with various experts, we prepared a list of issues and problematic questions to be answered during

the data research. Secondly, in order to assess availability of data and collect the intended set of information, we performed a standard systematic review and developed a bibliography list of all relevant full-text papers included in the review, extracting the most important data into pre-defined tables. On conclusion of the systematic review, it was concluded that some necessary information and data were still missing and therefore a “non-systematic review” was carried out to improve data availability and quality. The non-systematic review consisted of manual literature search, tracing the relevant references to selected full texts, and consulting experts in the areas of interest about other relevant papers they are familiar with. The collected information and data were extracted to the same pre-defined table used in the systematic review.

Finally, having collected all papers, the quality of various types of publications was assessed using three checklists which were considered relevant for the design of specific papers to avoid possible mistakes in the application of checklists. In addition to quality assessment of publication designs, the actual value of the publications was scrutinised and the assessment results were entered in the tables.

Figure 1 presents the workflow diagram.

Developing lists of issues and problematic questions

The first methodology used in the development of a list of relevant topics was the Focus Group Discussion (FGD) – the most popular qualitative technique demonstrated to be valuable in many scientific and commercial applications, where confrontation and mutual stimulation of respondents is expected to deepen understanding of the subject discussed. FGD advantage is that it not only accumulates participants’ expertise, but it also can produce synergy between them: common understanding of the subject is created as group members start to stimulate and to enlighten each other, sharing their experience. On the other hand, the commonly recognized disadvantage of FGD is the “group effect” attributed to the natural pressures towards conformity.

The second methodology was Delphi Panel Method – “a structured method of eliciting expert judgment that is particularly useful as a tool to achieve consensus of opinion when the decisive factors are subjective”. Delphi procedure involves a series of interrogations in which anonymous responses of group members are submitted to the group for comment until consensus is reached. The WP3 research team, being a group experienced in the healthcare sector and representing a range of environments and perspectives, acted as the expert panel and developed the list of relevant topics and questions based on the outcomes of FGDs and the Delphi panel. The list was validated by a group of experts from other partner countries at the InterQuality meeting in Catania on 25 May 2012. The list was the basis for inclusion of publications as part of the systematic review.

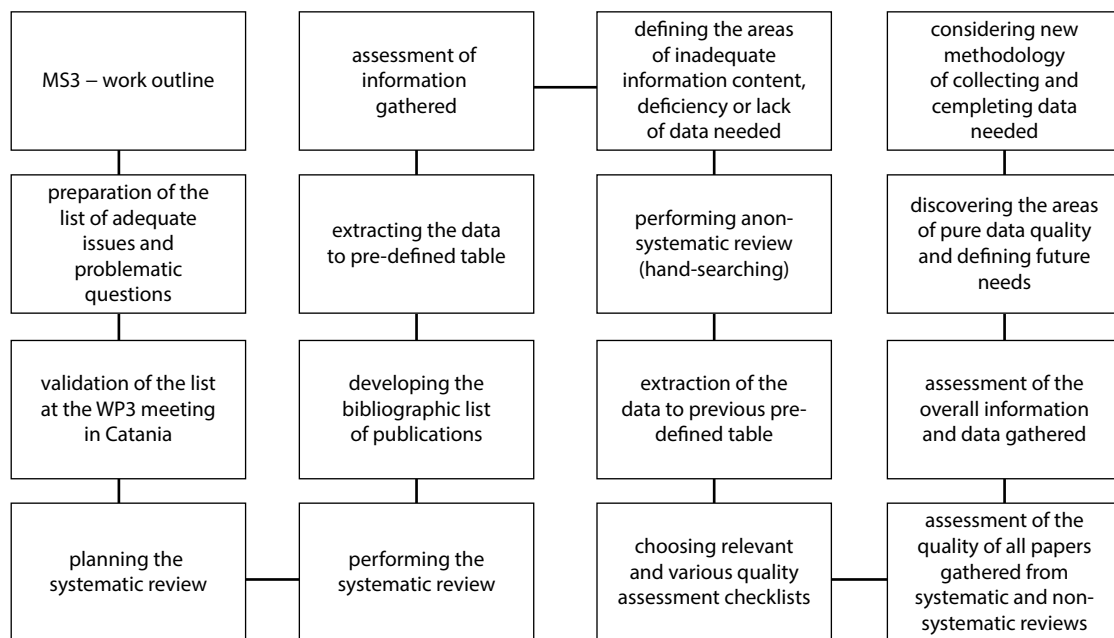


Figure 1. Work outline diagram.

Source: Own elaboration.

Methodology of systematic review

Systematic literature review was conducted through database search of Medline, SCOPUS, Embase and Cochrane Library. A search strategy (**Table I** and **II**) was established to identify the available literature data on topics defined during FGDs and the Delphi panel. A number of synonyms was identified for each phrase. “Wild cards” were employed to broaden the search, including different forms of key words. Key words were combined using the Boolean system. The review involved specific limitations attributed to the need to make room for economic studies.

The first step in selecting publications was the “title/abstract screening”. The review was performed by eight members of the WP3 team. Inclusion criteria were as follows:

1. Addressing one of the previously defined areas of interest (healthcare systems as a framework for drug policy, pricing and reimbursement, and co-payment).
2. Description of problems from the system-wide and multiple-issue point of view.

To account for the economic studies, the inclusion criteria by PICOTS (population, intervention, comparator, outcomes, time, setting) were implemented, save for some limitations:

- Population: any individuals or organizations receiving or providing the intervention/policy in the topic of our interest.
- Intervention: if relevant, initiatives to improve quality, equity, safety and efficiency of the intervention/policy in the topic of our interest.
- Comparator: if relevant, of available, alternative initiative to those listed in the Intervention.

- Outcome: outcomes of interest in the framework of InterQuality Project: quality, costs, efficiency and equity in the framework of process, structure and outcome.
- Time: review was limited to years 2002–2012.
- Settings: Intervention/policy in areas of our interest (healthcare systems as a framework for drug policy, pricing and reimbursement, and co-payment). RCTs were excluded.

On exclusion of irrelevant publications in the title/abstract screening, the full-text review was performed. Publications unavailable in full text in English or Polish were also excluded. Each publication was reviewed by two reviewers to check if all the inclusion criteria were met. Where any disputes over the inclusion arose, the final decision was based on consensus. If the consensus failed to be reached, the decision was made by the scientific coordinator of the review. Finally, complete bibliography lists of the identified full-text publications were prepared.

The most important data from the included papers were extracted into the predefined tables and short descriptions were entered into tables for identification. At this point, the areas of insufficient data, inadequate information content or deficiencies in any important data were identified for further research under the “non-systematic review”.

Methodology of manual search

An additional “hand-search” of literature was performed. References were traced of full texts identified in the systematic review and included in the bibliography

No	Query
#1	generic OR nonproprietary OR "Drugs, Generic"[Mesh]
#2	statins OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR simvastatin OR rosuvastatin OR atorvastatin
#3	prescription OR substitution OR switching OR replacing OR "Drug Substitution"[Mesh] OR "preferred drug"
#4	#1 AND #2 AND #3
#5	innovative OR innovation
#6	medicine OR drug OR pharmac*
#7	#5 AND #6
#8	"new entity" OR "new drug"
#9	#7 OR #8
#10	"e-prescribing" OR „electronic prescribing" OR "e-prescription" OR "electronic prescription" OR "electronic medical record" OR "computerized medical record" OR "electronic health record" OR "computerized health record" OR "electronic drug monitoring" OR "computerized drug monitoring" OR "online adjudication" OR "pharmacy claims" OR "DUR" OR "drug utilization review" OR "PBM" OR "pharmacy benefit management"
#11	transparency OR access OR accessibility OR affordability
#12	#6 AND #11
#13	"personalised medicine" OR "personalized medicine" OR "targeted therapy"
#14	#4 OR #9 OR #10 OR #12 OR #13
#15	"market share" OR price OR incentives OR "patient satisfaction" OR cost OR spendings OR (financing AND (model OR system)) OR (principal AND agent) OR agent OR distribution OR competitiveness OR formulary OR trend OR "cost driver" OR "patient satisfaction" OR reimbursement
#16	Poland OR "United Kingdom" OR "UK" OR Germany OR Italy OR Denmark OR "United States" OR "US"
#17	#14 AND #15 AND #16
#18	randomised OR randomized OR "double-blind" OR "cross-over" OR crossover
#19	#17 NOT #18

Table I. Search strategy for PubMed.

Source: Own elaboration.

Collection	Search Strategy for SCOPUS
Copayment	(((TITLE-ABS-KEY-AUTH(coinsurance))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(copayment))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(deductible))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(consumerdirectedhealthplan))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(healthsavingsaccount))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(costsharing))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(referencepricing))))AND(((TITLE-ABS-KEY-AUTH(pharmaceutical*))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(medicine*))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(drug*)))AND(((TITLE-ABS-KEY-AUTH(access))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(quality))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(equity))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(efficiency))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(healthoutcome))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(effectiveness))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(utilization))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(expenditure))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(spending))OR(TITLE-ABS-KEY-AUTH(payment*)))AND(LIMIT-TO(SUBJAREA,"MEDI")ORLIMIT-TO(SUBJAREA,"HEAL")ORLIMIT-TO(SUBJAREA,"ECON"))AND(LIMIT-TO(LANGUAGE,"English"))
Distribution	(drug* OR medicine* OR generic OR pharmac*) AND (distribution OR deliver* OR delivery OR sale) AND (wholesale* OR intermediating distributors OR chemists OR drugstore OR pharmacy OR Pharmaceutical compan* OR producer* OR manufacturer*) AND ((margin* OR mark-up*) OR (discount* OR bonus* OR rebat* OR subsid* OR fee* OR marketing service*) OR (price* OR net selling OR net purchase OR retail OR wholesale) OR (direct OR indirect) OR (incentives) OR (PBM OR pharmacy benefit management) OR (annual amount of sale OR earnings OR profits OR benefits OR market share) OR (online market) OR (availability OR equity OR access OR accessibility OR affordability) OR (parallel import) OR (law OR regulations) OR (adherence OR compliance) OR (financing AND model* OR system* OR scheme*))

Table II. Search strategy for SCOPUS.

Source: Own elaboration.

list of publications addressing the applicable areas of interests. Papers found to be particularly appropriate were analyzed and the authors of these papers were tracked to include additional relevant papers, if any. Other essential papers known to experts were also included. The manual

search was performed by individuals responsible for the respective area of interest.

The identified papers were added to the bibliography; the most important data were extracted to pre-defined tables and short descriptions were added.

Next, as in the previous step, all information collected so far was assessed from the factual point of view. If any particular area of interest was considered to be covered by insufficient or inadequate data, it was qualified for further research, as was the case in the systematic review.

Methodology of quality assessment

The next step was the quality assessment of the identified publications and adjustment of robustness of extracted data to the quality of source publications.

A bibliography list was compiled from both reviews. Publications included therein represented a broad spectrum of research design. It also included papers without any specific design which nevertheless contained some useful information. The area of research – covering the overall healthcare systems – made the quality assessment particularly difficult as it included descriptions of many types and outcomes of possible and existing interventions which have never been appropriately and comprehensively identified, described and categorized in the literature.

According to expert opinion, we chose to assess the quality of the actual contents of the identified publications (with economic papers prevailing) on the basis of methodology described by West et al. [6]. This tool appeared to be appropriate for the critical appraisal of the contents of all identified literature, including health economics literature data, and all included publications were assessed accordingly.

The critical appraisal of all collected publications was based on three aspects found by West et al. consistency, coherence and strength.

- Consistency – the extent to which diverse approaches, such as different study designs or populations, for studying a relationship or link between a factor and an outcome will yield similar conclusions.
- Coherence – whether the cause-and-effect conclusions conflict with what is known of the reality.
- Strength – the size of estimated effect.

Each of these categories was graded as high, moderate or low.

The above mentioned methodology proved to be insufficient as it did not include any assessment options of design-specific sources of bias, selected outcomes or selected method of obtaining outcomes (such as statistics, etc.). As there is no ready-to-use tool to critically appraise all types of publications, and in order to avoid the bias of inappropriate use of a tool designed to assess quality of one type of research to the other, composite criteria were selected for the quality assessment.

The identified publications were classified into three main categories:

1. Systematic reviews and meta-analyses.
2. Trials and studies which could be described as observational studies in terms of their design, provided they were not in a whole health care system setting.
3. Literature polemics, descriptions of healthcare systems and results of conducted non-systematic literature reviews.

We chose to use a tool created for the assessment of methodological quality of systematic reviews – com-

bined PRISMA and MOOSE checklists developed by Liberati et al. [7] and Stroup et al. [8, 9] for category 1 of the identified publications (systematic reviews and meta-analyses). To make it similar to the other three categories (consistency, coherence and strength described by West et al. [6]) of already performed assessment, we chose three-level evaluation as well, and we reported the results broken down into quality levels: low, medium and high. Classification was made by competent experts and was susceptible to bias as it was subjective because PRISMA and MOOSE checklists do not summarize into a numeric score. For category 2 of the identified publications, the STROBE checklist (Vandenbroucke et al. [10]) (<http://www.strobe-statement.org>) was chosen and the results were also reported as low, medium and high quality. Likewise, the STROBE checklist did not provide any summary score and the classification made by competent experts was therefore subjective.

The quality was not possible to be critically appraised in all identified papers. The methodology of category 3 publications in our categorization list was highly individual and therefore it was not possible to assess its quality.

All categories were assessed by two reviewers independently, who were responsible for each relevant area of interest as the expert's knowledge of literature on a particular topic was an essential component of the assessment. The results of this evaluation were listed into the quality assessment table (Table IV).

The results of systematic and non-systematic review

The final date of performing the review was 28th October 2012, which is considered the cut-off date.

As previously assumed, the identified publications were reviewed and divided to collect separate sets of data relevant to the defined areas of interest. The systematic review produced the total number of 14 723 hits. On screening the titles or abstracts from the databases, 14 489 publications were excluded from the analysis. The remaining 234 abstracts were included into the full-text analysis. Finally, 145 full-text articles were excluded and 89 full-text publications were included in the bibliography collection.

32 full-text publications and articles identified in the non-systematic review were added to the bibliography collection.

To sum up, the two types of reviews identified 89 and 32 full-text publications from systematic and non-systematic reviews, respectively, and the total number of 121 texts was finally included in the analysis [1–5], [11–124]. A complete bibliographic list of full-text publications was prepared. The results of the overall literature review are presented in **Figure 2**.

The results of the literature review broken down into specific areas of interests/collections are listed in **Table III**.

In accordance with the search strategy, out of 14 723 abstracts found in Medline, Embase, Cochrane Library and SCOPUS, the number of included abstracts (listed in brackets) for the relevant collections were as follows: Access and Copayment (196), Health Systems (38).

Collection	Number of included abstracts (Systematic Review)	Number of included full texts (Systematic Review)	Number of included full texts Reference/other sources (Manual search)	Final number of included full texts
Access & Co-payment	196	72	5	77
Health Systems	38	17	27	44
Summary	234	89	32	121

Table III. *The results of the review.*

Source: Own elaboration.

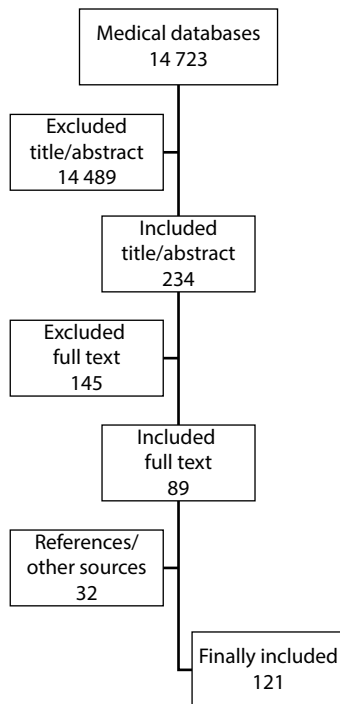


Figure 2. *Results of literature review.*

Source: Own elaboration.

Once full texts were reviewed, the number of included articles and publications decreased to: Access and Copayment (72), Health Systems (17).

The non-systematic review revealed a number of relevant publications which the systematic review did not find. Thanks to the non-systematic review the number of added publications was as follows: Access and Copayment (5), Health Systems (27).

Both types of reviews produced the following number of publications: Access and Copayment (77) [1, 3, 5, 11–84], Health Systems (44) [1–4, 85–124].

The results of quality assessment of the identified publications (4-dimensional analysis – consistency, coherence, strength assessment and quality, if appropriate)

The overall number of publications qualified for further analyses was 121; all have been assessed for quality.

All collected publications were assessed in terms of three parameters (consistency, coherence and strength). 25.62% of publications [1, 3, 5, 14, 15, 17, 18, 25, 29, 30, 32–34, 37, 38, 40, 46, 50, 55, 56, 59, 67, 68, 71–73, 75, 77, 78] represented high levels of consistency. 30.58% of publications represented high levels of coherence [1, 3, 5, 14, 15, 17, 18, 21, 23–25, 27, 29, 30, 32, 33, 37, 38, 40, 44, 46, 50, 55, 56, 59, 63, 67, 68, 71, 73, 75, 77, 78], whereas 15.70% of publications revealed high levels of strength [1, 3, 5, 14, 21, 25, 44, 46, 50, 55, 64, 69, 70, 98, 104, 105, 114, 122].

51 of all included publications (42.15%) were classified as meta-analyses, literature reviews and studies and were to be assessed in accordance with the appropriate checklist (PRISMA, MOOSE or STROBE). As a result, 33.33% of publications represented high levels of quality [18, 25, 30, 33, 37, 41, 42, 44, 52, 56, 63, 68, 72, 73, 77, 83, 84]. 47.06% and 19.61% of publications represented medium and low quality levels, respectively. Only 0.83% of publications were graded high in all four parameters (four-dimensional evaluation: consistency, coherence, strength, and quality) [25]. The results of the quality assessment are presented in **Table IV**.

Discussion

Only 0.83% of the identified publications addressing the analyzed areas of drug policy and access management to reimbursed medicinal products in the United Kingdom, Denmark, Germany, Italy and Poland were found to represented high levels of quality in the four-dimensional evaluation. This is the reason why random assortment of scientific literature may involve a high probability of identifying and using publications of poor quality or containing data which do not reflect the reality. It should be underlined that, under scientific circumstances, an accurate and reliable picture of reality can be only produced from data presented in all a variety of different publications instead of a single source of information. The methodology of using two reviewers combined with quality assessment of the identified publications allows to select articles presenting high quality data. In the light of the results presented in this paper, a scientific approach to the literature selection should be recommended whenever possible. Moreover, from the point of view of the public officials, it is important to attempt to improve the publication assortment by relying on widely acknowledged

Collection	Consistency			Coherence			Strength			Quality			Used checklist		No of publications
	L	M	H	L	M	H	L	M	H	L	M	H	A	N/A	
Access and Co-payment	0	47	30	1	40	36	1	63	13	9	16	17	42	35	77
Health Systems	3	40	1	2	41	1	10	28	6	1	8	0	9	35	44
Summary	3	87	31	3	81	37	11	91	19	10	24	17	51	70	121

Legend: L – low, M – medium, H – high, A – applicable (one of the checklists used: PRISMA, MOOSE or STROBE), N/A – not applicable

Table IV. The quality assessment results – summary.
Source: Own elaboration.

rules of data selection and quality assessment. Additionally, it is highly important to spend sufficient amount of time on the review process in order to properly conduct the systematic literature review and to avoid mistakes that could result in a scientific bias.

The assessment of literature review presented in this paper involves specific limitations. It covered papers identified with the use of the adopted strategy instead of data derived from governmental reports. Although it was attempted to cover a broad spectrum of possible areas of interest, we were able to target a slightly different literature than the one used by the authors of such reports. Our own search strategy was used because none of such strategies was revealed in any of the reports in question. It is also possible that the authors of the reports could have been familiar with particular sources of information and deliberately did not search for them while preparing the reports. Therefore, it cannot be ruled out that the actual percentage of high-quality sources and data is different from the one identified in this paper. However, bias is likely to be produced by relying solely on sources known to the authors, with no account taken of their quality, or without updating and screening for new information.

The methodology of quality assessment of economic publications developed by West et al. [6] did not include any assessment of design-specific bias. As there is no tool appropriate to critically appraise all types of publications, we chose to add one more category to the quality assessment of identified publications. After grouping papers according to their design, we chose widely accepted, but not summarizing into a numeric scores checklists (PRISMA, MOOSE and STROBE) for the quality assessment of each group of found publications. The potential limitation of this assessment was that outcome was subjective and susceptible to bias.

As we mentioned before, the quality was not possible to be critically appraised in all identified papers. There also have been papers without any specific design, but containing some information useful for our objectives and considered important as being unique source of specific detailed information. We did not assess at all the quality of their design and that was the next possible limitation of our work.

Conclusions

A large number of publications strictly addressing the defined areas of interest were identified and included in this analysis of availability and quality of data. 42.15% of them, to a large part consisting of studies, meta-analyses and reviews, were identified as relevant in terms of quality assessment. 33.33%, 47.06% and 19.61% of the identified publications were classified as high-, medium- and low-quality publications, respectively. Moreover, data on some areas of interest were found to be scarce or missing. There were no comparable analyses found and no relevant reliable data available. To improve the quality and reliability of information available to decision makers, multiple sources should be used, identified by means of the broadly accepted methodology of searching for papers in all available databases and assessing the quality of the identified materials by the best and the most accepted methods, at least to the extent possible.

Conflict of interests

None was declared.

References

- Olejaz M., Juul Nielsen A., Rudkjøbing A., Okkels Birk H., Krasnik A., Hernández-Quevedo C., *Denmark: Health system review*, "Health Systems in Transition" 2012; 14, 2: 1–192.
- Busse R., Riesberg A., *Health care systems in transition: Germany*, Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2004; 6, 9: 1–234.
- Boyle S., *United Kingdom (England): Health system review*, "Health Systems in Transition" 2011; 13, 1: 1–486.
- Lo Scalzo A., Donatini A., Orzella L., Cicchetti A., Profili S., Maresso A., *Italy: Health system review*, "Health Systems in Transition" 2009; 11, 6: 1–216.
- Sagan A., Panteli D., Borkowski W., Dmowski M., Domański F., Czyżewski M., Goryński P., Karpacka D., Kiersztyn E., Kowalska I., Księżak M., Kuszewski K., Leśniewska A., Lipska I., Maciąg R., Madowicz J., Mądra A., Marek M., Mokrzycka A., Poznański D., Sobczak A.,

- Sowada C., Świderek M., Terka A., Trzeciak P., Wiktorzak K., Włodarczyk C., Wojtyński B., Wrześniewska-Wal I., Zelwianańska D., Busse R., *Poland: Health system review*, "Health Systems in Transition" 2011; 13, 8: 1–193.
6. West S., King V., Carey T.S., Lohr K.N., McKoy N., Sutton S.F., Lux L., *Systems to Rate the Strength Of Scientific Evidence*, "Evidence Report/Technology Assessment", North Carolina 2002, March, Number 47, AHRQ Publication No. 02-E016.
 7. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*, "BMJ" 2009; 339: b2700, <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2700>; dostęp: 12.05.2013.
 8. Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C. et al., *Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*, "JAMA" 2000; 283, 15: 2008–2012.
 9. *MOOSE checklist*, Modified from Stroup D.F., Berlin J.A., Morton S.C., Olkin I., Williamson G.D., Rennie D. et al., *Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group*. "JAMA" 2000; 283: 2008–2012.
 10. Vandembroucke J.P. et al., *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE), Explanation and Elaboration*, "Epidemiology" 2007; 18, 6: 805–835.
 11. Adamski J. et al., *Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers*, "BMC Health Services Research" 2010; 10: 153.
 12. Altenstetter Ch., *EU and member state medical devices regulation*, "International Journal of Technology Assessment in Health Care" 2003; 19, 1, 228–248.
 13. Antos J.R., *Ensuring Access to Affordable Drug Coverage in Medicare*, "Health Care Financing Review" 2005/2006; 27, 2: 103–112.
 14. Cohen J. et al., *Patient access to pharmaceuticals: an international comparison*, "Eur. J. Health Econ." 2007; 8: 253–266.
 15. Domenighetti G. et al., *Ability to pay and equity in access to Italian and British National Health Services*, "European Journal of Public Health" 2010; 20, 5: 500–503.
 16. Kennedy J. et al., *Drug Affordability and Prescription Noncompliance in the United States: 1997–2002*, "Clin. Ther." 2004; 26(4): 607–614.
 17. Krobot K.J. et al., *The Disparity in Access to New Medication by Type of Health Insurance Lessons From Germany*, "Medical Care" 2004; 42, 5.
 18. Lasser K.E. et al., *Access to Care, Health Status, and Health Disparities in the United States and Canada: Results of a Cross National Population-Based Survey*, "American Journal of Public Health" 2006; 96, 7.
 19. Lee P.P. et al., *Access to Care, Eye Care Provider Workforce Considerations in 2020*, "Socioeconomic and health services" 2007; 15: 406–410.
 20. Lee P.P. et al., *Access to Eye Care Response of the American Academy of Ophthalmology and Its Members to Societal Needs Now and in the Future*, "Socioeconomic and health services" 2007; 15: 403–405.
 21. Lluich M., Kanavos P., *Impact of regulation of Community Pharmacies on efficiency, access and equity. Evidence from the UK and Spain*, "Health Policy" 2010; 95: 245–254.
 22. Lopert R., Rosenbaum S., *What Is Fair? Choice, Fairness, and Transparency in Access to Prescription Medicines in the United States and Australia*, "Global Health Law, Ethics, and Policy" 2007; 35(4): 643–656.
 23. Lurie N., Dubowitz T., *Health Disparities and Access to Health*, "JAMA" 2007; 297, 10: 1118–1121.
 24. Mackenbach J.P., Bakker M.J., *Tackling socioeconomic inequalities in health: analysis of European experiences*, "Lancet" 2003; 362: 1409–1414.
 25. Morris S. et al., *Inequity and inequality in the use of health care in England: an empirical investigation*, "Social Science & Medicine" 2005; 60: 1251–1266.
 26. Motl S. et al., *Programs established by FDA to expedite patient access to medications*, "Am. J. Health-Syst. Pharm." 2003; 60: 339–345.
 27. Orlewska E. et al., *Access to biologic treatment for rheumatoid arthritis in Central and Eastern European (CEE) countries*, "Med. Sci. Monit." 2011; 17 (4): SR1–13.
 28. Pfefferle S.G., *Pediatrician Perspectives on Children's Access to Mental Health Services: Consequences and Potential Solutions*, "Adm. Policy Ment. Health" 2007; 34: 425–434.
 29. Reschovsky, Felland L.E., *Access to Prescription Drugs for Medicare Beneficiaries*, Center for Studying Health System Change, Washington 2009.
 30. Shi L. et al., *Access to Medical Care, Dental Care, and Prescription Drugs: The Roles of Race/Ethnicity, Health Insurance, and Income*, "Southern Medical Journal" 2010; 103, 6: 509–516.
 31. Simon F., *Market Access For Biopharmaceuticals: New Challenges*, "Health Affairs" 2006; 25, 5: 1363–1370
 32. Szczepura A., *Access to health care for ethnic minority populations*, "Postgrad. Med. J." 2005; 81: 141–147.
 33. Urmie J.M., *Effect of Medicare Part D and Insurance Type on Medicare Beneficiary Access to Prescription Medication and use of Prescription Cost-saving Measures*, "J. Am. Pharm. Assoc." (2003) 2011; 51(1): 72–81.
 34. Wilson A., Cohen J., *Patient Access to New Cancer Drugs in the United States and Australia*, "Value in Health" 2011; 14: 944–952.
 35. Wyke S. et al., *Should general practitioners purchase health care for their patients? The total purchasing experiment in Britain*, "Health Policy" 2003; 65: 243–259.
 36. Walker S. et al., *Coverage with Evidence Development, Only in Research, Risk Sharing, or Patient Access Scheme? A Framework for Coverage Decisions*, "Value in Health" 2012; 15: 570–579.
 37. Sabik L., *The Effect of Community Uninsurance Rates on Access to Health Care*, "Health Services Research" 2012; 47, 3, Part I: 897–918.
 38. Derose K.P. et al., *Understanding disparities in health care access-and reducing them-through a focus on public health*, "Health Aff." 2011; 30 (10): 1844–1851.

39. Geyman J. et al., *Cost-Sharing under Consumer-Driven Health Care Will Not Reform U.S. Health Care*, "J. Law Med. Ethics" 2012; 40(3): 574–581.
40. Moreno-Serra R., *Does progress towards universal health coverage improve population health?*, "Lancet" 2012; 380 (9845): 917–923.
41. Aaserud et al., *Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies (Review)*, "The Cochrane Library" 2009; 3.
42. Austvoll-Dahlgren et al., *Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use (Review)*, "The Cochrane Library" 2008; 1.
43. Dewa C.S., *Fixed and flexible formularies as cost-control mechanisms*, "Expert Review Pharmacoeconomics Outcomes Research" 2003; 3 (3): 303–315.
44. Eaddy et al., *How Patient Cost-Sharing Trends Affect Adherence and Outcomes, A literature Review*, "P&T: A Peer-Reviewed Journal For Formulary Management" 2012; 37 (1): 45–55.
45. Encinosa W.E., *Value-Based Insurance Design in Medicare*, "Applied Health Economics and Health Policy" 2009; 7 (3): 149–154.
46. Folino-Gallo et al., *Pricing and reimbursement of pharmaceuticals in Italy*, "European Journal of Health Economics" 2008; 9: 305–310.
47. Gibson et al., *The Effects of Prescription Drug Cost Sharing: A Review of the Evidence*, "The American Journal of Managed Care" 2005; 11: 730–740.
48. Greiner W., von der Schulenburg, *HTA in Germany: very special and specific*, "Eur. J. Health Econ." 2010; 11: 13.
49. Herr et al., *Pharmaceutical Prices under Regulation: Tiered Co-payments and Reference Pricing in Germany*, Düsseldorf Institute for Competition Economics, Düsseldorf, April 2012.
50. Łanda et al., *Pricing, Prices of reimbursed drugs, negotiations and risk sharing*, Central and Eastern Society of Technology Assessment in Health Care, Kraków–Warszawa 2009.
51. Møller Pedersen K., *Pricing and reimbursement of drugs in Denmark*, "European Journal of Health Economics" 2003; 4(1): 60–65.
52. Morgan et al., *Comparison of tiered formularies and reference pricing policies: a systematic review*, "Open Medicine" 2009; 3(3): 131–139.
53. Mossialos et al., *An overview of pharmaceutical policy in four countries: France, Germany, the Netherlands and the United Kingdom*, "Int. J. Health Plann. Mgmt" 2005; 20: 291–306.
54. Olson B.M., *Approaches to Pharmacy Benefit Management and the Impact of Consumer Cost Sharing*, "Clinical Therapeutics" 2003; 25(1): 250–272.
55. Paris V., Docteur E., *Pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Germany*, OECD Health Working Paper No. 39, October 2008, OECD, Paris 2008.
56. Polinski et al., *Medicare Part D's Effect on the Under- and Overuse of Medications: A systematic Review*, "Journal of American Geriatrics Society" 2011; 59: 1922–1933.
57. The Danish Association of the Pharmaceutical Industry, *Pricing and Reimbursement in Denmark, 2007*, <http://whocc.goeg.at/Publications/CountryReports>; accessed: 10.05.2013.
58. Vogler et al., *Comparing pharmaceutical pricing and reimbursement policies in Croatia to the European Union Member States*, "Croatian Medical Journal" 2011; 52(2): 183–197.
59. Gemmill M.C., *What impact do prescription drugs charges have on efficiency and equity? Evidence from high-income country*, "International Journal for Equity in Health" 2008; 7: 12.
60. Choudhry N.K., *Assessing the evidence for value-based insurance design*, "Health Affairs" 2010; 29, 11.
61. Chernaw M.E., *Evidence that value-based insurance can be effective*, "Health Affairs" 2010; 29, 3.
62. Fairman K.A. Curtiss F.R., *How do seniors respond to 100% cost-sharing for prescription drugs? Quality of the Evidence Underlying Opinions about Medicare Part D Coverage Gap*, "J. Manag. Care Pharm." 2011; 17(5): 382–392.
63. Hsu J. et al., *Unintended Consequences of Caps on Medicare Drug Benefits*, "N. Engl. J. Med." 2006; 354: 2349–2359.
64. Vogler S. et al., *Discounts and rebates granted to public payers for medicines in European countries*, "Southern Med. Review" 2012; 5, 1: 38–46.
65. Fairman K., *VBID, the PPACA, and FREE Medications: Did Politics Trump the Evidence About Cost Sharing?*, "JMCP" 2012; 18, 2.
66. Drummond M. et al., *Is it time to reconsider the role of patient co-payments for pharmaceuticals in Europe?*, "Eur. J. Health Econ." 2012; 13: 1–5.
67. Jaroslowski Sz. et al., *Market access agreements for pharmaceuticals in Europe: diversity of approaches and underlying concepts*, "BMC Health Services Research" 2011; 11: 259.
68. Costa J.F. et al., *Does cost sharing really reduce inappropriate prescriptions among the elderly?*, "Health Policy" 2011; 101: 195–208.
69. Sorenson C., *Use of Comparative Effectiveness Research in Drug Coverage and Pricing Decisions: A Six-Country Comparison*, 14. Issue brief, 2010; 91: 1–14.
70. Thomson S. et al., *Primary Care and Prescription Drugs: Coverage, Cost-Sharing, and Financial Protection in Six European Countries*, 19. Issue brief, 2010; 82: 1–14.
71. Rice T. et al., *The impact of cost-sharing on appropriate utilization and health status: A review of the literature on seniors*, "Medical Care Research and Review" 2004; 61, 4: 415–452.
72. Nair K.V. et al., *Impact of three-tier pharmacy benefit structures on consumer attitudes, pharmacy, medical utilization and costs: A critical review*, "Disease Management and Health Outcomes" 2004; 12, 2: 81–92.
73. Lexchin J. et al., *Effects of prescription drug user fees on drug and health services use and on health status in vulnerable populations: A systematic review of the evidence*, "International Journal of Health Services" 2004; 34 (1): 101–122.
74. Fendrick M.A., *A benefit-based copay for prescription drugs: Patient contribution based on total benefits, not drug acquisition cost*, "American Journal of Managed Care" 2001; 7 (9): 861–867.

75. Fendrick M.A., *A commentary on the potential of Value-Based Insurance Design (VBID) to contain costs and preserve quality*, "Journal of Managed Care Pharmacy" 2008; 14 (supl. 6): S11–S15.
76. Parente S.T. et al., *Evolution and early evidence of the impact of consumer-driven health plans: From e-commerce venture to health savings accounts*, "Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research" 2008; 8 (4): 343–348.
77. Lo Sasso A.T. et al., *Health savings accounts and health care spending*, "Health Services Research" 2010; 45 (4): 1041–1060.
78. Greenapple R., *Emerging trends in cancer care: Health plans' and pharmacy benefit managers' perspectives on changing care models*, "American Health and Drug Benefits" 2012; 5, 4.
79. Fronstin P., *Health savings accounts and health reimbursement arrangements: assets, account balances, and rollovers, 2006–2010*, EBRI issue brief, Issue 353, January 2011: 1–27.
80. Charlton M.E. et al., *Effects of health savings account-eligible plans on utilization and expenditures*, "American Journal of Managed Care" 2011; 17(1): 79–86.
81. Buntin M.B. et al., *Healthcare spending and preventive care in high-deductible and consumer-directed health plans*, "American Journal of Managed Care" 2011; 17 (3): 222–230.
82. Brennan T. et al., *Value-based insurance design and the next generation of consumer-driven health care*, "Health Affairs" 2007; 26 (2): w204–w207.
83. Borah B.J. et al., *Assessing the impact of high deductible health plans on health-care utilization and cost: A changes-in-changes approach*, "Health Economics" 2011; 20(9): 1025–1042.
84. Parente S.T. et al., *Effects of a consumer driven health plan on pharmaceutical spending and utilization*, "Health Services Research" 2008; 43 (5 P1): 1542–1556.
85. Ali O., Mantrala M., *Pharma rebates, pharmacy benefit managers and employer outcomes*, "Health Care Manag. Sci.", 2010, 13: 281–293
86. Bassi L., Bertele V., Garattini S., *European regulatory policies on medicines and public health needs*, "European Journal Of Public Health" 2003; 13: 246–251.
87. Dorn S., *United States Health Care Reform in 2009: A Primer for Gastroenterologists*, "Clinical Gastroenterology and Hepatology" 2009; 7, 11: 1168–1173.
88. Fiscella K., *Health Care Reform and Equity: Promise, Pitfalls, and Prescriptions*, "Annals Of Family Medicine" January/February 2011; 9(1).
89. Fox P., *Prescription Drug Benefits: Cost Management Issues for Medicare*, "Health Care Financing Review" 2003; 25(2): 7–21.
90. Golec J., Vernon J., *Financial Effects of Pharmaceutical Price Regulation on R&D Spending by EU versus US Firms*, "Pharmacoeconomics" 2010; 28 (8): 615–628.
91. Kanavos P., Reinhardt U., *Reference Pricing For Drugs: Is It Compatible With U.S. Health Care?*, "Health Affairs" 2003; 22, 3: 16–30.
92. Kemp A., Preen D., Glover J., Semmens J., Ed D., Roughead E., *How much do we spend on prescription medicines? Out-of-pocket costs for patients in Australia and other OECD countries*, "Australian Health Review" 2011; 35: 341–349.
93. Mackintosh M., Chaudhuri S., Mujinja P., *Can NGOs regulate medicines markets? Social enterprise in wholesaling, and access to essential medicines*, "Globalization and Health" 2011; 7: 4, <http://www.globalizationandhealth.com/content/17/1/4>; accessed: 26.05.2013.
94. McDonald R., Roland M., *Pay for Performance in Primary Care in England and California: Comparison of Unintended Consequences*, "Ann. Fam. Med." 2009; 7(2): 121–127.
95. Morel Ch., McGuire A., Mossialos E., *The Level Of Income Appears To Have No Consistent Bearing On Pharmaceutical Prices Across Countries*, "Health Affairs" 2011; 30, 8: 1515–1552.
96. Robone S., Rice N., Smith P., *Health Systems' Responsiveness and Its Characteristics: A Cross-Country Comparative Analysis*, "HSR: Health Services Research" 2011; 46: 6, Part II.
97. Sampat B., Drummond M., *Another Special Relationship? Interactions between Health Technology Policies and Health Care Systems in the United States and the United Kingdom*, "Journal of Health Politics, Policy and Law" 2011; 36(I).
98. Tomar S., DMD, Cohen L., *Attributes of an ideal oral health care system*, "Journal of Public Health Dentistry" 2010; 70: S6–S14.
99. Wagner J., McCarthy E., *International differences in drug prices*, "Annu. Rev. Public Health" 2004; 25: 475–495.
100. Weaver L., *Can the United States Learn from Other Countries?*, <http://www.minnesotamedicine.com/Health-CareReformDiscussions/CommentaryApril2010.aspx>; accessed: 15.05.2013.
101. Baeza C., Packard T., *Beyond Survival: Protecting Households Against the Impoverishing Effects of Health Shocks*, World Bank, Stanford University Press, Washington 2006.
102. Bennett S., Quick J.D., Velasquez G., *Public-private roles in the pharmaceutical sector – implications for equitable access and rational drug use*, WHO, Geneva 1997.
103. CBI Market Survey, *The Pharmaceutical Products Market in Denmark, 2010*, <http://www.cbi.eu/marketinfo>; accessed: 10.05.2013.
104. Department of Health, *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2009*, http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/documents/digitalasset/dh_098498.pdf; accessed: 15.05.2013.
105. Ecorys Research and consulting, *Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals Volume II: Markets, Innovation & Regulation*, Rotterdam 2009.
106. Habl C., Vogler S., Leopold C., Schmickl B., Fröschl B., *Reference price systems in Europe. Analysis and prerequisites for an implementation in Austria [in German]*. Vienna: ÖBIG Forschungs-und PlanungsgesellschaftmbH; 2008.
107. Institute of Medicine, *Insuring America's health: principles and recommendations*. National Academies Press, Washington, DC 2004.
108. Institute of Medicine, *Public policy options for better dental health: report of a study*. National Academy Press, Washington, DC 1980.
109. Institute of Medicine, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*, National Academies Press, Washington, DC 2001.

110. Janiszewski R., Bondary K., *Pharmaceutical pricing and reimbursement information (PPRI) profile Poland*. PPRI/Austrian Health Institute, Vienna 2007.
111. Koenig P., MacGarvie M., *Regulatory policy and the location of bio-pharmaceutical foreign direct investment in Europe*, "J. Health Econ." 2011; 30(5): 950–965; doi:10.1016/j.jhealeco.2011.07.005. Epub 2011 Jul 30.
112. Law of 27 August 2004 on health care services financed from public funds (Official Journal 04.210.2135 with later amendments).
113. Morgan S., Kennedy J., Boothe K., McMahon M., *Toward an Understanding of High Performance Pharmaceutical Policy Systems: A "Triple-A" Framework and Example Analysis*, "The Open Health Services and Policy Journal" 2009; 2: 1–9.
114. OECD (2011), *Health at a Glance 2011: OECD Indicators*, OECD Publishing. http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2011-en; accessed: 15.05.2013.
115. OECD. *Generic Pharmaceuticals 2009*. DAF/COMP(2009)39. 5 October 2010, www.oecd.org/daf/competition/abuse/46138891.pdf; accessed: 12.05.2013.
116. Ognyanova D. et al., *Pharmaceutical reform 2010 in Germany*, "Eurohealth" 2011; 17(1): 11–13.
117. Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen (ÖBIG). *Surveying, Assessing and Analysing the Pharmaceutical Sector in the 25 EU Member States*. European Communities, Luxembourg, July 2006.
118. Permanand G., Altenstetter C., *The politics of pharmaceuticals in the European Union*, w: Mossialos E., Mrazek M., Walley T. (red.), *Regulating pharmaceuticals in Europe: striving for efficiency, equity and quality*, Open University Press, Maidenhead 2004.
119. Roemer M.I., *National Health Systems of the World*, Oxford: Oxford University Press 1993; 2.
120. Simoens S., De Coster S., *Sustaining generic medicines markets in Europe*, "Journal of Generic Medicines" 2006; 3: 257–268.
121. Squires D., *The U.S. Health System in Perspective: A Comparison of Twelve Industrialized Nations*, "Issues Brief (Commonw. Fund.)" 2011; 16: 1–14.
122. *The Act on Reimbursement of Medicines, Food for Particular Nutritional Uses and Medical Devices*, Dziennik Urzędowy Ministerstwa Zdrowia, Warszawa, dnia 25 kwietnia 2012, poz. 19.
123. The World Health Report (2000), *Health Systems: Improving Performance*, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2000.
124. Vogler S., *The impact of pharmaceutical pricing and reimbursement policies on generics uptake: implementation of policy options on generics in 29 European countries – an overview*, "Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal)" 2012; 1(2): 93–100.

Wpływ wydatków typu *out-of-pocket* na sprawiedliwość w finansowaniu ochrony zdrowia

Tomasz Hermanowski¹, Sylwia I. Szafraniec-Buryło²,
Urszula Cegłowska¹

¹ Zakład Farmakoeconomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Centrum Monitorowania i Analiz Stanu Zdrowia Ludności, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

Adres do korespondencji: Tomasz Hermanowski, Kierownik Zakładu Farmakoeconomiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Żwirki i Wigury 81, 02-091 Warszawa, e-mail: tomasz.hermanowski@wum.edu.pl

Acknowledgements

We would like to offer our special thanks to the remainder of InterQuality Project's Work Package 3 Team, including Małgorzata Chmielewska, MSc, Marcin Czech, MD, PhD, Aleksandra Drozdowska, MSc, Marta Kowalczyk, MSc, Andrzej Szczypior, MSc and Zbigniew Tytko, MD for their help with the systematic review.

The article presents the results of the "InterQuality Project – International Research Project on Financing Quality in Healthcare" funded by the 7th Framework Programme (FP7) for Research and Technological Development of the European Union. Grant Agreement No.: HEALTH-F3-2010-261369

Abstract

Out-of-pocket expenditures versus equity in health care financing

Health care systems in OECD countries are financed by a mix of taxes, social or private insurance contributions and out-of-pocket payments. The various funding sources may have different impact on equity and redistributive effect in health care financing. The co-payments for certain medical services exist in all OECD countries, the most common are co-payments for the reimbursement drugs. This paper presents preliminary results of literature review of studies on equity in financing of health care, conducted in the framework of InterQuality Project. Recent studies on equity in the financing of reimbursement drugs in Poland and Hungary were identified, as well as earlier study, measuring horizontal inequity in utilization of prescription drugs in Denmark. The results show that inequity in financing and utilization of reimbursement drugs remained, and even increased in Hungary and Poland after implementation of health care reforms, which led to higher out-of-pocket expenditures on reimbursed drugs.

Key words: co-payment, equity, health care expenditure, out-of-pocket expenditure

Słowa kluczowe: dopłaty, sprawiedliwość, wydatki na ochronę zdrowia, wydatki typu *out-of-pocket*

Wstęp

Źródłami finansowania systemów ochrony zdrowia w państwach należących do OECD są głównie podatki, składki na społeczne i prywatne ubezpieczenia zdrowotne oraz wydatki typu *out-of-pocket* ponoszone przez gospodarstwa domowe na określone świadczenia me-

dyczne [1]. Wydatki typu *out-of-pocket* mogą przybierać formę płatności bezpośrednich, współpłacenia oraz płatności nieformalnych [2]. Poszczególne źródła finansowania mogą w różny sposób wpływać na sprawiedliwość poziomą i pionową w systemach ochrony zdrowia, jak również na efekt redystrybucyjny będący funkcją obydwu powyższych. Wyniki międzynarodowych badań nad

sprawiedliwością w ochronie zdrowia wskazują, że wydatki typu *out-of-pocket* ponoszone przez gospodarstwa domowe są wysoce regresywnym sposobem finansowania systemów ochrony zdrowia [1]. Współpłacenie za określone świadczenia medyczne jest obecne we wszystkich państwach OECD i najczęściej dotyczy ono leków refundowanych. Podział kosztów pomiędzy płatników za świadczenia medyczne oraz pacjentów jest mechanizmem mającym na celu ograniczanie stale rosnących wydatków płatnika na leki refundowane, przy jednoczesnym zwiększeniu obciążenia finansowego po stronie pacjentów. Rezygnacja z terapii o najniższej użyteczności krańcowej oraz poszukiwanie tańszych odpowiedników są spodziewanymi konsekwencjami wynikającymi ze zwiększenia udziału pacjenta w kosztach leków. Zwiększenie udziału pacjentów w kosztach leków zmniejsza również utratę dobrobytu poprzez redukcję zjawiska hazardu moralnego (tzw. pokusy nadużywania lub braku zahamowań) będącego skutkiem nadmiernej konsumpcji świadczeń zdrowotnych w sytuacji, gdy ubezpieczyciel całkowicie pokrywa koszty świadczeń medycznych [3, 4]. Jak wykazały wyniki przeglądów systematycznych badań oceniających skutki współpłacenia, zwiększenie stopy współpłacenia za leki o 10% powoduje spadek wydatków na leki refundowane przeciętnie od 2 do 6% w zależności od grupy leków oraz potrzeb zdrowotnych pacjentów. Raportowany konsekwentnie we wszystkich badaniach spadek wydatków był rezultatem obniżenia konsumpcji leków, zarówno tych o wysokiej, jak i o niskiej wartości terapeutycznej [5]. Badania oceniające związek współpłacenia z wysokością konsumpcji leków wykazały, że szczególnie narażone na negatywne skutki współpłacenia są grupy pacjentów o niskich dochodach oraz pacjentów przewlekle chorych. Spadek konsumpcji leków w grupach pacjentów przewlekle chorych skutkowało z reguły wzrostem korzystania z kosztownych świadczeń medycznych, jak hospitalizacje i doraźna pomoc ambulatoryjna, oraz świadczeń udzielanych w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Choć zmniejszenie kosztów płatnika ponoszonych na refundację leków jest zjawiskiem wykazywanym w większości badań poruszających tematykę współpłacenia, to należy pamiętać o tym, że współpłacenie pacjentów może stanowić znaczącą barierę w dostępie do leków oraz negatywnie wpływać na stan zdrowia pacjentów [5–7]. Niniejsza publikacja jest poświęcona kwestii wydatków typu *out-of-pocket* na leki i ich implikacji dla sprawiedliwości w systemie ochrony zdrowia.

■ Sprawiedliwość w finansowaniu ochrony zdrowia

Sprawiedliwość w finansowaniu ochrony zdrowia koncentruje się na problematyce finansowania świadczeń zdrowotnych zgodnie z możliwościami finansowymi poszczególnych jednostek dokonujących płatności, a w szczególności na relacji pomiędzy osiąganym dochodem a wysokością dokonywanych płatności. Wyróżnia się sprawiedliwość poziomą i pionową. Sprawiedliwość pozioma w finansowaniu ochrony zdrowia dotyczy zakresu, w jakim jednostki uzyskujące jednakowe dochody

dokonyją takich samych płatności. Z niesprawiedliwością poziomą mamy do czynienia w sytuacji, gdy jednostki o jednakowej zdolności płatniczej za ochronę zdrowia dokonują zróżnicowanych płatności [8]. Sprawiedliwość pionowa z kolei bada, czy jednostki różniące się osiągalnym dochodem dokonują odpowiednio zróżnicowanych płatności [8]. Stopień, w jakim koszty ponoszone na ochronę zdrowia różnią się w zależności od dochodu, jest mierzony za pomocą progresywności systemu finansowania. Wyróżniamy systemy progresywne, w których udział dochodu wydatkowanego na ochronę zdrowia rośnie wraz ze wzrostem dochodów, jak również systemy regresywne, gdzie udział dochodu wydatkowanego na ochronę zdrowia zmniejsza się wraz z uzyskiwanym dochodem, oraz systemy proporcjonalne, w których część wydatkowanego dochodu nie zmienia się wraz z poziomem dochodu [8]. Progresywność finansowania ochrony zdrowia może być mierzona wskaźnikiem progresywności Kakwaniego, określającym stopień, w jakim finansowanie systemu ochrony zdrowia odbiega od proporcjonalności [9]. Wskaźnik Kakwaniego może przyjmować wartości od –2 do 1, wartości dodatnie wskaźnika świadczą o progresywności systemu finansowania, a wartości ujemne o regresywności systemu finansowania [9].

Przyczyny powstawania niesprawiedliwości pionowej i poziomej zależą w dużej mierze od rodzaju finansowania systemu ochrony zdrowia [1]. Badania nad sprawiedliwością w finansowaniu systemów ochrony zdrowia prowadzone przez van Doorslaera [1] i Wagstaffa [10] w końcu lat 90. XX wieku dostarczyły istotnych informacji dotyczących progresywności i efektu redystrybucyjnego w systemach ochrony zdrowia w 12 krajach należących do OECD. Wyniki tychże badań wskazują, że w odróżnieniu od podatków ogólnych oraz ubezpieczeń społecznych i prywatnych, które w większości z 12 analizowanych państw charakteryzowały się progresywnością i efektem redystrybucyjnym na korzyść osób ubogich, wydatki typu *out-of-pocket* ponoszone przez gospodarstwa domowe miały charakter regresywny o efekcie redystrybucyjnym na korzyść osób zamożnych (Tabela I).

Kolejna koncepcja sprawiedliwości w finansowaniu ochrony zdrowia zakłada, że gospodarstwa domowe powinny być chronione przed wydatkami katastroficznymi, będącymi konsekwencją zbyt wysokich kosztów ponoszonych na świadczenia zdrowotne. Z wydatkami katastroficznymi mamy do czynienia w sytuacji, gdy procentowy udział wydatków na świadczenia medyczne w ogólnych wydatkach gospodarstwa domowego przekracza z góry przyjęty próg. Problem wydatków katastroficznymi jest niezwykle istotny, gdyż wydatki te mogą negatywnie wpływać na zdolności konsumpcyjne innych dóbr i usług bądź przyczyniać się do bankructwa lub zubożenia gospodarstw domowych [9].

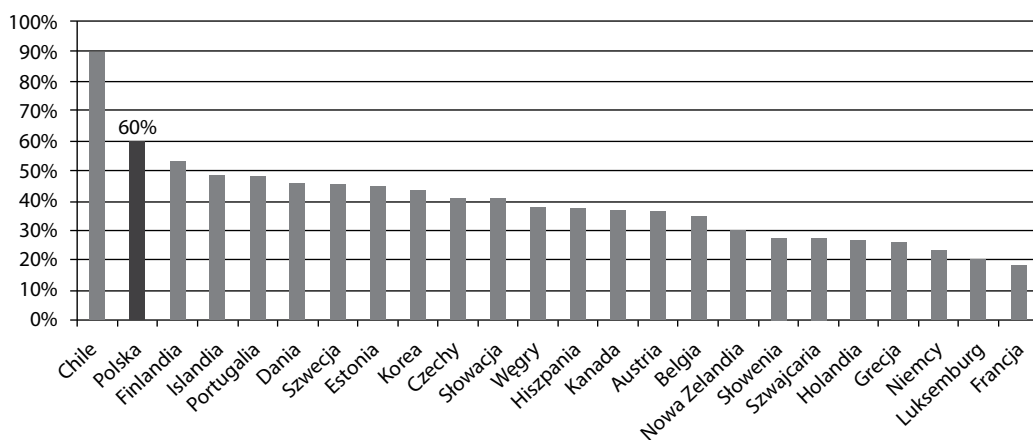
Procentowy udział wydatków typu *out-of-pocket* ponoszonych przez gospodarstwa domowe na leki oraz inne medyczne dobra nietrwale jest bardzo zróżnicowany w krajach OECD. W 2011 r. odsetek wydatków typu *out-of-pocket* dla Polski osiągnął wartość 60% i był najwyższy spośród państw europejskich należących do OECD (Wykres 1).

Państwo	Podatki ogólne		Ubezpieczenia społeczne		Ubezpieczenia prywatne		Wydatki typu <i>out-of-pocket</i>	
	K	RE	K	RE	K	RE	K	RE
Dania (1987)	0,0528	0,0024	–	–	0,0313	0,0000	–0,27	–0,0021
Finlandia (1990)	0,0553	0,0044	0,0937	0,0011	–	–	–0,2419	–0,0039
Francja (1989)	–	–	0,1112	0,0137	–0,1956	–0,0029	–0,3396	–0,0033
Niemcy (1988)	0,1042	0,0018	–0,0977	–0,0083	0,1219	0,0010	–0,0963	–0,0014
Irlandia (1987)	–	–	0,1263	0,006	–0,0210	–0,0001	–0,1472	–0,0015
Włochy (1991)	0,0414	0,0012	0,1072	0,0057	0,1705	0,0002	–0,0807	–0,0023
Holandia (1992)	0,1000	0,0010	–0,1286	–0,0105	0,0833	0,0011	–0,0377	–0,0005
Portugalia (1990)	0,0578	0,0030	0,1845	0,0007	0,1371	0,0001	–0,2424	–0,0111
Szwecja (1990)	–	–	0,0100	0,0003	–	–	–0,2402	–0,0005
Szwajcaria (1992)	0,1357	0,0035	0,0551	0,0000	–0,2548	–0,0124	–0,3619	–0,0011
Wielka Brytania (1992)	0,1221	0,0044	0,1867	0,0017	0,0766	0,0001	–0,2229	–0,0021
USA (1987)	0,1357	0,0059	0,0125	0,0002	–0,2586	–0,0088	–0,4603	–0,0128

Tabela I. Progresywność finansowania i efekt redystrybucyjny w finansowaniu ochrony zdrowia w 12 krajach OECD.

K – miernik progresywności Kakwaniego, RE – efekt redystrybucyjny

Źródło: van Doorslaer E. et al., *The redistributive effect of health care finance in twelve OECD countries*, „Journal of Health Economics” 1999; 18, 3: 291–313.



Wykres 1. Procentowy udział wydatków typu out-of-pocket w wydatkach na leki i inne medyczne dobra nietrwale w wybranych krajach OECD w 2011 roku.

Źródło: Opracowanie na podstawie danych OECD (OECD Health Data 2013).

Zagadnienie sprawiedliwości w finansowaniu ochrony zdrowia znajduje się w sferze badań projektu „Finansowanie Jakości w Opiece Zdrowotnej – InterQuality”, realizowanego w ramach 7. Projektu Ramowego Unii Europejskiej, którego koordynatorem jest Warszawski Uniwersytet Medyczny (<http://www.interqualityproject.eu/>). Spodziewanym rezultatem prowadzonych badań będą rekomendacje dotyczące sposobów finansowania ochrony zdrowia charakteryzujących się m.in. pożądanym wpływem na równość i sprawiedliwość.

Celem niniejszej publikacji jest ocena wpływu wydatków typu *out-of-pocket* na leki na sprawiedliwość w fi-

finansowaniu ochrony zdrowia. W celu odnalezienia badań analizujących ów wpływ wykonano niesystematyczny przegląd w bazie Medline. W trakcie wyszukiwania posłużono się następującą strategią: („out-of-pocket” OR „catastrophic”) AND („payment” OR „expenditure” OR „spending”) OR „utilization”) AND („drug” OR „pharmaceutical” OR „medicine”) AND („equity” OR „inequity” OR „equality”[TIAB] OR „inequality”[TIAB] OR „financial burden”). Odnaleziono 545 publikacji, kwalifikowano jedynie badania dotyczące państw europejskich. Ostatecznie włączono trzy publikacje analizujące wydatki na leki w Danii, Polsce i na Węgrzech.

Węgry

Węgierski system ochrony zdrowia jest finansowany głównie ze składek pochodzących ze społecznych ubezpieczeń zdrowotnych, których wysokość jest proporcjonalna do uzyskiwanych dochodów oraz podatków ogólnych. Dodatkowe źródło finansowania stanowią podatki lokalne, składki na dobrowolne ubezpieczenia zdrowotne oraz wydatki gospodarstw domowych na świadczenia zdrowotne. Udział wydatków typu *out-of-pocket* w wydatkach na leki oraz inne medyczne dobra nietrwałe w 2011 r. wynosił 37,6%, a całkowity udział wydatków *out-of-pocket* w ogólnych wydatkach na ochronę zdrowia 26,0% (OECD Health Data 2013). Płatnikiem za świadczenia medyczne jest węgierski narodowy fundusz zdrowia NHIFA (ang. *National Health Insurance Fund Administration*), który zarządza funduszem ubezpieczeń społecznych HIF (ang. *Health Insurance Fund*) [11]. Od powstania w 1993 r. NHIFA boryka się z ciągłym deficytem środków. W 2005 r. deficyt środków osiągnął wartość 1500 miliardów forintów węgierskich HUF (blisko 6 miliardów EUR), co stanowi równowartość całkowitego rocznego budżetu, jakim dysponuje fundusz. Reformy przeprowadzone na Węgrzech w 2007 r. miały na celu ograniczenie deficytu środków w NHIFA poprzez zmiany regulacyjne, strukturalne oraz zmiany w sposobie finansowania świadczeń zdrowotnych. Rezultatem wprowadzonej reformy było zwiększenie dopłat pacjentów do leków refundowanych oraz wprowadzenie dopłat do określonych świadczeń medycznych [11]. Wydatki publiczne na opiekę zdrowotną w odniesieniu do PKB obniżyły się z 8,3% w 2006 do 7,7% w 2007 r., a w kolejnych latach 2008–2011 wynosiły odpowiednio 7,5, 7,7, 8,0, 7,9% (OECD Health Data 2013). Wyników tych jednakże nie należy interpretować w oddzieleniu od skutków, jakie reforma ta wywarła na obciążenia dochodów gospodarstw domowych wydatkami na leki i inne świadczenia medyczne.

W badaniu Baji i wsp. [12] przeanalizowano progresywność bezpośrednich wydatków gospodarstw domowych na świadczenia medyczne oraz zmiany w dystrybucji wydatków na zdrowie w poszczególnych grupach dochodowych w latach 2005–2008. W analizie wykorzystano dane pochodzące z badania ankietowego *Household Budget Survey* realizowanego przez węgierski

Centralny Urząd Statystyczny. W analizowanym okresie udział wydatków na świadczenia zdrowotne w odniesieniu do dochodu netto gospodarstw domowych zwiększył się z 3,7 do 4,4%. Udział kosztów ponoszonych na świadczenia zdrowotne w odniesieniu do dochodu netto był trzykrotnie wyższy w gospodarstwach domowych znajdujących się w najniższym kwintylu dochodowym (6–7%) w porównaniu z gospodarstwami znajdującymi się w najwyższym kwintylu dochodowym (2%). Wydatki na leki oraz wyroby medyczne stanowiły przeważającą część bezpośrednich wydatków na świadczenia zdrowotne (78–85%). Bezpośrednie wydatki gospodarstw domowych w stosunku do uzyskiwanego dochodu netto na leki i wyroby medyczne wzrosły z 2,9% w latach 2005–2006 do 3,7% w 2008 r.

Wydatki gospodarstw domowych na ochronę zdrowia okazały się wysoce regresywne, miernik progresywności Kakwaniego osiągnął wartość –0,22. Najwyższą regresywnością odznaczały się wydatki na leki oraz wyroby medyczne, wartości miernika progresywności Kakwaniego najbardziej odbiegały od proporcjonalności w 2007 r., kiedy to jego wartość osiągnęła –0,24 (Tabela II).

Wyniki badania wskazują, że ciężar wydatków typu *out-of-pocket* gospodarstw domowych na opiekę zdrowotną nie jest równo rozłożony pomiędzy grupami dochodowymi. Najwyższe obciążenia występują w gospodarstwach domowych znajdujących się w najniższym kwintylu dochodowym. Przyczyną regresywności może być brak właściwych mechanizmów zabezpieczających osoby o niskich dochodach przed nadmiernymi wydatkami na leki (Tabela II).

Polska

Polski system ochrony zdrowia jest finansowany głównie ze składek na obowiązkowe ubezpieczenia zdrowotne, środków pochodzących z budżetu państwa oraz wydatków typu *out-of-pocket* ponoszonych przez gospodarstwa domowe. Udział tych ostatnich w wydatkach na leki oraz inne medyczne dobra nietrwałe w 2011 r. wynosił 60%, a całkowity udział wydatków *out-of-pocket* w stosunku do ogólnych wydatków na ochronę zdrowia 22,3% (OECD Health Data 2013). Choć udział pacjentów w kosztach świadczeń medycznych był tematem licznych debat politycznych, to od lat niewiele się w tej

	2005	2006	2007**	2008
Wydatki na leki i wyroby medyczne	–0,235*	–0,238*	–0,240*	–0,233*
Formalne wydatki na usługi zdrowotne	–0,004	–0,024	–0,096*	–0,009
Nieformalne wydatki na usługi zdrowotne	–0,203*	–0,182*	–0,121*	–0,200*
Całkowite wydatki na zdrowie	–0,220*	–0,224*	–0,220*	–0,215*

Tabela II. Wartości miernika progresywności Kakwaniego w podziale na różne rodzaje wydatków na świadczenia zdrowotne w latach 2005–2008 dla Węgier.

**p* (poziom istotności) < 0,01, ** wprowadzenie reformy

Źródło: Baji P. et al., *Changes in Equity in Out-of-pocket Payments during the Period of Health Care Reforms: Evidence from Hungary*, „*International Journal for Equity in Health*” 2012; 11, 1: 36–46.

Rok	2,5%		5%		10%		15%	
	H	C	H	C	H	C	H	C
2000	56,77%	-0,1484	34,71%	-0,2115	14,24%	-0,3232	6,62%	-0,4036
2003	67,47%	-0,0806	41,03%	-0,1862	17,56%	-0,3068	8,46%	-0,3736
2005	57,62%	-0,1054	35,51%	-0,2119	15,30%	-0,3503	6,90%	-0,4107
2007	62,23%	-0,1190	38,93%	-0,2473	16,43%	-0,3826	7,89%	-0,5010
2009	65,92%	-0,1779	41,88%	-0,3332	18,50%	-0,4842	8,54%	-0,5846

Tabela III. Udział wydatków katastroficznych na leki w Polsce w latach 2000, 2003, 2005, 2007 i 2009.

C' – wskaźnik koncentracji, H – % gospodarstw domowych, których wydatki przekraczają określony próg uznawany za katastroficzny
 Źródło: Łuczak J., Garcia-Gomez P., *Financial burden of drug expenditures in Poland*, „Health Policy” 2012; 105, 3: 256–264.

kwestii zmienia. Współdział pacjentów w finansowaniu ochrony zdrowia obejmuje głównie dopłaty do leków refundowanych, w mniejszym stopniu dotyczy również innych świadczeń medycznych [13].

W publikacji Łuczaka i Garcia-Gomez [14] przeanalizowano udział wydatków katastroficznych na leki w budżetach gospodarstw domowych. W obliczeniach wykorzystano dane pochodzące z panelowego badania ankietowego Diagnostyka Społeczna realizowanego w latach 2000, 2003, 2005, 2007 i 2009. Progi dla wydatków katastroficznych ustalono na czterech poziomach – 2,5, 5, 10 i 15%. Wyniki analizy wykazały, że w 2000 r. 56,77% gospodarstw domowych wydawało na leki więcej niż 2,5% swoich całkowitych dochodów, natomiast 6,62% wydawało więcej niż 15% całkowitych dochodów. Wartości te zmieniały się nieznacznie w kolejnych latach, aby w 2009 r. osiągnąć wartość 65,92% dla progu 2,5% oraz 8,54% dla progu zdefiniowanego na poziomie 15%. Ujemne wartości wskaźników koncentracji wskazują, że wydatki katastroficzne dotyczą głównie gospodarstw domowych o najniższych uzyskiwanych dochodach (**Tabela III**).

■ Dania

Duński system ochrony zdrowia jest finansowany głównie z podatków ogólnych. Istotnym źródłem finansowania są również wydatki ponoszone przez gospodarstwa domowe i dotyczą głównie leków refundowanych [15]. Udział wydatków typu *out-of-pocket* w wydatkach na leki oraz inne medyczne dobra nietrwałe w 2011 r. wyniósł 46%, a całkowity udział wydatków *out-of-pocket* w stosunku do ogólnych wydatków na ochronę zdrowia 12,8% (OECD Health Data 2013). System refundacji leków, obowiązujący w Danii od 2000 r., jest uważany za bardziej równy i sprawiedliwy, z uwagi na uzależnienie wysokości dopłat pacjentów od skumulowanej wysokości bezpośrednich dopłat ponoszonych przez pacjenta na leki w rocznym okresie rozliczeniowym. W poprzednim systemie poziom refundacji był przypisywany do poszczególnych leków, znajdujących się na wykazach leków refundowanych, nowy zaś zakłada powiązanie wysokości refundacji z wysokością konsumpcji leków. Poziom refundacji wzrasta wraz ze wzrostem konsumpcji leków,

powodując, że dopłaty pacjentów zmniejszają się, a sposób finansowania staje się bardziej progresywny [16].

W badaniu Gundgaarda [17] oceniano sprawiedliwość poziomą w odniesieniu do konsumpcji leków wśród ludności zamieszkującej wyspę Funen, która administracyjnie przynależy do regionu południowej Danii, w latach 2000 i 2001. Celem przeprowadzonej analizy było określenie, czy wprowadzona reforma refundacji przyczyniła się do zmniejszenia wydatków typu *out-of-pocket* ponoszonych przez gospodarstwa domowe na leki. W analizie połączono dane dotyczące stanu zdrowia oraz statusu społeczno-ekonomicznego, pochodzące z badania ankietowego, z danymi jednostkowymi o refundacji leków, pochodzącymi z bazy danych OPED². Konsumpcja leków była mierzona na dwa sposoby: z wykorzystaniem zdefiniowanej dziennej dawki leku (DDD) oraz całkowitej sprzedaży w przeliczeniu na pacjenta mierzonej w jednostkach monetarnych (DKK). W analizie posłużono się krzywą koncentracji i współczynnikiem koncentracji oraz wskaźnikiem niesprawiedliwości poziomej. Kształt krzywej koncentracji wskazywał na wyższą konsumpcję leków wśród osób o niższych dochodach, z wyjątkiem dwóch pierwszych kwintyli dochodowych, gdzie występowała nierówność na korzyść osób lepiej sytuowanych. Pomimo że osoby o niższych dochodach miały wyższy udział w konsumpcji leków, to konsumpcja ta była niższa, niż wynikałoby to z ich potrzeb zdrowotnych. Uzyskane wartości wskaźnika niesprawiedliwości poziomej świadczą o nierówności na korzyść osób lepiej sytuowanych (**Tabela IV**). Nie odnaleziono badań analizujących progresywność systemu finansowania leków refundowanych w Danii po 2000 r.

■ Podsumowanie

Wydatki typu *out-of-pocket*, w odróżnieniu od innych źródeł finansowania systemów ochrony zdrowia, jak podatki ogólne lub składki na ubezpieczenia społeczne, charakteryzują się regresywnością i przyczyniają się do wzrostu niesprawiedliwości. Dopłaty do świadczeń medycznych są obecne w większości państw i dotyczą głównie leków refundowanych. Wyniki badań dotyczących sprawiedliwości w finansowaniu leków w Polsce, Danii oraz na Węgrzech jednoznacznie wskazują, że

Jednostka	Wskaźnik potrzeb (<i>need proxy</i>)	Wskaźnik C	Wskaźnik HI
DDD	Użyteczność (EQ-5D)	-0,1311	0,1032
	Zmienna dotycząca zdrowia*	-0,1311	0,1076
DKK	Użyteczność (EQ-5D)	-0,1022	0,1126
	Zmienna dotycząca zdrowia*	-0,1022	0,1142

Tabela IV. Wartości współczynnika koncentracji (C) oraz wskaźnika niesprawiedliwości poziomej (HI)³ dla konsumpcji leków w Danii w latach 2000–2001.

DDD – zdefiniowana dzienna dawka (ang. *defined daily dose*); DKK – korona duńska; * na podstawie zmiennych dotyczących zdrowia, pochodzących z badania ankietowego

Źródło: Gundgaard J., *Income related inequality in prescription drugs in Denmark*, „*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*” 2005; 14, 5: 307–317.

wydatkami typu *out-of-pocket* zdecydowanie bardziej są obciążone gospodarstwa domowe o niskich dochodach. Przyczyną takiego stanu rzeczy może być fakt, że wysokość dopłat jest przypisana do konkretnych leków i niezależna od ogólnych wydatków pacjentów na leki bądź dochodów pacjentów lub gospodarstw domowych. System refundacji funkcjonujący od 2000 r. w Danii, określany jako progresywny, teoretycznie powinien charakteryzować się większą sprawiedliwością. Zmiany w duńskim systemie refundacji leków poszły w kierunku uzależnienia wysokości dopłat do leków od skumulowanych wydatków ponoszonych przez pacjentów na leki w rocznym okresie rozliczeniowym. Brak aktualnych badań dotyczących progresywności systemu finansowania leków refundowanych oraz badań analizujących wydatki katastroficzne na leki refundowane w Danii nie pozwala na zweryfikowanie tej hipotezy. Jedynym zidentyfikowanym badaniem jest publikacja Gungaarda [17], w której dowiedziono niesprawiedliwości poziomej na korzyść osób bogatych. Jednakże badanie dotyczyło okresu tuż po wprowadzeniu reformy, a sam autor zwraca uwagę na ograniczenia zastosowanych metod analitycznych, co mogło mieć wpływ na uzyskanie wyników odbiegających od rzeczywistości [17].

Kolejną przyczyną niesprawiedliwości w finansowaniu ochrony zdrowia może być brak odpowiednich mechanizmów protekcyjnych, zabezpieczających pacjentów przed nadmiernymi wydatkami na leki. Mechanizmy protekcyjne polegają głównie na wykluczeniu z dopłat pacjentów zagrożonych wysokimi wydatkami na leki bądź na wprowadzeniu górnej granicy dopłat lub obniżeniu ich wysokości [18]. System wyjątków od dopłat funkcjonujący na Węgrzech, zdaniem Baji i wsp. [12], można uznać za kontrowersyjny. Jak do tej pory, nie wprowadzono górnej granicy dla dopłat pacjentów do leków refundowanych. Istnieją jedynie wyjątki od dopłat dla pacjentów niepełnosprawnych oraz pacjentów, których dochód nie przekracza określonego progu. Zgodnie z danymi pochodzącymi z monitoringu węgierskiego Narodowego Biura Rewizyjnego (ang. *National Auditry Office*) liczba pacjentów wyłączonych z dopłat do leków zmniejszyła się o 56% pomiędzy rokiem 2005 i 2006, a istniejące wyłączenia z dopłat nie są oparte na rzeczywistych potrzebach pacjentów [20]. Podobne wnioski można wysunąć dla

systemu finansowania leków refundowanych w Polsce, gdzie również wysokość dopłat nie jest uzależniona od dochodów pacjentów bądź od obciążenia pacjentów wydatkami na leki. Wyniki badania Łuczaka i Garcí-Gomez [14] jednoznacznie wskazują, że gospodarstwa domowe o niższych dochodach są w większym stopniu obciążone wydatkami na leki. Choć nowa ustawa refundacyjna obowiązująca w Polsce od stycznia 2012 r. nie wprowadziła zmian w systemie dopłat pacjentów do leków refundowanych, to jednak spowodowała wzrost dopłat pacjentów. Poziom współpłacenia pacjentów za leki refundowane zwiększył się z 33,3% w 2011 do 35,1% w 2012 r. [19]. Przyczyną wzrostu dopłat pacjentów do leków po 2012 r. są prawdopodobnie zmiany na wykazach leków refundowanych, zmiany limitów refundacyjnych oraz wzrost cen leków. Przygotowywana nowelizacja ustawy zakłada m.in. „takie przekształcenie systemu refundacyjnego, aby lepiej odpowiadał potrzebom pacjentów, zwiększenie udziału środków publicznych w kosztach refundacji oraz zwiększanie dostępności do leków”, jednakże w jej projekcie brakuje zapisów dotyczących zmian w systemie dopłat do leków [20].

Wnioski

Wydatki typu *out-of-pocket* charakteryzują się regresywnością i potencjalnie mogą się przyczyniać do wzrostu niesprawiedliwości w finansowaniu ochrony zdrowia, w tym również w finansowaniu leków. W związku z powyższym jednym z celów polityki lekowej państwa powinna być ochrona gospodarstw domowych przed nadmiernym obciążeniem wydatkami typu *out-of-pocket* na leki. Wprowadzenie odpowiednich mechanizmów protekcyjnych odpowiadających potrzebom pacjentów, w szczególności przewlekłe chorych i o niskich dochodach, byłoby pożądanym kierunkiem zmian w systemie refundacyjnym.

Przypisy

¹ Wartości ujemne wskaźnika CI świadczą o nierówności na korzyść osób ubogich, a wartości dodatnie o nierówności na korzyść osób dobrze sytuowanych, wskaźnik przyjmuje wartości od -1 do 1 [8].

² Ang. *Odense University Pharmacoepidemiologic Database*.

³ Wartości ujemne wskaźnika HI świadczą o nierówności na korzyść osób ubogich, a wartości dodatnie o nierówności na korzyść osób dobrze sytuowanych, wskaźnik przyjmuje wartości od -2 do 2 [8].

Piśmiennictwo

- van Doorslaer E. et al., *The redistributive effect of health care finance in twelve OECD countries*, „Journal of Health Economics” 1999; 18, 3: 291–313.
- What are the equity, efficiency, cost containment and choice implications of private health-care funding in western Europe?* „World Health Organization” 2004: 19.
- Hermanowski T., *Udział własny pacjenta jako metoda ograniczania pokusy nadużywania leków refundowanych*, Konferencja WZ, 2009.
- Gemmill M.C., Thomson S., Mossialos E., *What impact do prescription drug charges have on efficiency and equity? Evidence from high-income countries*, „International Journal for Equity in Health” 2008; 7, 12: 1–22.
- Goldman P.D., Joyce G.F., Zheng Y., *Prescription Drug Cost Sharing, Associations with medication and medical utilization and spending and health*, „American Medical Association” 2007; 298, 1: 61–68.
- Gibson T.B., Ozminowski R.J., Goetzel R.Z., *The Effects of Prescription Drug Cost Sharing: A Review of the Evidence*, „The American Journal of Managed Care” 2005; 11, 11: 730–740.
- Lexchin J., Grootendorst P., *Effects of prescription drug user fees on drug and health services use and on health status in vulnerable populations a systematic review of the evidence*, „International Journal of Health Services” 2004; 34, 1: 101–122.
- Morris S., Devlin N., Parkin D., *Ekonomia w ochronie zdrowia*, Wydawnictwo Wolters Kluwer Polska, Warszawa 2011.
- O'Donnell O. et al., *Analyzing Health Equity Using Household Survey Data: A Guide to Techniques and their Implementation*, The World Bank, Waszyngton 2008: 193.
- Wagstaff A. et al., *Equity in finance of health care: some further international comparisons*, „Journal of Health Economics” 1999; 18, 3: 263–290.
- Gaál P. et al., *Hungary: Health System in Review*, „Health System in Transition” 2011; 13, 5: 1–226.
- Baji P. et al., *Changes in Equity in Out-of-pocket Payments during the Period of Health Care Reforms: Evidence from Hungary*, „International Journal for Equity in Health” 2012, 11, 1: 36–46.
- Sagan A. et al., *Poland: Health System in Review*, „Health Systems in Transition” 2011; 13, 8: 1–193.
- Łuczak J., García-Gomez P., *Financial burden of drug expenditures in Poland*, „Health Policy” 2012; 105, 3: 256–264.
- Olejaz M. et al., *Denmark: Health System in Review*, „Health Systems in Transition” 2012; 14, 2: 1–192.
- Møller-Pedersen T., *Pricing and reimbursement of drugs in Denmark*, „European Journal of Health Economics” 2003; 4, 1: 60–65.
- Gundgaard J., *Income related inequality in prescription drugs in Denmark*, „Pharmacoepidemiology and Drug Safety” 2005; 14, 5: 307–317.
- Thomson S, Mossialos E., *Primary Care and Prescription Drugs: Coverage, Cost-Sharing, and Financial Protection in Six European Countries*, „Issue Brief (Commonwealth Fund)” 2010; 182: 1–14.
- Pilkiewicz M., *Rynek farmaceutyczny 2012 – wpływ nowej ustawy refundacyjnej na konsumpcję leków w Polsce*, IMS Health, Warszawa 2012; http://www.bcc.org.pl/uploads/media/BCC_IMS_2012-05-08_Rynek_Farmaceutyczny_2012_Nowe_Prawox.pdf; dostęp: 28.11.2013.
- Minister Zdrowia, *Projekt założeń do projektu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw*, Warszawa 2013; http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/projzalust_20130430_ust.pdf; dostęp: 15.05.2013.