

Poznań 12.03.2022

Ocena rozprawy doktorskiej w formie opublikowanego cyklu prac Pana mgr Przemysława Holko realizowana w Instytucie Zdrowia Publicznego Wydziału Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki o zdrowiu pt. „Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce”.

W XXI wieku to oprócz niezaprzeczalnych postępów terapeutycznych w znaczącym obszarze medycyny, to niestety również coraz poważniejsze i rzetelniej udokumentowane doniesienia oraz metaanalizy dotyczące zmniejszenia lub całkowitego braku skuteczności terapeutycznej coraz większej liczby jednostek chorobowych. Można to oczywiście złożyć na karb coraz lepszej, szybszej (ale też powodującej większą ilość wykrywanych przypadków) udoskonalanej diagnostyki. Jednak coraz częściej zwracamy uwagę również na fakt pewnej „oporności” leczenia występujących między innymi w chorobach przewlekłych. Niesie to za sobą konieczność wprowadzania na coraz szerszą skalę nowoczesnych (drogich bo nowych i często celowanych) terapii po niepowodzeniach w leczeniu po zastosowaniu klasycznych metod skutecznych dotychczasowo i będących dalej standardami leczenia.

Przykładem takiej jednostki chorobowej może być choroba Leśniowskiego-Crohna będąca przewlekłym i nawracającym stanem zapalnym układu pokarmowego człowieka przebiegająca dość często objawami pozajelitowymi (ok. 35-40% chorych) lub w powiązaniu z innymi zaburzeniami np. na tle immunologicznym - przykładem może być łuszczyca.

Według ostatnich danych populacyjnie w samej Europie może to dotyczyć nawet do 700.000 chorych, co przekłada się na ok. 13 chorych na 100.000 mieszkańców (dane dot. przede wszystkim tzw. „Europy Zachodniej”). Dane dotyczące reszty tego obszaru są niekompletne i wycinkowe m.in. w Polsce szacuje się ten współczynnik na poziomie 35 chorych na 100.000 mieszkańców dla potwierdzonej diagnozy.

Warto tutaj przypomnieć, iż sama choroba występuje z różnym osobniczym natężeniem i może dotyczyć końcowego odcinka okrężnicy czy też jelita krętego (najczęściej), ale może „zająć” praktycznie cały układ pokarmowy (proporcjonalnie rzadziej). Dla pacjenta obecnie jakość życia (w czasie i po terapii) jest obok wyleczenia jedną z podstawowych pozycji oceny skuteczności zastosowanej terapii. Przewlekły ból brzucha, skurcze brzucha, gorączka, biegunki... wszystko to obniża znacząco komfort pacjenta i staje się poniekąd wyznacznikiem jego działania — wizyta lekarska — podjęte leczenie — compliance czy non-compliance - w tym momencie wchodzimy już w zakres farmakoeconomiki, gdyż ten nie dotyczy tylko i wyłącznie kosztów.

Biorąc powyższe pod uwagę stosowane obecnie terapie, które mogą tylko (i to nie zawsze) zmniejszyć intensywność choroby (czasami nawet znacząco zarówno objawowo jak i czasowo wydłużyć czas remisji choroby) istotna jest ocena efektywności nie tylko klinicznej, ale i ekonomicznej nowoczesnych terapii, będących alternatywą do klasycznego leczenia farmakologicznego np. aminosalicylany, czy antybiotyki i/lub zabieg chirurgiczny. Alternatywą jest nowoczesne leczenie biologiczne antagoniści czynnika martwicy nowotworów ot (TNF α) I generacji vs. najnowsze zakwalifikowane przez EMA leczenie wedolizumabem od 2014 roku (II generacja przeciwciał) czy ustekinumabem od 2016 roku („nowoczesne ukierunkowane” przeciwciało monoklonalne na podjednostkę p40 interleukin 12

Autor rozprawy doktorskiej podjął się oceny ekonomicznej leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna tymi 2 lekami w sytuacji niepowodzenia leczenia po zastosowaniu TNF α w polskim systemie ochrony zdrowia z ukierunkowaniem na potencjalne możliwości jakie daje w tym zakresie prawidłowo stosowane leczenie biologiczne. I tutaj dochodzimy do meritum rozważań przedstawionej do oceny pracy. Efekty leczenia biologicznego w tych aspektach nie są - delikatnie mówiąc — jednoznaczne (Autor rozprawy doktorskiej użył tutaj sformułowania „sprzeczne”) i to zarówno w zakresie efektywności klinicznej, jak i sposobów leczenia. Te „sprzeczne” dane dotyczące efektywności klinicznej przekładają się bezpośrednio lub pośrednio na częstotliwość i długość np. hospitalizacji czy konieczności zabiegów chirurgicznych — co niesie za sobą zwiększenie kosztów leczenia — nie licząc samych kosztów leków biologicznych (!).

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że zagadnienie, które porusza w swojej pracy Doktorant Pan mgr Przemysław Holko jest bardzo istotne — szczególnie w aspekcie płatnika. Ważnym jest możliwość rozszerzenia działań tego typu na efektywne kosztowo i klinicznie aspekty leczenia, ale przede wszystkim jest ono w wielu punktach zasadne medycznie i ekonomicznie efektywne dla polskich pacjentów. Leczenie pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w „różny sposób” biorąc pod uwagę dostępność do leczenia biologicznego tej jednostki chorobowej w Polsce od 2007 roku (np. infliksymabem czy adalimumabem) z uwagi na różną dostępność terapeutyczną wydaje się (i zdaniem Recenzenta) jest bardzo istotne. Warty podkreślenia jest fakt, iż pomimo pewnych badań światowych (wg danych Autora 17 analiz) nie wykonano żadnej pełnej oceny klinicznoekonomicznej na terenie naszego kraju (?). Badania w postaci przeglądów systematycznych tylko potwierdzają, iż jest „chroniczny” brak pełnych opracowań ekonomicznych w tym zakresie.

Przedstawiona do oceny praca stanowi zbiór 3 prac opublikowanych w latach 2016-2018 0 łącznym Impact Factor IF=14,032 (na rok 2020) i 10.326 (na daty publikacji niniejszych prac). Prace te wcześniej zrecenzowane i uznane naukowo dotyczyły badań ankietowych na 200 chorych z Polski (praca nr 1), 1393 pacjentów stosujących leki biologiczne na terenie RP (praca nr 2) oraz pracy wykorzystującej elementy modelowania w praktyce klinicznej na terenie kraju (praca nr 3).

Na bibliografię pracy (w ramach jej opisu) składa się 148 pozycji piśmiennictwa, w tym również akty prawne, ale bez ich pozycji internetowych (dostęp na stronach gov.pl). Odnośniki

literaturowe pojawiają się w pracy zgodnie z tekstem opisu rozprawy. Liczba pozycji w poszczególnych publikacjach: publikacja 1 — 48 pozycji; publikacja 2 — 21; pozycja 3 — 43 pozycje, co daje łącznie liczbę 112 pozycji.

We wstępie opisu dzieła, Doktorant przedstawił w skróconej formie analizę ekonomiczną technologii medycznych zahaczając również o pojęcia absenteizmu i prezentyzmu istotne w czasie obliczeń tego typu w odniesieniu również do chorób przewlekłych. Następnie dość płynnie przeszedł do definicji jednostki chorobowej omawianej w niniejszym dziele, uwzględniając dalej koszty bezpośrednie i pośrednie jakie ona generuje. Kolejnym rozdziałem jest stosunkowo dokładny opis leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna z odniesieniami do efektów terapeutycznych, dostępności terapii w Polsce i analizy ekonomicznej. Łącznie 14 stron opracowania.

Kolejnym rozdziałem jest opis metod użytych dla potrzeb niniejszej dysertacji. Autor niepotrzebnie zaimplementował tutaj Cel pracy i problemy badawcze, które zasadniczo stanowić powinny — zdaniem Recenzenta — osobny rozdział, jako najistotniejszy element zasady/potrzeby utworzenia tego dzieła.

Celem przedstawionej do recenzji pracy była stworzenie matematycznego modelu umożliwiającego porównanie 2 schematów leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce oraz uzupełnienie (i) oraz skonsolidowanie) informacji dotyczących wiarygodnych danych farmakoekonomicznych (choć sam Autor nazywa je częściej danymi ekonomicznymi) tej jednostki chorobowej w Polsce (nazwanych tutaj danymi wejściowymi modelu ekonomicznego).

W tym miejscu warto podkreślić, iż dla jasności całości badań Doktorant Użył wersji tabelarycznej problematyki badawczej, co uważam za rzecz bardzo pożyteczną i przejrzystą.

Dalej następują poprawnie opisane metody zbierania danych i zasady ich analiz wraz z aspektami etycznymi — łącznie 14 stron.

Wyniki badań zostały przedstawione w postaci recenzowanych prac z wysokim IF oraz w części opisowej w postaci tabel (od tabeli 3) i rycin (od ryciny 2) w języku polskim z odniesieniami do poszczególnych opublikowanych prac. Co istotne, w opisie prac Autor zawarł również odnośniki statystyczne w opisach tekstowych, co ułatwia całościową ich ocenę.

Chciałbym zaznaczyć, iż dane te zostały przedstawione rzetelnie z określeniem dokładnych wartości różnic statystycznych (w systemie wspomnianym wcześniej), co umożliwia szybką ich weryfikację (dotyczy wybranych, zdaniem Autora najważniejszych wyników). Wyjątkowo bogato graficznie Doktorant przedstawił ostatnią pozycję swojej dysertacji.

Omówienie wyników zostało przez Autora przedstawione w dość jasny, i zdaniem Recenzenta przejrzysty sposób, umiejętnie dyskutując otrzymane wyniki z pracami innych autorów. Jest to dowód na to, iż Doktorant orientuje się bardzo dobrze w tej tematyce. W dyskusji będącej najtrudniejszą częścią pracy wykorzystano w poprawny sposób odnośniki literaturowe wraz z nieopublikowanymi jeszcze danymi z obszaru Polski (można domniemywać iż samego Doktoranta (?) — brak informacji na ten temat), jak również czasu (okresu) wysyłki.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie logicznych, ale mało zwięzłych wniosków, będących raczej dalszym opisem wyników badań — chodzi tutaj bardziej o formę ich przedstawienia — tzw. tekst ciągły z odnośnikami do prac, niż samą merytorykę, do której

nie mam większych zastrzeżeń. Brak tych zastrzeżeń wynika przede wszystkim merytoryki zawartej w tabeli nr 5, gdzie moim zdaniem aż za dokładnie (jeśli można użyć takiego kolokwializmu) zostały przedstawione pytania badawcze z potwierdzeniem hipotez i stanem wiedzy przed badaniami.

W tym miejscu chciałbym podkreślić, iż przeprowadzone badania mają — w opinii Recenzenta — charakter innowacyjny zarówno w formie zebrania danych w postaci logicznie uporządkowanego opracowania, jak podjętej (do tej pory dość rzadko) tematyki bardzo potrzebnej, aktualnej i mam nadzieję dalej rozwijanej dla efektywnego leczenia pacjentów.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na zauważone podczas czytania niniejszej dysertacji nieścisłości (poza wspomnianymi wcześniej uwagami do dyskusji podczas obrony):

1. Recenzenta ciekawi powód różnicy w ilości piśmiennictwa pomiędzy złożonymi do oceny w postaci dysertacji prac, a ilością publikacji użytych w opisie niniejszego dzieła (148 vs. 112)?
2. Wnioski zostały umieszczone w pracy tylko w formie tekstowej — bez wypunktowania poszczególnych elementów — co znacząco podkreśliłoby każdy element wniosków.
3. Po „Wnioskach” następuje potwierdzenie hipotez (rzecz bardzo pożyteczna, ale raczej przed wnioskami z prac).
4. Czy rozpiętość czasowa (rocznikowa) publikacji (zdaniem Autora) wraz z ich złożeniem w ramach pracy doktorskiej w 2022 roku nie wpływa na „dezaktualizację” części danych (szczególnie ekonomicznych) vs. najnowsze badania (tylko częściowo i połowicznie wspomniane w opracowaniu)? Praca stricte farmakoekonomiczna — opublikowana zresztą we wzorcowym swego czasu czasopiśmie — *PharmacoEconomics* w 2018 roku dotycząca lat wcześniejszych po ponad 4 latach nie stanowi już nowości — choć zdaniem Recenzenta jest wysoko ocenianym osiągnięciem w tej dziedzinie (!).
5. Dlaczego nie podano autora/autorów pracy w postaci manuskryptu, na który w omówieniu powołuje się Autor? Czy są jakieś szczególne powody tej decyzji?
6. W tabeli 4 w omówieniu pracy doktorskiej jest podany przelicznik złotówkowy, ale bez podania informacji co do dnia oraz źródła (w pracy również dość ciężko taką informację znaleźć).
7. Drobne błędy edytorskie omówienia pracy doktorskiej w żaden sposób nie wpływają na jej wartość merytoryczną.

Niezależnie od wskazanych powyżej pewnych sugestii i zapytań Recenzenta, samą pracę oceniam wysoko. Pragnę podkreślić, iż przedstawiona do oceny dysertacja w formie zwartych publikacji monografii »kazuje moim zdaniem niezaprzeczalną wartość poznawczą przedstawionego zagadnienia ekonomicznej opłacalności leczenia choroby LeśniowskiegoCrohna nowoczesnymi terapiami lekowymi po niepowodzeniach wcześniej stosowanych terapii.

Na podstawie przedstawionych powyżej dowodów oceniana praca spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku — Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2021 poz. 478 z późn. zm.), dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pana mgr Przemysława Holko do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

dr hab. Krzysztof Kus

Katedra i Zakład Farmakoekonomiki

