



Warszawa, dnia 31 lipca 2024 r.

dr hab. n. o zdr. Wojciech Stefan Zgliczyński, prof. CMKP
Prodziekan Szkoły Zdrowia Publicznego
Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr Dominiki Krupy pt. *„Wykorzystanie danych z praktyki klinicznej (ang. Real-world evidence, RWE) w optymalizacji farmakoterapii w wybranych jednostkach chorobowych”*.

Promotor: prof. dr hab. n. med. n. zdr. Marcin Czech

Dowody oparte o dane z praktyki klinicznej (ang. real-world evidence; RWE) stanowią istotne źródło danych wykorzystywanych w naukach medycznych i naukach o zdrowiu. RWE znajdują zastosowanie w kształtowaniu polityki zdrowotnej, a szczególnie polityki lekowej. Pojęcie RWE obejmuje szeroki zakres danych i uwzględnia wszystkie dane gromadzone w systemie ochrony zdrowia i pochodzące od pacjentów. Obecnie, najpopularniejszą formą wykorzystania danych RWE jest monitorowanie farmakoterapii po wprowadzeniu leku do obrotu np. w ramach tzw. badań klinicznych IV fazy. Z uwagi na fakt, iż badania kliniczne faz I-III obejmują wąski zakres pacjentów zgodny z protokołem badania, dane RWE po wprowadzeniu leku na rynek pozwalają na monitorowanie poziomu akceptacji farmakoterapii i sposobu działania leku w różnych grupach pacjentów, szczególnie tych z wielochorobowością. Analizy RWE pozwalają również na poznanie zachowań i postaw pacjentów wobec stosowania wybranych grup leków. Wyniki badań RWE są obecnie często stosowane w procesie rejestracji produktów leczniczych, w tym w zakresie nowych wskazań.



Istnieje wiele różnych metod gromadzenia danych RWE, zależnych od celu analizy oraz poziomu rozwoju systemu opieki zdrowotnej i rejestrów medycznych w danym kraju. Niemniej, nadrzędnym celem gromadzenia danych RWE jest uzyskanie wiarygodnych danych, kompletnych i odpowiadających przyjętym standardom.

Analizy oparte na danych RWE stanowią ważny element farmakoekonomiki i ekonomiki zdrowia. Z uwagi na relatywnie trudny dostęp do wysokiej jakości danych RWE, analizy oparte na danych z praktyki klinicznej spełniających kryteria danych RWE, stanowią obecnie niewielki odsetek badań naukowych w Polsce. Z uwagi na praktyczny potencjał aplikacyjny wyników badań opartych na danych RWE, ten obszar nauki ulega intensywnemu rozwojowi.

Z perspektywy zdrowia publicznego, praktyczne wykorzystanie danych RWE może przyczynić się optymalizacji farmakoterapii, szczególnie w przypadku pacjentów z wybranymi chorobami przewlekłymi. Oprócz wpływu na zdrowie pacjenta, optymalizacja farmakoterapii w oparciu o dane RWE może mieć istotny aspekt ekonomiczny i społeczny, m.in. poprzez zmniejszenie kosztów dla pacjentów i płatnika publicznego, poprawę jakości życia i produktywności oraz ograniczenie negatywnych skutków wynikających z braku stosowania się do zaleceń lekarskich, szczególnie w zakresie zaleconej przez lekarza farmakoterapii.

Zmiany demograficzne obserwowane w Polsce, wzrost obciążenia chorobami oraz narastające zjawisko wielochorobowości, szczególnie wśród osób starszych sprawiają, że dążenie do optymalizacji farmakoterapii poprzez wykorzystanie danych z analiz RWE należy uznać za uzasadniony i pożądany kierunek badań. Podjęta przez mgr Dominikę Krupę tematyka rozprawy doktorskiej jest ambitna i ważna społecznie. Farmakoekonomika stanowi ważny nurt badań w naukach biomedycznych, który dostarcza danych o istotnym praktycznym potencjale aplikacyjnym. Doktorantka wykorzystała dane z praktyki klinicznej w celu opracowania założeń działań mających służyć optymalizacji farmakoterapii w wybranych grupach, tj. pacjentów z zaburzeniami zdrowia psychicznego, pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym.



Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska ma charakter spójnego tematycznie cyklu czterech publikacji naukowych (prace oryginalne) i obejmuje następujące pozycje:

1) **Krupa D**, Czech M, Chudzyńska E, Koń B, Kostera-Pruszczyk A. Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland. *Healthcare* (Basel). 2023;11(10):1515. doi: 10.3390/healthcare11101515. (IF=2.800; MEiN=40).

2) **Krupa D**, Czech M, Pinkas J, Mosiolek A. Impact of COVID-19 Pandemic on the Use of Antidepressant and Antianxiety Pharmaceuticals as Well as Sick Leave in Poland. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(4):2135. doi: 10.3390/ijerph19042135. (MEiN=140).

3) Kardas P, Lichwierowicz A, Urbański F, Szadkowska-Opasiak B, Karasiewicz E, Lewek P, **Krupa D**, Czech M. The Potential to Reduce Patient Co-Payment and the Public Payer Spending in Poland through an Optimised Implementation of the Generic Substitution: The Win-Win Scenario Suggested by the Real-World Big Data Analysis. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1165. doi: 10.3390/pharmaceutics13081165. (IF=6.525; MEiN=100).

4) Czech M, Jasiński Z, **Krupa D**. Real-life treatment patterns and medication costs in patients with hypertension treated with ramipril monotherapy or ramipril loose and fixed combinations in Poland. *Journal of Health Policy & Outcomes Research*. 2015;2:31-44. doi: 10.7365/jhpor.2015.2.4. (MEiN=5).

W dwóch publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, w jednej siódmym (na ośmiu) autorem, a w jednej ostatnim autorem. Indywidualny wkład Doktorantki w powstanie publikacji na podstawie załączonych oświadczeń współautorów wynoszący odpowiednio 60%, 75%, 25% i 40% można uznać za istotny. Wszystkie publikacje mają charakter prac oryginalnych, typowych dla analiz z zakresu farmakoeconomiki i ekonomiki zdrowia. Całkowity Impact Factor cyklu prac wynosi 9,325 oraz 285 punktów MEiN. Prace opublikowano w dobrych czasopismach naukowych.



Rozprawa doktorska została przygotowana w języku angielskim. Zasadnicza część pracy podzielona jest na 14 rozdziałów, w tym: wstęp, cel pracy, materiał i metody, podsumowanie wyników, dyskusja, wnioski, implikacje praktyczne badań. Ponadto, rozprawa doktorska zawiera wykaz publikacji, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i streszczenie w języku angielskim, oraz spis tabel i rycin. Do rozprawy doktorskiej załączono również publikacje stanowiące rozprawę wraz z oświadczeniami współautorów. Piśmiennictwo liczy 42 pozycje (większość z ostatnich 5 lat).

Temat rozprawy doktorskiej został sformułowany prawidłowo i jest zgodny z treścią rozprawy doktorskiej oraz poszczególnych publikacji wchodzących w skład cyklu prac.

Wstęp stanowi syntetyczne wprowadzenie do omawianego przez Doktorantkę tematu badawczego. We wstępie Doktorantka omówiła stan zdrowia populacji Polski w oparciu o dane Organizacji Współpracy Gospodarczej i Rozwoju, wraz z odniesieniami do stanu zdrowia populacji wybranych państw Unii Europejskiej. Ponadto, przedstawione zostały podstawowe dane ekonomiczne na temat wydatków na opiekę zdrowotną w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem świadczeń finansowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Następnie, Doktorantka krótko omówiła źródła danych RWE wraz z potencjałem ich wykorzystania do kształtowania polityki zdrowotnej (w tym polityki lekowej) w Polsce. Obszary wykorzystania danych RWE w praktyce zostały spójnie podsumowane w Tabeli 1. Doktorantka podała również przykłady wykorzystania danych RWE do kształtowania polityki zdrowotnej w wybranych krajach UE.

Celem głównym rozprawy doktorskiej było wykorzystanie analiz opartych na danych RWE do optymalizacji farmakoterapii w wybranych grupach pacjentów w celu poprawy poziomu opieki zdrowotnej w Polsce.

Cele drugorzędowe dotyczyły:

- 1) zwiększenia poziomu świadomości społecznej w zakresie wykorzystywania RWE do podejmowania decyzji w opiece zdrowotnej;
- 2) analizy sposobu postępowania farmakologicznego w wybranych jednostkach chorobowych;
- 3) oceny skutków niedostatecznej efektywności farmakoterapii;
- 4) analizy finansowych aspektów zarządzania farmakoterapią.



Cel główny jak i cele drugorzędowe zostały sformułowane prawidłowo i odpowiadają treści przedstawionej rozprawy doktorskiej. Sformułowano również 6 hipotez badawczych, które szczegółowo określają kierunek prowadzonych badań.

W swojej rozprawie doktorskiej, mgr Dominika Krupa przeprowadziła szereg analiz farmakoekonomicznych danych RWE reprezentatywnych dla populacji Polski. Metody badawcze zostały prawidłowo dobrane, z właściwą dbałością o jakość danych stanowiących podstawę do prowadzenia analiz.

Pierwsza publikacja pt. *„Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland”* miała na celu porównanie śmiertelności lub progresji choroby i pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) po zastosowaniu wentylacji mechanicznej w dwóch kohortach pacjentów przed i po wprowadzeniu programu lekowego oferującego możliwość leczenia nusinersenem. W publikacji dokonano również charakterystyki populacji pacjentów leczonych nusinersenem oraz kosztów poniesionych przez płatnika publicznego. Podstawę do analiz stanowiły dane pozyskane z rejestru Narodowego Funduszu Zdrowia. Do analizy włączono pacjentów, którzy uzyskali co najmniej dwa świadczenia zdrowotne z rozpoznaniem ICD-10 „G12”. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka wykazała, że u dzieci chorych na SMA urodzonych w 2019 r. występowała istotnie niższa śmiertelność w pierwszych latach życia w porównaniu z dziećmi urodzonymi w 2014 r. Około 875 leczono nusinersenem w okresie objętym analizą. Koszt leków przyczynowych w tym okresie wyniósł 51,4 mln euro. Koszt świadczeń zdrowotnych wyniósł 14,9 mln euro. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka stwierdziła, że program lekowy stosowany w leczeniu SMA poprawił jakość opieki nad pacjentami w Polsce, a baza danych NFZ była wiarygodnym źródłem monitorowania kosztów terapii wymagających dużych zasobów, demografii i wyników wybranych pacjentów. Artykuł stanowi syntetyczną analizę efektów wdrożenia programu opieki nad pacjentami z SMA, który wpłynął na uzyskanie poprawy wyników klinicznych pacjentów przy jednoczesnym utrzymaniu całkowitych kosztów na przewidywalnym poziomie. Doktorantka stwierdzała również, że zostało to osiągnięte również poprzez inicjatywy takie jak program badań przesiewowych noworodków, czyli położenie nacisku na proaktywne podejście do opieki zdrowotnej.



Druga publikacja pt. *„Impact of COVID-19 Pandemic on the Use of Antidepressant and Antianxiety Pharmaceuticals as Well as Sick Leave in Poland”* miała na celu oszacowanie wpływu pandemii na stan psychiczny polskiej populacji mierzony stosowaniem wybranych leków i zwolnieniami lekarskimi. Podstawę do analizy stanowiły dane dotyczące konsumpcji leków stosowanych w praktyce klinicznej w Polsce w leczeniu depresji i lęku wraz z absencją chorobową przy użyciu modelu przerywanych szeregów czasowych w celu oszacowania znaczenia pandemii. Na podstawie przeprowadzonych analiz Doktorantka stwierdziła brak występowania istotnych zmian w konsumpcji farmaceutyków wraz z rozwojem pandemii COVID-19 (Miesięczne spożycie leków przeciwdepresyjnych i przeciwlękowych w okresie od stycznia 2018 r. do października 2021 r. wzrosło liniowo z prawie 40 milionów dawek do prawie 60 milionów). Z drugiej strony, liczba zwolnień lekarskich z przyczyn psychiatrycznych znacząco wzrosła wraz z nadejściem COVID-19 (z 70 tys. miesięcznie przed pandemią COVID-19 do 132 tys. w szczytowym miesiącu pandemii). Wpływ ten był najsilniejszy w przypadku diagnozy lęku lub reakcji na silny stres, a najslabszy w przypadku nawracającej depresji. Doktorantka stwierdziła, że pandemia COVID-19 miała znaczący wpływ na zdolność do pracy pacjentów psychiatrycznych w Polsce, ale nie zmieniła częstości stosowania leków. Stwierdzona przez Doktorantkę rozbieżność, polegająca na braku zmian częstości farmakoterapii mimo znaczących zmian w zachowaniach pracowników spowodowanych pandemią, eksponuje problem polityki zdrowia psychicznego i sugeruje potrzebę dalszych badań i działań politycznych w celu zaadresowania potrzeb pacjentów.

Trzecia publikacja pt. *„The Potential to Reduce Patient Co-Payment and the Public Payer Spending in Poland through an Optimised Implementation of the Generic Substitution: The Win-Win Scenario Suggested by the Real-World Big Data Analysis”* miała na celu identyfikację potencjalnych korzyści z powszechniejszej implementacji leków generycznych (tzw. „substytucja generyczna”) jako narzędzia polityki wywierającego pozytywny wpływ na pacjentów i płatnika. Doktorantką przeprowadziła retrospektywną analizę ogólnokrajowego, rzeczywistego rejestru dotyczącego wydawania preparatów metforminy w 2019 r w Polsce. Porównano odpowiednie dane dotyczące recept i wydawania leków, aby ocenić powszechność stosowania substytucji leków generycznych



i ich konsekwencje ekonomiczne. Spośród 1 135 863 przeanalizowanych e-recept, zamienniki generyczne stwierdzono jedynie w 4,81% wydanych opakowań, w oparciu o e-recepty wystawione na metforminę w jej oryginalnej wersji i 2,73% w przypadku leków generycznych. Doktorantka stwierdziła, że gdyby wartości te zastosować do całego polskiego rynku leków, pacjenci straciliby możliwość obniżenia współpłacenia o 15,91%, a płatnik krajowy zmniejszenia swoich wydatków refundacyjnych o 8,31%. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki wskazują na suboptymalny poziom wdrażania substytucji generycznej w Polsce. Na podstawie uzyskanych wyników Doktorantka stwierdziła, że należy podjąć odpowiednie działania, aby zmaksymalizować korzyści, jakie zapewnia mechanizm „substytucji generycznej”, co zdaniem Doktorantki może prowadzić do scenariusza korzystnego dla obu stron, w którym zarówno pacjenci, jak i płatnik krajowy uzyskają istotne oszczędności, a także może również mieć pozytywny wpływ na przestrzeganie zaleceń przez pacjentów.

Czwarta publikacja pt. *„Real-life treatment patterns and medication costs in patients with hypertension treated with ramipril monotherapy or ramipril loose and fixed combinations in Poland”* miała na celu ocenę rzeczywistych wzorców leczenia i kosztów leków u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, leczonych ramiprilem (popularnym inhibitorem konwertazy angiotensyny), przy różnych schematach farmakoterapii. Analizie poddano dane z rejestru zużycia leków w Polsce w okresie od stycznia 2014 r. do sierpnia 2015 r., obejmujące łącznie 1 488 053 pacjentów i 9 023 582 recept. Uzyskane przez Doktorantkę wyniki pozwoliły na szczegółową charakterystykę sposobu leczenia pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i zróżnicowane wzorce farmakoterapii z wykorzystaniem ramiprilu. Przeprowadzona analiza udowodniła możliwość użycia danych RWE do monitorowania wzorców farmakoterapii u pacjentów z chorobami przewlekłymi.

W Dyskusji, uzyskane w trakcie procesu badawczego wyniki Doktorantka odniosła do danych z piśmiennictwa. Dyskusja została przeprowadzona w sposób prawidłowy, omawia najważniejsze wyniki z poszczególnych publikacji stanowiących rozprawę doktorską i ich miejsce w europejskiej literaturze z zakresu farmakoekonomiki i ekonomiki zdrowia.



Doktorantka sformułowała szereg praktycznych wniosków, odnoszących się do celu głównego pracy oraz poszczególnych hipotez badawczych. Wnioski z tej rozprawy doktorskiej podkreślają znaczenie optymalnej farmakoterapii w kształtowaniu polityki zdrowotnej i wskazują na możliwości wykorzystania danych RWE do planowania polityk publicznych odpowiadających na wyzwania społeczne, w tym w zakresie poprawy efektywności opieki zdrowotnej w Polsce. Praktyczne implikacje rozprawy doktorskiej zostały również wypunktowane przez Doktorantkę w rozdziale 10 rozprawy doktorskiej.

Uzyskane przez Doktorantkę wyniki znajdują praktyczne zastosowanie, wyznaczają kierunek do dalszych, pogłębionych analiz i mogą być użyte do kształtowania polityki zdrowotnej w Polsce.

Warto zwrócić uwagę, że prace były do tej pory cytowane 11 razy (wg. Scopus na 25.07.2024), co świadczy pozytywnie o ich oddziaływaniu.

Uwagi krytyczne do przedstawionej pracy doktorskiej:

- 1) praca wymaga drobnych korekt edycyjnych w zakresie organizacji tekstu, wielkości czcionki, wyjustowania tekstu;
- 2) zasadne byłoby wskazanie krótkiego uzasadnienia, dlaczego Doktorantka postanowiła przygotować rozprawę w języku angielskim;
- 3) we wstępie warto byłoby dodać krótki paragraf przedstawiający podstawowe informacje na temat aktualnego stanu analiz opartych na danych RWE w Polsce wraz z poruszeniem problemu trudnego dostępu do wiarygodnych danych RWE w Polsce;
- 4) rozdział zawierający implikacje praktyczne pracy mógłby być bardziej rozbudowany i przedstawiać konkretne działania rekomendowane dla instytucji publicznych, co mogłoby zwiększyć szansę na praktyczne wykorzystanie wyników pracy;
- 5) trzy pierwsze artykuły opublikowano w trzech różnych czasopismach, ale jednym wydawnictwie naukowym (MDPI) – na przyszłość warto zadbać o większą dywersyfikację dorobku publikacyjnego.
- 6) - sekcja „Podsumowanie” stanowi powtórzenie wniosków i mogłaby zostać pominięta lub po modyfikacjach włączona do dyskusji.



Pomimo wyżej wymienionych uwag, rozprawa doktorska została starannie przygotowania, z zachowaniem ciągu logicznego i przejrzystości komunikacji naukowej. Użyta przez Doktorantkę metodologia jest prawidłowa, a wnioski wyciągnięte z analiz wskazują na umiejętność krytycznego myślenia. Temat podjęty przez Doktorantkę w ramach pracy doktorskiej był trudny, a proces badawczy został przeprowadzony w sposób prawidłowy.

W podsumowaniu stwierdzam, że uzyskane przez Doktorantkę wyniki są nowatorskie i znajdują praktyczne zastosowanie w optymalizacji farmakoterapii wybranych grup pacjentów. **Stwierdzam, że przedstawiona przez mgr Dominikę Krupę rozprawa doktorska pt. „Wykorzystanie danych z praktyki klinicznej (ang. Real-world evidence, RWE) w optymalizacji farmakoterapii w wybranych jednostkach chorobowych” stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wskazuje na umiejętność samodzielnego prowadzenia pracy naukowej i znajomość podstaw teoretycznych omawianego zagadnienia badawczego, a treść rozprawy doktorskiej w pełni odpowiada wymaganiom stawianym rozprawom na stopień doktora określonym w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1668 z późn. zm.).**

W związku z pozytywną oceną rozprawy doktorskiej, zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego z wnioskiem o dopuszczenie mgr Dominiki Krupy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.