

Gdańsk, 31.03.2020 r.

Dr hab. Agnieszka Zimmermann
Kierownik
Zakładu Prawa Medycznego i Farmaceutycznego
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

RECENZJA

rozprawy doktorskiej mgr farm. Aleksandry Baran-Kooiker pt. „Wykorzystanie wielokryterialnej analizy decyzyjnej w refundacji leków sierocych” napisanej pod kierunkiem prof. dr hab. Marcina Czecha

Ocena wyboru tematu

Leki sieroce są jednymi z najdroższych dostępnych na rynku a przy konieczności stosowania ich przez wiele lat większości pacjentów nie stać na obciążenia finansowe związane z terapią. Dostęp chorych do leków sierocych jest właściwie miarą rozwoju cywilizacyjnego współczesnego społeczeństwa. Pacjenci dotknięci rzadkimi chorobami nie mogą zostać odsunięci od postępu dokonującego się w nauce i medycynie. Dostęp do refundowanych terapii lekami sierocymi stanowi realizację podstawowego prawa pacjenta – prawa dostępu do świadczeń opieki zdrowotnej. Pacjenci dotknięci chorobą rzadką czy ultraradką mają prawo korzystania ze świadczeń diagnostycznych i terapeutycznych, tak samo jak prawo to realizowane jest względem pacjentów cierpiących na bardziej powszechne zaburzenia.

W zaleceniu Rady Unii Europejskiej z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02) wskazano, „że choroby rzadkie dotykają od 27



do 36 milionów ludzi w UE i są kluczowym priorytetem w dziedzinie polityki zdrowotnej, ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów i niedobór odpowiednich kompetencji i specjalistycznej wiedzy dotyczących poszczególnych chorób”. W komunikacie „Rzadkie choroby: wyzwania stojące przed Europą” (COM(2008) 679 final z dnia 11 listopada 2008 r.) określono ogólną strategię wspierania państw członkowskich w diagnozowaniu i leczeniu obywateli UE cierpiących na rzadkie choroby oraz sprawowaniu nad nimi opieki. Komunikat koncentruje się na trzech głównych obszarach:

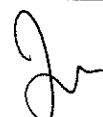
- poprawie rozpoznawania rzadkich chorób i społecznej świadomości ich istnienia;
- wspieraniu polityki dotyczącej rzadkich chorób w państwach członkowskich w dążeniu do spójnej strategii ogólnej; oraz
- rozwijaniu współpracy, koordynacji i regulacji w zakresie rzadkich chorób na poziomie UE.

Zgodnie z zaleceniem Rady UE w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (Dz.U. C 151 z 3.7.2009, s. 7–10) każde państwo członkowskie powinno posiadać krajową politykę zdrowotną wobec tych chorób.

Leki sieroce rejestrowane są w Unii Europejskiej w trybie jednolitej procedury scentralizowanej. Samo wprowadzenie leku na rynek nie jest jednak jednoznaczne z identyczną dostępnością farmakoterapii dla pacjentów z różnych krajów Unii. Rozbieżności w refundowaniu leków sierocych są znaczne, dla przykładu liczba refundowanych leków na Litwie wynosi 25, a w Niemczech i Holandii refundowana jest większość leków sierocych dostępnych na rynku europejskim.

Podczas kreowania polityki zdrowotnej należy brać pod uwagę specyfikę chorób rzadkich i odmienność leków sierocych. Powinno się rozważyć odstępstwa od ogólnie przyjętej procedury oceny leków z zachowaniem ich efektywności kosztowej i wpływu na budżet. W wielu krajach nie ma niestety spójnych rozwiązań systemowych ani odrębnego podejścia do oceny HTA dla leków sierocych. Rozwiązaniem mogłoby być wprowadzenie dodatkowych narzędzi oceny technologii lekowych.

Doktorantka w swojej pracy słusznie dążyła do dokonania oceny możliwości wdrożenia modelu wielokryterialnej analizy decyzyjnej (WAD) EVIDEM (3.0), który miałby posłużyć jako alternatywna lub uzupełniająca metoda HTA dla leków sierocych. Ambitnym założeniem projektu, składającego się na rozprawę doktorską, było dokonanie porównania



wad i zalet tego systemu. Niezwykle ciekawym, ze względów aplikacyjnych, jest ustalenie preferencji decydentów odnośnie domen, kryteriów i podkryteriów, które powinny być wzięte pod uwagę w procesie HTA leków sierocych oraz określenia ich względnego znaczenia podczas podejmowania decyzji refundacyjnych. Doktorantka w swojej pracy przeprowadziła przegląd aktualnej polityki zdrowotnej i społecznej względem chorób rzadkich w wybranych krajach Eurazji. Analizowała także regulacje prawne odnoszące się do rejestracji leków sierocych. Ważnym elementem pracy jest próba określenia nowych rozwiązań systemowych, które przyczyniłyby się do poprawy sytuacji pacjentów z chorobami rzadkimi oraz propagowania wiedzy na ten temat.

Praca jest nowatorska - tematyka analizowana przez Doktorantkę jest istotna i aktualna a uzyskane w pracy wyniki poza ich charakterem odkrywczym mogą mieć znaczenie aplikacyjne. Projekt badawczy stanowiący recenzowaną pracę doktorską oceniam jako bardzo ważny zarówno z punktu widzenia poznawczego jak i jego implikacji praktycznych. Wnioski płynące z pracy mogą stanowić cenne wskazówki dla decydentów ustalających zasadność i wysokość poziomu refundacji leków sierocych. Jak wskazuje Doktorantka, recenzowany projekt badawczy był jednym z przyczynków wzięcia pod uwagę WAD jako zalecanej metody HTA dla leków sierocych w polskiej Polityce Lekowej na lata 2018-2022 (str. 60).

Ocena merytoryczna

Doktorantka przedstawiła rozprawę doktorską w formie broszury stanowiącej kompilację 5 artykułów, które ukazały się w latach 2018-2019 w recenzowanych czasopismach anglojęzycznych oraz rozdziału w polskojęzycznej książce (recenzowanej). Wartość naukowa pracy doktorskiej została potwierdzona poprzez niezależną procedurę weryfikacyjną.

Projekt badawczy będący tematem rozprawy doktorskiej został zrealizowany etapami opisanymi w poszczególnych publikacjach. W pierwszej z nich (pozycja nr 1 - *Bridging East with West of Europe – a comparison of orphan drugs policies in Poland, Russia and the Netherlands*) dokonano zestawienia systemów refundacyjnych, polityki zdrowotnej i społecznej dla chorób rzadkich w wybranych krajach Europy, w których zaplanowano

badanie (Polska, Rosja, Holandia). Doktorantka wykazała różnice występujące pomiędzy krajami należącymi do UE a także pomiędzy nimi a Rosją. Przykładem ilustrującym te rozbieżności jest m.in. liczba refundowanych leków sierocych czy diagnozowanych chorób rzadkich w badaniach przesiewowych. Kolejna w cyklu praca (pozycja nr 2 - *Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) models in Health Technology Assessment of orphan drugs – a systematic literature review. Next steps in methodology development?*) przedstawia aktualny stan wiedzy na temat WAD w ocenie technologii medycznych dla leków sierocych. Zawiera m.in. przegląd istniejących modeli oraz ich struktury, opis elementów a także możliwości ich ulepszenia. W pracy wykazano, że rozpoznane i zanalizowane modele WAD różnią się a czasem nawet nie spełniają podstawowych wymagań i założeń przewidzianych w wytycznych ISPOR-The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research dotyczących zasad ich tworzenia i wykorzystania. Różnice zaobserwowano w metodach przyznawania wag oraz punktacji, uwzględnienia lub rozdzielenia aspektu finansowego czy punktu widzenia względem, którego dany model był stworzony (społecznego, płatniczego lub wytwórcy leków). W pracy zasugerowano, iż harmonizacja modeli oraz międzynarodowa współpraca w celu ich ulepszenia jest nieodzowna przed pełnym wprowadzeniem WAD do praktyki oceny leków sierocych. Następną pracą przeglądowną (pozycja nr 3 - *Overview of regulatory initiatives in the European Union to stimulate research and accelerate access to orphan drugs and other high medical need products*) analizuje regulacje prawne dotyczące zasad rejestrowania leków sierocych i ich stosowania w terapii chorób rzadkich w Unii Europejskiej, ze szczególnym zwróceniem uwagi na programy oraz inicjatywy mające na celu przyspieszenie ich rozwoju oraz dopuszczania do obrotu. Dzięki przeprowadzonej analizie Doktorantka wykazała, że pomimo promowania innowacji oraz wczesnego dostępu do leków sierocych w UE ciągle istnieją obszary wymagające poprawy oraz zwiększenia efektywności np. w zakresie równego dostępu do leczenia lekami sierocymi w krajach członkowskich spowodowane brakiem harmonizacji w procesie oceny HTA oraz refundacji na poziomie UE. Praca nr 4 (*Applicability of the EVIDEM Multi-criteria Decision Analysis Framework for orphan drugs – results from a study in 7 European and Asian countries*) ocenia możliwości wdrożenia modelu WAD EVIDEM framework (3.0), który miałby posłużyć jako alternatywna metoda oceny HTA leków sierocych w dużym regionie (w wybranych 7 krajach

Eurazji) oraz porównuje wady i zalety tego modelu. W pracy zbadano preferencje decydentów odnośnie domen, kryteriów i podkryteriów, które powinny być wzięte pod uwagę w procesie oceny HTA leków sierocych oraz określono ich względne znaczenie podczas podejmowania decyzji refundacyjnych. Piąta praca (*A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement systems in 12 European and Asian countries*) to przegląd strategii narodowych w zakresie terapii chorób rzadkich oraz systemów refundowania leków sierocych w wybranych 12 krajach Europy i Azji. Doktorantka wykazała, że w ciągu ostatnich lat liczba rejestrów pacjentów cierpiących na rzadkie choroby w UE rośnie w wyniku implementacji narodowych planów dla chorób rzadkich i zwiększonej współpracy międzynarodowej przede wszystkim o charakterze naukowym. Zauważyła, że zasady refundacji różnią się znacznie w poszczególnych, analizowanych krajach i zaobserwowała tendencję do zaostrzania się warunków ich refundacji.

Doktorantka opublikowała wyczerpujące opracowanie tematyki WAD w polskojęzycznym podręczniku „Farmakoekonomika w zarządzaniu zasobami ochrony zdrowia” pod red. Elżbiety Nowakowskiej. Na rozdział składa się omówienie modeli wielokryterialnej analizy decyzyjnej i zasad ich projektowania.

Stwierdzam, że tytuł pracy jest adekwatny do zawartych w rozprawie wyników. Prace składające się na rozprawę doktorską były poddane wcześniejszej ocenie przez redakcje czasopism i niezależnych recenzentów co zaświadcza, że Doktorantka posiada odpowiedni zasób wiedzy i niezbędne umiejętności do formułowania wniosków oraz posługiwania się piśmiennictwem naukowym. Projekt badawczy został rzetelnie zaplanowany i konsekwentnie, systematycznie zrealizowany. Świadczy to o dużej wiedzy prawno-analitycznej i farmakoekonomicznej Doktorantki.

Ocena formalno – redakcyjna

Na pracę doktorską składa się 5 tematycznie powiązanych artykułów opublikowanych w czasopismach: *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research* oraz *Frontiers in Public Health* w latach 2018, 2019 o łącznej wartości IF=5,403, i łącznej punktacji MNiSzW=165 a

także rozdział w książce, wydanej przez wydawnictwo Wolters Kluwer Polska Sp. z o.o. w roku 2018. Łączna, wysoka punktacja potwierdza odpowiedni poziom naukowy prac.

Do recenzji przedstawiono rozprawę obejmującą 128 stron z całościowym streszczeniem projektu w języku polskim i angielskim, wstępem, streszczeniami poszczególnych elementów pracy doktorskiej (artykułów, bez streszczenia rozdziału w książce), dyskusją oraz wnioskami wraz ze spisem zastosowanego piśmiennictwa. W broszurze zawarto kserokopie powiązanych tematycznie publikacji, wytłumaczono także używane w treści skróty. Artykuły oraz rozdział książkowy składające się na cykl publikacji mają charakter współautorski. Do opracowania dołączono oświadczenia innych twórców publikacji o ich udziale w pracach. Wkład Doktorantki w poszczególnych pracach wynosił:

- 40% (Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 75 No. 6 pp. 1409-1422, 2018; Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 76 No. 3 pp. 581-598, 2019; oraz Front. Public Health 7:416. doi: 10.3389/fpubh.2019.00416),
- 45% (rozdział w książce - Farmakoekonomika w zarządzaniu zasobami ochrony zdrowia),
- 60% (Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 76 No. 1 pp. 3-17, 2019) i
- 80% (Front. Public Health 6:287. doi: 10.3389/fpubh.2018.00287).

Jak wynika z oświadczeń o kontrybucji Doktorantka uczestniczyła w fazach zarówno projektowania, realizacji analiz jak i przygotowywania prac do publikacji.

Struktura pracy w mojej ocenie mogłaby zostać lepiej przygotowana. We wstępie Doktorantka omówiła sposób definiowania chorób rzadkich, leków sierocych a także zawarła ich charakterystykę. Przedstawiła także opis wielokryterialnej analizy decyzyjnej wraz z przedstawieniem jej modeli. We wstępie zawarto także cele, które Doktorantka postawiła w swojej pracy. Z punktu widzenia przejrzystości pracy właściwszym byłoby omówienie celu lub celów pracy w osobnym podrozdziale. Po streszczeniach poszczególnych prac, składających się na rozprawę doktorską zawarto dyskusję i wnioski. W części poświęconej streszczeniom nie zawarto jednak opisu jednej z publikacji cyklu - pominięto rozdział w książce. W części, w której omawiane są poszczególne prace zabrakło systematyczności. W streszczeniach nie ma jednolitego podziału na cel, opis zastosowanych metod, wyniki i wnioski. W niektórych pojawia się także szczątkowa dyskusja. Rozdział książkowy został także pominięty w części poświęconej na dyskusję i wnioski, co rodzi wątpliwość dotyczącą

celowości włączenia tej pozycji do ocenianej rozprawy doktorskiej. W dyskusji znajdują się odniesienia do poszczególnych prac z cyklu publikacji, które niestety cytowane są niespójnie – tytuły prac są zmienione względem oryginału (str. 30 – „*A review of rare disease policies and orphan drug reimbursement in 12 European and European and Asian countries, Health Policy*”, str. 33 *Testing the applicability of Multi-criteria decision analysis (EVIDEM framework) in seven European and Asian countries*), zmienione są także tytuły czasopism, w których ukazały się prace (str. 33 - *Testing the applicability of Multi-criteria decision analysis (EVIDEM framework) in seven European and Asian countries, Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*). Piśmiennictwo obejmuje 45 pozycji w języku angielskim i polskim. Bibliografia kończąca autoprezentację rozprawy doktorskiej wymienia prace, które ją stanowią (poz. 15, 16, 20, 33), co jest nielogiczne.

Uwagi i sugestie

Podczas recenzji przedstawionej dysertacji nasunęły się następujące uwagi i sugestie:

1. w kilku miejscach rozprawa wymaga dopracowania edytorskiego, np. sposób prezentacji publikacji będących podstawą pracy doktorskiej powinien być jednolity: w pkt 1 nie podano roku publikacji, w pkt 2 zastosowano inny sposób podania roku opublikowania pracy niż w pozostałych punktach; podając rozdział w książce mylnie (kilkukrotnie) zapisano nazwę wydawcy,
2. w pracy są błędy językowe, np. str. 28: „*Model EVIDEM powinien zostać uproszczeniu a jego implementacja wymaga stworzenia szczegółowej metodologii oraz wytycznych dotyczących jego zastosowania.*”
3. Doktorantka w swoim opracowaniu posługuje się pojęciem „Metodologia” pracy zamiast właściwego „Metodyka”. Metodologia to nauka o metodach badań naukowych i o sposobach przeprowadzania analiz oraz oceniania wartości poznawczej poszczególnych dyscyplin naukowych,
4. poszczególne prace są streszczane w sposób niejednolity (czasami podawane jest miejsce publikacji – np. str. 25 a w pozostałych miejscach już nie),



5. rażą niektóre sformułowania, np. „*Badanie pokazało*” zamiast np. „Badanie potwierdziło”,
6. w tekście w języku polskim używane są skróty anglojęzyczne, w sytuacji gdy powszechnie używane są określenia polskie, np. na str. 29: „*systemów refundacyjnych dla OMP w wybranych krajach*”,
7. w bibliografii zastosowano niejednolity sposób cytowania, czasami te same informacje dotyczące miejsca czy roku publikacji są powtarzane, np. – poz. 14, przy źródłach pochodzących z Internetu nie podano daty wejścia.

Podsumowanie

Przedstawiona do recenzji praca stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego. Wymienione w recenzji uwagi nie dotyczą merytorycznej wartości pracy. Przedstawiona rozprawa doktorska Pani Aleksandry Baran-Kooiker wskazuje, że Doktorantka jest dobrze przygotowana do podejmowania badań i wyzwań naukowych. Nowatorski charakter badań, kompetencje Doktorantki, umiejętność planowania pracy badawczej i formułowania wniosków oraz znaczenie uzyskanych wyników dla rozwoju nauki i praktyki zaświadcza o Jej dojrzałości naukowej. Zawarty w rozprawie cykl publikacji jest spójny tematycznie, uzupełnia bieżący stan wiedzy i przyczynia się do lepszego poznania metod oceny leków sierocych oraz zasadności ich refundacji w terapii chorób rzadkich i ultrarzadkich.

Praca spełnia wymogi stawiane rozprawom doktorskim, w pełni odpowiada warunkom określonym w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 o szkolnictwie wyższym i nauce. W związku z powyższym wnoszę do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Farmaceutycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie Pani mgr farm. Aleksandry Baran-Kooiker do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. Agnieszka Zimmermann

A. Zimmermann