

Gdańsk, 16.08.2024

Dr hab. n. o zdr. Ewa Bandurska

Kierownik Centrum Rozwoju Kompetencji, Zintegrowanej Opieki i e-Zdrowia

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Recenzja rozprawy doktorskiej

Mgr Dominiki Krupy

pt. „Wykorzystanie danych z praktyki klinicznej (ang. Real-world evidence, RWE)

w optymalizacji farmakoterapii w wybranych jednostkach chorobowych”

na stopień doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, dyscyplina: nauki o zdrowiu

napisanej pod kierunkiem: **prof. dr hab. n. med. n. zdr. Marcina Czecha**

Podstawa formalna wykonania recenzji: Uchwała Nr 126/2024 Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, z dnia 25.06.2024 r.

Podstawa prawna wykonania recenzji: Rozporządzenie Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego z dnia 20 lipca 2018 roku (Dz.U. z 2020 r. poz. 85 z późniejszymi zmianami).

1. Ogólna charakterystyka i ocena formalna przedłożonej do oceny pracy

Przedstawiona do oceny praca doktorska jest spójnym tematycznie opracowaniem, na które składają się 4 publikacje, w tym:

[P1] **Krupa, D.**, Czech, M., Chudzyńska, E., Koń, B., & Kostera-Pruszczyk, A. (2023). Real World Evidence on the Effectiveness of Nusinersen within the National Program to Treat Spinal Muscular Atrophy in Poland. *Healthcare* (T. 11, Issue 10, s. 1515). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/healthcare11101515>. Punktacja MNiSW: 40; Impact Factor: 2.800

[P2] **Krupa, D.**, Czech, M., Pinkas, J., & Mosiołek, A. (2022). 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* (T. 19, Issue 4, s. 2135). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042135>. Punktacja MNiSW: 140

[P3] Kardas, P., Lichwierowicz, A., Urbański, F., Szadkowska-Opasiak, B., Karasiewicz, E., Lewek, P., **Krupa, D.**, & Czech, M. (2021). 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* (T. 13, Issue 8, s. 1165). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081165>. Punktacja MNiSW: 100; Impact Factor 6.525

[P4] Czech, M., Jasinski, Z. & **Krupa, D.** (2015). 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* (Issue 2, s. 31–44). Fundacja Pro Medicina. <https://doi.org/10.7365/jhpor.2015.2.4> Punktacja MNiSW: 5

W sumie, przedstawiony do recenzji cykl powiązanych tematycznie publikacji posiada 9,325 IF oraz 285 punktów MNiSW. W recenzji każdorazowo publikacje te będą przywoływane w przedstawionym powyżej porządku i z zastosowaniem oznaczeń odpowiednio: P1, P2, P3 i P4.

Przedstawiony do recenzji zbiór publikacji został uzupełniony przez Doktorantkę o 103 stronicowy autoreferat, który stanowi spójne i merytorycznie zasługujące na uznanie omówienie uzyskanych wyników przeprowadzonych badań. Obejmuje on: spis skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wprowadzenie, omówienie celów pracy, materiału i metod, podsumowanie wyników (osobno dla każdego z 4 artykułów), dyskusję, wnioski, implikacje praktyczne uzyskanych wyników, spis bibliografii (N=42), listę tabel (N=1), listę rycin (N=1) oraz załączniki (pełnotekstowe wersje artykułów wchodzących w skład cyklu oraz deklaracje współautorów oceniające ich wkład w powstanie prac).

2. Ocena merytoryczna pracy

2.1. Cel pracy

Kandydatka w autoreferacie określiła cel pracy, którym była prezentacja nowych dowodów na sposoby optymalizacji farmakoterapii pod postacią danych typu RWE (ang. *Real-world evidence*) oraz możliwość ich zastosowania dla ogólnej poprawy jakości i skuteczności opieki zdrowotnej w Polsce. Ponadto, Kandydatka wyznaczyła również cele szczegółowe (drugorzędowe), którymi były:

- Zachęcenie do wykorzystywania danych RWE w procesie podejmowania decyzji w systemie zdrowia,
- Określenie roli postępowania farmakologicznego w wybranych chorobach (rzadkich i powszechnych),
- Analiza skutków niedostatecznej skuteczności farmakoterapii oraz przeprowadzenie analizy finansowej związanej z prowadzeniem farmakoterapii.

W pracy postawiono 6 hipotez badawczych, które wymieniono poniżej:

- H1. RWD może być wykorzystywane w kierowaniu polityką zdrowotną. (P1, P2, P3, P4)
- H2. Właściwie funkcjonujące zarządzanie farmakoterapią jako narzędziem polityki zdrowotnej może przynieść korzyści kliniczne dla pacjentów. (P1)

- H3. Zarządzanie farmakoterapią może być wykorzystywane do generowania oszczędności w systemie opieki zdrowotnej. (P3, P4)
- H4. Skutki niewystarczającej lub niedostatecznie wykorzystywanej farmakoterapii mogą materializować się w zmniejszonej produktywności pracowników i uzależnieniu od świadczeń socjalnych. (P2)
- H5. Farmakoterapia obecnie nie zawsze jest stosowana w Polsce w sposób optymalny. (P2, P3)
- H6. Istnieją obszary do poprawy w farmakoterapii w Polsce, co wiązałoby się z korzyściami klinicznymi i kosztowymi dla pacjentów i płatnika. (P1, P3, P4)

2.2. Materiał, metody badań i wyniki badań

#P1. W badaniu (na podstawie danych pochodzących z systemu zdrowia, a więc RWD) porównywano umieralność lub istotną progresję choroby (rdzeniowy zanik mięśni, SMA (ang. *spinal muscular atrophy*) w dwóch grupach pacjentów urodzonych przed i po wprowadzeniu w Polsce programu lekowego Nusinersen, który aktualnie funkcjonuje pod numeracją B.102.FM. W artykule Kandydatka nie tylko wykazała się gruntowną znajomością technik analitycznych (w tym prawidłowo zastosowała metody statystyczne, w tym krzywe Kaplana-Meiera dla oceny śmiertelności (różnice istotne statystycznie, $p=0,03$) i dla progresji choroby do etapu, gdy pacjent wymaga wentylacji mechanicznej (różnice nieistotne statystycznie $p=0,93$), ale również z ewidentnie gruntowną wiedzą dokonała analizy kosztów – prawidłowo identyfikując miejsca powstawania kosztów w systemie, posługując się właściwą nomenklaturą i analizując koszty nie tylko w ujęciu całościowym, ale również w podziale na grupy rodzajowe. **Wyniki tego badania pokazują wartość programu lekowego, rolę jaką odgrywa w Polsce i podtrzymuje zasadność jego kontynuacji.**

#P2. W badaniu ponownie wykorzystano dane typu RWD, tym razem do oceny konsumpcji leków stosowanych w leczeniu zaburzeń i chorób psychicznych (dane z systemu zdrowia) oraz systemu zabezpieczenia społecznego w celu oceny powszechności przebywania na zwolnieniach lekarskich z powodu ww. chorób. Kandydatka, podobnie jak w P1, prawidłowo posługując się metodami analizy danych, wykazała, że o ile konsumpcja leków nie zmieniła się istotnie wraz z rozwojem pandemii COVID-19, to już liczba zwolnień lekarskich tak ($p<0,01$). **Wyniki tego badania mogą służyć jako wskazówka do planowania programów zdrowotnych, które mają za zadanie chronić zdrowie psychiczne Polaków. Sama obserwacja sprzedaży leków może być niewystarczająca do oceny skali zjawiska, a widoczne różnice pomiędzy sprzedażą leków (bez zmian w czasie pandemii), a liczbą zwolnień lekarskich, mogą być przejawem szeregu zjawisk (od nadwykorzystywania zwolnień aż do ograniczonego zaufania Polaków do farmakoterapii).**

#P3. W badaniu tym oceniono jak dane typu RWD mogą być wykorzystane do ograniczania kosztów leczenia z perspektywy pacjenta oraz płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) poprzez właściwe stosowanie leków generycznych. Artykuł porusza pośrednio bardzo ważny temat z obszaru zdrowia publicznego, jakim jest przestrzeganie zaleceń farmaceutycznych. W publikacji wykorzystano dane systemowe związane z przepisywaniem Metforminy w 2019 roku. Analizie poddano ponad 1 milion recept (wydanych w wersji elektronicznej), wskazując jednocześnie, że lek generyczny był

wydany pacjentowi jedynie w 4,81% przypadków (dla Metforminy jeszcze mniej, bo w 2,73%). Sprawnie przeprowadzona analiza kosztów wykazała, że z perspektywy pacjenta możliwe jest zaoszczędzenie około 1 zł na każdym opakowaniu oraz, że również płatnik publiczny zaindeksowałby oszczędności rzędu 1,18 zł na opakowaniu. Na tej podstawie oszacowano utratę oszczędności płatnika publicznego rzędu 8,31% całkowitych kosztów refundacji farmaceutycznej w roku 2019. **Wyniki tego badania pokazują potencjalne możliwości uzyskania oszczędności w systemie zdrowia – zarówno dla pacjenta, jak i płatnika publicznego, stosowanie danych RWD może wobec tego być wykorzystane jako jeden z argumentów w procesie podejmowania decyzji refundacyjnych.**

#P4. (UWAGA: link prowadzący do artykułu udostępniony przez Doktorantkę nie działa, jednak do autoreferatu dołączono pełnotekstową wersję artykułu, którą posłużono się w przygotowywaniu niniejszej recenzji)

W badaniu tym poruszono aktualną i ważną tematykę punktów końcowych osiąganych przez pacjentów w związku ze stosowaną terapią. Ocena efektywności klinicznej, również z wykorzystaniem punktów pochodzących od samych pacjentów, jest niezwykle ważnym aspektem oceny technologii medycznych. Celem badania była ocena sposobu leczenia Ramiprilem oraz kosztów jego wykorzystania w terapii nadciśnienia tętniczego. Na podstawie danych pochodzących z systemu zdrowia wykazano, że istnieje wiele schematów leczenia (monoterapia, terapie łączone) i, że są one stosowane z różną częstotliwością, jak również, że różne schematy terapeutyczne powiązane są z różnymi kosztami - ponoszonymi zarówno przez pacjenta, jak i przez płatnika publicznego. Zmiana schematów leczenia może wiązać się z oszczędnościami oraz korzyściami klinicznymi. **Wnioski płynące z pracy są jednoznacznie zachętą do poszukiwania bardziej efektywnych klinicznie i finansowo schematów leczenia, zwłaszcza w chorobach społecznych, których rozpowszechnienie implikuje wysoką wartość wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjenta. Spośród wszystkich przedstawionych prac, koncepcyjnie i metodologicznie publikacja ta jest najmniej zaawansowana, jednak sprawnie prezentuje zjawisko ważne z perspektywy zdrowia publicznego i nauk o zdrowiu.**

2.3. Poprawność wnioskowania

Wyniki, które zostały uzyskane przez Kandydatkę zestawiono w 4 pracach, które omawiają kolejno zagadnienia: umieralności i progresji choroby w grupie pacjentów z SMA – korzystających z programu lekowego Nusinersenem oraz pacjentów, którzy z tego programu nie korzystali, powszechności przyjmowania leków stosowanych w leczeniu zaburzeń i schorzeń psychicznych oraz korzystania ze zwolnień lekarskich z ww. powodów w czasie pandemii, powszechności wydawania pacjentom leków generycznych, a także korzyści płynących ze zmiany schematu leczenia w nadciśnieniu tętniczym.

Podsumowując, przedstawione prace są wartościowe pod względem możliwości zastosowania ich wyników w budowaniu koncepcji systemu zdrowia, warto jednak mieć na uwadze, że podejmowana przez Kandydatkę tematyka pokazuje przede wszystkim narzędzie służące do analizy, nie mówi jednak nic o powodach/przyczynach obserwowanych zjawisk. W przyszłości warto pochylić się również nad tymi tematami i ustalić np. jakie są powody, dla których nie zaleca się w Polsce leków generycznych (niewiedza, niechęć farmaceutów, niechęć samych pacjentów) czy stosuje takie, a nie inne schematy terapeutyczne. Byłby to naturalny kierunek dla dalszych badań Kandydatki.

3. Ocena formy językowej i technicznych aspektów opracowania

Cały autoreferat ma prawidłową strukturę i jest napisany poprawnym językiem angielskim. Chciałabym jednak zwrócić uwagę na drobne błędy natury redakcyjnej i językowej.

- Link prowadzący do artykułu P4, który został zawarty w autoreferacie, nie działa.
- O ile w publikacjach Kandydatka posługuje się skrótem NHF (ang. *National Health Fund*) dla nazwania płatnika publicznego w Polsce, to już w autoreferacie stosuje skrót NFZ (czyli skrót od nazwy polskojęzycznej), a przecież autoreferat jest również, podobnie jak artykuły, napisany w języku angielskim.
- Bibliografia w autoreferacie powinna być wyjustowana, podobnie jak zostało to uczynione w reszcie dokumentu.
- W hipotezie 4 wskazany jest jeden artykuł (P4), jednak omyłkowo zastosowano określenie *articles* (str. 16 Autoreferatu).

4. Podsumowanie recenzji

Całość przedstawionego mi do recenzji materiału, tj. autoreferat oraz zbiór 4, publikacji oceniam bardzo wysoko. Drobne uwagi, przedstawione w punkcie 3 niniejszej recenzji, nie umniejszają wartości rozprawy ani możliwości aplikacji uzyskanych wyników w systemie zdrowia. Cykl 4 publikacji opublikowany został w większości w wysoko punktowanych czasopismach z listy JCR i stanowi kompleksowe omówienie przykładów zastosowania danych, pochodzących głównie z systemu zdrowia, do optymalizacji terapii różnych grup pacjentów.

Koncepcja pracy, sposób jej realizacji oraz wnioskowanie są spójne, konsekwentne i świadczą o samodzielności naukowej Doktorantki, zostały bowiem przeprowadzone w sposób staranny i logiczny. W przedstawionych badaniach Kandydatka wykazała się należytym warsztatem badawczym i analitycznym oraz gruntowną znajomością tego, w jaki sposób działa system zdrowia. Uzyskane wyniki zostały w sposób drobiazgowy przeanalizowane, a następnie właściwie zinterpretowane, co pozwoliło na postawienie prawidłowych wniosków, na co bez wątpienia miała wpływ widoczna znajomość tematyki, która cechuje Doktorantkę. Przeprowadzone badania pozwoliły na pogłębienie aktualnej wiedzy na temat roli danych typu RWD, gdyż Doktorantka zwróciła uwagę na potencjalne korzyści kliniczne i finansowe możliwe do uzyskania po zastosowaniu wniosków płynących z ich analizy.

Pewien niedosyt pozostawia, iż Kandydatka jest pierwszym autorem jedynie w jednej publikacji z IF (P1), a w najwyższej punktowanej publikacji (P3) jest przedostatnim autorem. Niemniej jednak, należy mieć na względzie również to, że czasopismo *International Journal of Environmental Research and Public Health* straciło punktację IF w 2023 roku, a więc już po złożeniu i opublikowaniu artykułu P2, w którym Kandydatka jest pierwszym autorem, a czasopismo pierwotnie miało (zgodnie z wiedzą recenzenta) ponad 4 IF. Warto również podkreślić, że we wszystkich pracach współautorzy wskazali,

że mgr Dominika Krupa odpowiadała m.in. za współtworzenie metodyki analiz oraz interpretację wyników, co świadczy o samodzielności Kandydatki i jest dużym atutem przedstawionego cyklu.

Za szczególnie cenne w rozprawie doktorskiej mgr Dominiki Krupy uważam:

- wieloaspektowe podejście do tematyki zastosowania danych typu RWD (brak skupienia tylko na jednej jednostce chorobowej, analiza różnych rodzajów kosztów),
- zaawansowane metody analizy danych, w tym gruntowna wiedza na temat metod statystycznych i ich właściwe wykorzystywanie,
- spójność autoreferatu z zasadami prowadzenia badań naukowych (m.in. prawidłowo postawione hipotezy badawcze, wnioski odpowiadające hipotezom, znajdujące potwierdzenie w wynikach badań, wchodzących w skład cyklu).

Podsumowując, stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska pt. *„Wykorzystanie danych z praktyki klinicznej (ang. Real-world evidence, RWE) w optymalizacji farmakoterapii w wybranych jednostkach chorobowych”*, stanowiąca kompleksowe i szerokie omówienie problemu jakim jest gotowość do stosowania danych pochodzących z rzeczywistego świata, jest oryginalnym i wartościowym osiągnięciem naukowym, a zawarte w recenzji drobne uwagi w żaden sposób nie rzutują na wartość naukową dokonania.

Uważam, że Doktorantka wykazała się umiejętnością oryginalnego rozwiązania problemu, wszechstronną wiedzą teoretyczną oraz dowiodła, iż posiada umiejętność samodzielnego prowadzenia badań naukowych. W związku z tym, że **praca spełnia warunki** wymienione w art. 187 ustawy Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. Zm.), wnioskuję do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o **przyjęcie rozprawy i dopuszczenie mgr Dominiki Krupy do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**