



ul. Rokietnicka 3
60-806 Poznań

tel. 61 641 85 00
fax 61 641 84 99
e-mail: farmakoeconomika@ump.edu.pl

Poznań 04.09.2024

Ocena

rozprawy doktorskiej w formie opublikowanego cyklu prac

Pani mgr Dominiki Krupy

realizowana w ramach Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu,

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie

w dyscyplinie nauki o zdrowiu

pt. „Wykorzystanie danych z praktyki klinicznej (ang. Real-World Evidence, RWE) w optymalizacji farmakoterapii w wybranych jednostkach chorobowych”.

Promotor rozprawy doktorskiej: **Prof. dr hab. n. med. n. zdr. Marcin Czech**

XXI wiek (oprócz zmian, które wymogła na świecie pandemia COVID-19) charakteryzuje się bardzo dużymi „skokami technologicznymi”, gdzie oprócz rozwoju typowych technologii medycznych nie opartych do tej pory na danych z praktyki klinicznej - Real-World-Evidence (RWE) (m.in. oceny stanu zdrowia pacjenta, podstawowa diagnostyka i leczenie objawowe), coraz częściej zwracamy uwagę na dostęp do znaczących ilości danych. Działania tego typu (badania oparte na RWE) pozwalają na otwarcie nowych perspektyw w obszarze nowoczesnej i skutecznej medycyny oraz ekonomii zdrowia. Jest to swego rodzaju trend, który coraz częściej jest obserwowany – ale w rzeczywistości – chyba nie do końca wykorzystywany. Na dzień dzisiejszy najczęściej można zaobserwować działania tego typu w obszarze rejestracji produktów farmaceutycznych oraz potencjalnych decyzji refundacyjnych.

Warto w tym momencie zauważyć, iż szersze (optymalne? prawidłowe?) zastosowanie Real-World-Evidence (RWE) oprócz wspomnianych powyżej działań zapewnia bardziej całościowe i praktyczne zrozumienie wyników leczenia, kosztów oraz ich implikacji w realnych warunkach leczniczych XXI w. Tym samym dostarcza ono cennych spostrzeżeń, które potencjalnie mogą (zdaniem Recenzenta) i realnie wspierają w znacznym stopniu podejmowanie decyzji opartych na dowodach oraz przyczyniają się do opracowywania „prawidłowej” polityki w systemie opieki zdrowotnej w Polsce i na świecie.

Obecna analiza polskiego rynku medyczno-farmaceutycznego wskazuje, iż możliwe do zidentyfikowania koszty ochrony zdrowia systematycznie rosną - per capita wzrosły z 3 032

PLN w 2015 roku do 5 459 PLN w 2022 roku (prawie 9% vs realny PKB - w tym samym okresie wzrost nieco ponad 4% rocznie). Tendencja ta jednoznacznie wskazuje na konieczność rozwiązania problemu dynamiki wydatków na ochronę zdrowia w polskiej gospodarce.

Według dostępnych danych w 2024 roku z budżetu NFZ (ponad 157 miliarda złotych) to wydatki na leki stanowiące drugą, co do wielkości kategorię tj. ponad 21 miliarda złotych (w tym zawarta jest m.in. refundacja leków w aptekach, programy lekowe oraz chemioterapia).

Wydatkowanie tak znacznych kwot pieniędzy powinno być (i w pewnej części jest już obecnie) poparte wysokiej jakości źródłami danych np. RWD (Real-World Data). Doktorantka również zwraca na to uwagę twierdząc, iż „...wiele instytucji gromadzi ogromne ilości informacji, które mają potencjał do generowania dowodów na potrzeby kwestii związanych z opieką zdrowotną. Bazy danych należące do NFZ, ZUS czy Ministerstwa Zdrowia zawierają lata danych dotyczących stanu i trendów w populacji polskiej. Dzięki rozwojowi nauki o danych, w tym między innymi uczeniu maszynowemu, przetwarzaniu języka naturalnego i algorytmom sztucznej inteligencji, analiza tych informacji i ich powiązanie z zewnętrznymi źródłami staje się coraz łatwiejsze, co pozwala na tworzenie kompleksowego obrazu analizowanego zagadnienia.”

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że zagadnienie, które porusza w swojej pracy Doktorantka Pani mgr Dominika Krupa jest szczególnie istotne – można zaryzykować twierdzenie zagadnienia wieloaspektowego – również (a może szczególnie) w aspekcie płatnika.

Przedstawiona do oceny praca stanowi zbiór **4 prac opublikowanych w latach 2015-2023 o łącznym Impact Factor IF = 9,325 oraz MEiN = 285** (dane na daty publikacji niniejszych prac). Prace te wcześniej zrecenzowane i uznane naukowo dotyczyły RWE w przypadku m.in. chorób rzadkich, leków generycznych, czy pandemii COVID-19. Poza cyklem Doktorantka posiada jeszcze 4 prace. Łączny dorobek Pani mgr Dominiki Krupy wynosi **Impact Factor IF = 11,298 oraz MEiN = 305**.

Na bibliografię pracy doktorskiej (w ramach publikacji) składa się 101 pozycji piśmiennictwa - liczba pozycji w poszczególnych publikacjach: publikacja 1 – 16 pozycji; publikacja 2 – 28 pozycji; publikacja 3 – 41 pozycji; publikacja 4 – 16 pozycji.

W układzie omówienia dysertacji zostały użyte 42 pozycje literaturowe.

We wstępie opisu dysertacji, oprócz streszczenia w języku polskim i angielskim, Doktorantka przedstawiła w języku angielskim (całość dysertacji została wykonana tym języku) analizę zasadniczych czynników wpływających na stan zdrowia ludności Polski. Skupiła się ona przede wszystkim na uchwyceniu i porównaniu tzw. „śmiertelności możliwej do uniknięcia” (preventable mortality) dzięki zastosowaniu skutecznych interwencji medycznych m.in. profilaktyki pierwotnej (np. szczepienia) u osób do 75 roku życia. Drugim istotnym elementem wskazanym przez Doktorantkę była „śmiertelność możliwa do leczenia” (treatable mortality) – tj. skuteczne leczenie chorób przewlekłych (np. nadciśnienia, cukrzycy). Następnie mgr D. Krupa płynnie przeszła do aspektu wydatków publicznych na ochronę zdrowia w Polsce – nawiązując do wspomnianego wcześniej budżetu NFZ i jego zasadniczego

podziału, ilustrując to doskonale odpowiednią ryciną (Figure 1). Zostały także poruszone aspekty roli optymalizacji farmakoterapii w realiach systemu opieki zdrowotnej wraz z rolą jaką w tym odgrywa Real-World Evidence (RWE), jako źródło oceny badanych interwencji medycznych. Zostało to dodatkowo (zdaniem Recenzenta bardzo starannie) uzupełnione trafnymi przykładami RWE w praktyce (Table 1).

W dalszej części pracy zostały przedstawione CELE wykonanego badania:

1. nowe dowody na temat sposobów, w jakich optymalizacja farmakoterapii może zostać wykorzystana w celu poprawy systemu opieki zdrowotnej w Polsce (**cel zasadniczy**);
2. zachęcanie do wykorzystania danych z Real-World Evidence (RWE) w podejmowaniu decyzji w ochronie zdrowia;
3. określenie roli zarządzania farmakoterapią w wybranych jednostkach chorobowych;
4. zbadanie skutków niewystarczającej skuteczności farmakoterapii;
5. analizę aspektów finansowych zarządzania farmakoterapią (**4 cele dodatkowe**).

Wszystko to zostało uzupełnione 6-cioma hipotezami badawczymi – adekwatnymi do wszystkich ww. celów:

H1 dotyczyła publikacji 1-3 – potencjalne wykorzystanie RWD w kierowaniu polityką zdrowotną;

H2 dotyczyła publikacji 1 – prawidłowo wykorzystywana farmakoterapia to narzędzie przynoszące korzyści kliniczne pacjentom;

H3 dotyczyła publikacji 3-4 – zarządzanie farmakoterapią to narzędzie przynoszące oszczędności w systemie ochrony zdrowia;

H4 dotyczyła publikacji 2 – skutki niewystarczającej lub niedostatecznie wykorzystywanej farmakoterapii w aspekcie zmniejszonej produktywności pracowników i uzależnieniu od świadczeń zdrowotnych;

H5 dotyczyła publikacji 2-3 – farmakoterapia nie zawsze jest obecnie optymalnie stosowana w Polsce;

H6 dotyczyła publikacji 1, 3-4 – istnieją obszary, w których poprawa farmakoterapii w Polsce mogłaby przynieść korzyści kliniczne i finansowe zarówno dla pacjentów, jak i dla płatników.

Następnie przedstawiono skrótowo opis 4 prac stanowiących cykl podlegających ocenie publikacji w układzie chronologicznym, gdzie Doktorantka była 2x pierwszym autorem:

[1] **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>

Ministry of Science points 40

Impact Factor 2.800

[2] **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>

Ministry of Science points 140

[3] 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>

Ministry of Science points 100

Impact Factor 6.525

[4] 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>

Ministry of Science points 5

Wyniki badań zostały przedstawione w postaci recenzowanych prac w punktowanych IF i MEiN czasopismach. W tym miejscu pragnę zaznaczyć, iż dane te zostały przedstawione bardzo przejrzysto i logicznie (zgodnie z wymogami czasopism) z zachowaniem pełnych zasad (wytycznych) analiz badawczo-ekonomicznych.

W publikacji nr 1 jako pierwsza Autorka (wkład 60%) Doktorantka w badaniu opartym na danych zaczerpniętych z systemu zdrowia (RWD) porównała umieralność oraz progresję rdzeniowego zaniku mięśni (SMA) w dwóch grupach pacjentów, urodzonych przed i po wprowadzeniu na rynek polski programu lekowego Nusinersen (B.102.FM). Doktorantka wykazała się tutaj zaawansowaną znajomością technik analitycznych, stosując m.in. krzywe Kaplana-Meiera do oceny śmiertelności (uzyskała istotne różnice dla $p = 0,03$) oraz progresji do wentylacji mechanicznej (w tym przypadku nieistotne różnice dla $p = 0,93$). Dokonała ona także (zdaniem Recenzenta) trafnej analizy kosztów, precyzyjnie identyfikując ich źródła w systemie ochrony zdrowia uwzględniając różnorodne kategorie wydatków.

Podsumowując, otrzymane w badaniu wyniki jednoznacznie potwierdziły wartość programu lekowego i wskazały na konieczność jego kontynuacji w Polsce.

W drugiej pracy Autorka (wkład 75%) wykorzystała dostępne dane RWD do oceny stosowania leków psychotropowych oraz liczby wystawionych zwolnień lekarskich z powodu chorób psychicznych. Doktorantka, stosując właściwie dobrane metody analizy wykazała, że choć konsumpcja leków nie zmieniła się znacząco podczas pandemii COVID-19, to jednak liczba zwolnień lekarskich istotnie wzrosła (znamiennność statystyczna na poziomie $p < 0,01$).

Podsumowując, przedstawione wyniki sugerują, że same dane o sprzedaży leków mogą nie odzwierciedlać pełnej skali problemu, a różnica między konsumpcją leków a liczbą zwolnień może wynikać z różnych czynników, takich jak np. ograniczone zaufanie do farmakoterapii, czy też „nadużywanie” wystawianych zwolnień L4.

W trzecim artykule (gdzie mgr D. Krupa była przedostatnim autorem – ale jej wkład w pracę wynosi 25%) oceniano, jak dane RWD mogą potencjalnie pomóc w obniżeniu kosztów leczenia dla pacjentów i NFZ-tu np. poprzez lepsze stosowanie leków generycznych.

Przeanalizowano dane dotyczące przepisywania Metforminy w 2019 roku, obejmujące ponad milion recept. Autorzy wraz z Doktorantką wykazali, że lek generyczny był wydawany tylko w 4,81% przypadków, a w przypadku Metforminy nawet rzadziej (2,73%).

Podsumowując – w pracy wykazano, że pacjenci mogli zaoszczędzić 1 zł na opakowaniu, a NFZ 1,18 zł, co oznaczałoby oszczędności na poziomie 8,31% całkowitych kosztów refundacji. Badanie to pokazuje realny potencjał RWD w generowaniu oszczędności dla pacjentów oraz całego systemu zdrowia jako potencjalne i realne wsparcie decyzji refundacyjnych na poziomie decydenta centralnego.

W publikacji nr 4 – gdzie Doktorantka jest trzecim autorem (ale wkład w pracę na poziomie 40%) dokonano oceny punktów końcowych u pacjentów leczonych Ramiprilem w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Analiza danych pozyskanych z systemu zdrowia wykazała, że różne schematy leczenia (m.in. monoterapia, terapie łączone) stosowane są z różną częstotliwością i generują różne koszty dla pacjenta i NFZ-tu. Zmiana schematów leczenia może przynieść zatem wymierne oszczędności oraz (co w wielu przypadkach jest znaczącą wartością dodaną) – istotną – dodatkową poprawę kliniczną.

Podsumowując – wnioski zachęcają do poszukiwania bardziej efektywnych schematów leczenia, szczególnie w chorobach przewlekłych, które generują wysokie koszty. Mimo, że publikacja jest nieco mniej zaawansowana badawczo (biorąc pod uwagę trzy poprzednie) jasno i jednoznacznie przedstawia ona ten istotny problem zdrowia publicznego w Polsce.

Omówienie wyników zostało przez Autorkę przedstawione w bardzo przejrzysty i klarowny sposób. Doktorantka bardzo dobrze orientuje się w tematyce badawczej poruszanej w rozprawie doktorskiej.

Wyniki uzyskane przez Doktorantkę zostały przedstawione w czterech pracach, które omawiają: śmiertelność i postęp choroby w grupie pacjentów z SMA, korzystających z leczenia Nusinersenem, w porównaniu do tych, którzy nie uczestniczyli w programie; powszechność stosowania leków psychotropowych i korzystania ze zwolnień lekarskich z tego powodu w trakcie pandemii; częstotliwość wydawania pacjentom leków generycznych oraz korzyści wynikające ze zmiany schematów leczenia w nadciśnieniu – i w takim schemacie zostały omówione.

Podsumowując, prace te wnoszą cenną wiedzę na temat możliwości wykorzystania wyników do kształtowania systemu opieki zdrowotnej, skupiając się głównie na narzędziach analitycznych, nie zagłębiając się zbyt szczegółowo w przyczyny zaobserwowanych zjawisk.

W tym miejscu chciałbym podkreślić, iż przeprowadzone badania mają – w opinii Recenzenta – charakter innowacyjno-decyzyjny w formie zebrania danych publikacyjnych w podjętej (bardzo istotnej i szeroko ujętej) tematyce RWE. Wyniki przedstawione w dysertacji (sugerowane przez Autorkę) **ukazują niezaprzeczalnie aspekt praktyczny** doktoratu – sposób w jaki farmakoterapia może być wykorzystana jako skuteczne narzędzie polityki zdrowotnej w celu:

1. obniżenia kosztów ponoszonych przez pacjentów;
2. obniżenia kosztów dla publicznego płatnika;

3. potencjalnej poprawy wyników leczenia;
4. zwiększenia przestrzegania zaleceń terapeutycznych;
5. redukcji kosztów ubezpieczeń społecznych;
6. poprawy produktywności pracowników poprzez zmniejszenie absencji chorobowych.

Moim zdaniem ważne są wszystkie wymienione powyżej punkty, gdyż przedstawione aspekty obejmują szerokie zastosowania farmakoterapii jako narzędzia polityki zdrowotnej – od kosztownych terapii chorób rzadkich po powszechnie występujące choroby przewlekłe.

Praktycznie znaczących uwag brak – z obowiązku Recenzenta zwracam uwagę tylko na drobne błędy edytorskie:

1. nie działający link do pracy nr 4 (*Server Error in '/' Application*) – rekompensuje to dołączona praca oryginalna;
2. brak wydzielonych „jednoznacznie” wniosków w punktach (co ułatwiłoby ostateczne podsumowanie); oczywiście w rozdziale 9. Conclusions są potwierdzone wszystkie hipotezy;
3. praca nr 4 jest stosunkowo najbardziej „odległą” – rocznikowo i metodologicznie (to tylko „swobodna” uwaga Recenzenta);
4. brak danych literaturowych, na jakich została opracowana własna tabela – Table 1.

Dysertację oceniam zatem bardzo wysoko – podkreślając, iż przedstawiona do oceny dysertacja w formie zwartych publikacji wykazuje zdaniem Recenzenta niezaprzeczalną wartość poznawczo-decyzyjną w aspekcie wykorzystania danych typu RWE w optymalizacji farmakoterapii na dobrze dobranych jednostkach chorobowych.

Na podstawie przedstawionych powyżej dowodów oceniana rozprawa spełnia wymogi/warunki art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.) (oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, wykazanie ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej), dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o **przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pani mgr Dominiki Krupy do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.**

Jednocześnie wnoszę (w miarę możliwości Wydziału) o wyróżnienie tej dysertacji ze względu na merytorykę oraz jakość przedstawionych prac.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

UNIwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
*Katedra i Zakład Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej*
60-806 Poznań, ul. Rokietnicka 3
tel. 61 641 85 00, fax 61 641 84 99

dr hab. Krzysztof Kars, prof. UMP