



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%) wykorzystwała 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 (znamiennosć 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 Ramipilem 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

Kierownik  
Katedra i Zakład Farmakoeconomiki  
i Farmacji Społecznej

dr hab. Krzysztof Kas, prof. UMP