

Katedra i Zakład Nauk Humanistycznych i Medycyny Społecznej

UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO W LUBLINIE

Ul. W. Chodźki 7, 20-093 Lublin

tel. (081) 448 68 50/52

Lublin, 24-02-2022 r.

dr hab. Mariola Drozd, prof.
uczelnia Katedra i Zakład Nauk
Humanistycznych i Medycyny
Społecznej
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

RECENZJA

Rozprawy doktorskiej mgra Przemysława Holko pt.

Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce wykonanej w Instytucie Zdrowia Publicznego, Wydziału Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego pod kierunkiem dra hab. Pawła Kawalca, prof. UJ

Możliwość podjęcia działań terapeutycznych jest jednym z najważniejszych praw człowieka. Niezmiernie ważnym elementem tych działań jest m.in. dostępność ekonomiczna możliwych do zastosowania leków w danym stadium choroby. Idąc za WHO, która wskazuje, że farmakoterapia jest podstawowym prawem każdego człowieka, Europejska organizacja McKesson Europe mówi, że leki ze względu na ich kluczowe znaczenie wymagają specjalnego traktowania i usankcjonowania prawnego. Jednak niejednokrotnie to cena leku, jak również inne koszty związane z jego zastosowaniem są barierą do ich stosowania.

Ze względu na rosnące koszty opieki zdrowotnej ocena technologii medycznej (HTA) jest coraz ważniejszym narzędziem wykorzystywanym do zapewnienia racjonalnego wydatkowania ograniczonych publicznych środków finansowych. Dokonanie wyboru odpowiedniego działania terapeutycznego, zapewnienia

maksymalizacji efektywności, bezpieczeństwa i jakości technologii medycznej wymaga przeprowadzenia analizy farmakoekonomicznej.

Choroba Leśniowskiego-Crohna jest przewlekłym nawracającym stanem zapalnym, które może dotyczyć dowolnego odcinka przewodu pokarmowego, powodującym znaczne obniżenie jakości życia i upośledzenie sprawności chorego. W leczeniu najczęściej stosuje się preparaty 5-aminosalicylanów, glikokortykosteroidy oraz tiopuryny. W Polsce zarejestrowane są także przeciwciała anty-TNF- α oraz leki immunosupresyjne, do których należą humanizowane i ludzkie przeciwciała monoklonalne stosowane w terapii biologicznej. Wyniki badań klinicznych jak i doniesienia naukowe wskazują na skuteczność leczenia biologicznego tej jednostki chorobowej. Jednak pomimo wymiernej skuteczności pociągają za sobą wysokie koszty leczenia.

Z powyższych powodów należy uznać, wybór tematu pracy doktorskiej za ważny, aktualny i niosący istotny wkład praktyczny. Temat pracy w dużym stopniu wypełnia lukę wiedzy na temat leczenia biologicznego choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce.

Podstawą dysertacji mgra Przemysława Holko stanowią trzy artykuły spójne tematycznie zamieszczone w recenzowanych czasopismach naukowych znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Journal Citation Reports oraz wykazie określonym przez Ministra Edukacji i Nauki. Prace chodzące w skład cyklu:

- Holko P., Kawalec P., Mossakowska M., Pilc A. (2016) Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland. PLoS ONE 11(12): e0168586. doi.org/10.1371/journal.pone.0168586•,
- Holko P., Kawalec P., Pilc A. (2018) Impact of Biologic Treatment of Crohn's Disease on the Rate of Surgeries and Other Healthcare Resources: An Analysis of a Nationwide Database From Poland. Front. Pharmacol., 9:621. doi.org/10.3389/fphar.2018.00621 ;
- Holko P., Kawalec P., Pilc A. (2018) Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. Pharmacoeconomics 36, 853—865. doi.org/10.1007/s40273-0180653-2).

Wszystkie artykuły mają charakter oryginalny, we wszystkich artykułach Doktorant jest pierwszym autorem. Z analizy wkładu autorów zamieszczonych w publikacjach, wynika, iż udział Pana mgra Przemysława Holko w każdej z nich jest wiodący, gdyż współprzygotował metodologię badań, wykonał badania, analizował i interpretował wyniki oraz przygotowywał manuskrypty. Uznaję, że wszystkie prace mogą być przedłożone jako Jego praca doktorska.

Przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej Pana mgra Przemysława Holko badania dotyczyły trzech obszarów leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna: ocenę jakości życia pacjentów związaną ze zdrowiem i pośrednimi kosztami choroby, wpływu leczenia biologicznego wedolizumabem i ustekinumabem na częstość stosowania operacji chirurgicznych oraz ocenę opłacalności leczenia biologicznego przy braku odpowiedzi na leczenie przeciwciałami anti-TNF- α . Z badań własnych zespołu promotora Pana dr hab. Pawła Kawalca, prof. UJ, którego członkiem jest Doktorant, wynika, iż na podstawie badań ankietowych wśród chorych oraz badania zużycia zasobów medycznych przez pacjentów leczonych lekami biologicznymi określono dane wejściowe do analizy ekonomicznej, której wyniki wskazały opłacalność zastosowania ocenianych leków w przypadku pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie przeciwciałami anti-TNF- α .

W pierwszym artykule pt. Health-Related Quality of Life Impairment and Indirect Cost of Crohn's Disease: A Self-Report Study in Poland wchodzącym w cykl publikacji Doktorant przeprowadził badanie kwestionariuszowe wśród populacji dorosłych chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna. Na podstawie zebranych danych ujawniono pogorszenie jakości życia chorych, utratę produktywności oraz zależność zużycia zasobów medycznych i wartości poniesionych wydatków przez pacjentów od ciężkości choroby.

Drugi artykuł włączony do cyklu pt. Impact of Biologic Treatment of Crohn's Disease on the Rate of Surgeries and Other Healthcare Resources: An Analysis of a Nationwide Database From Poland dotyczy badań Doktoranta w obszarze oceny wpływu leczenia biologicznego na częstość występowania rzeczywistych powikłań i operacji chirurgicznych w chorobie Leśniowskiego-Crohna. Zastosowano tutaj metodę analizy bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia. Wyniki badania wskazują, że zastosowanie leczenia biologicznego wymiennie zmniejsza częstotliwość hospitalizacji

i zabiegów operacyjnych z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna, a tym samym powoduje zmniejszenie wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej.

Trzeci artykuł pt. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist stanowi zasadniczą część pracy doktorskiej, w którym Doktorant wykorzystując dane z wcześniej omawianych prac opracował model Markowa obejmujący horyzont czasowy od początku pierwszego leczenia biologicznego do śmierci pacjenta, oparty na oszacowaniu skuteczności leków biologicznych (wedolizumabu i ustekinumabu) w odniesieniu do leczenia anty-TNF- α , odzwierciedlający praktykę kliniczną podawania leków biologicznych. Wykonanie modelu decyzyjnego, analizy standardowej praktyki klinicznej z uwzględnieniem skuteczności, użyteczności i kosztów umożliwiło obliczenie inkrementalnego współczynnika kosztowej efektywności (ICER) jako stosunku różnicy w kosztach całkowitych i QALY między praktyką z ustekinumabem lub wedolizumabem a standardową praktyką kliniczną. Analiza wrażliwości wykazała duży wpływ na ICER odsetka nawrotów po zaprzestaniu leczenia biologicznego. Najwyższą wartość wedolizumab/ustekinumab oszacowano po niepowodzeniu terapii z użyciem obu leków anty-TNF. Niniejsze badanie wykazało, że leczenie chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna ustekinumabem lub wedolizumabem po niepowodzeniu terapii anty-TNF wydaje się opłacalne przy progu 31 500 euro. Zastąpienie leków przeciw-TNF drugiego rzutu ustekinumabem/wedolizumabem i przebieg choroby po odstawieniu tych leków biologicznych są istotnymi czynnikami opłacalności.

Wskazane powyżej artykuły zostały już ocenione przez recenzentów i opublikowane na łamach czasopism naukowych. Przyłączam się do pozytywnej opinii recenzentów prac włączonych przez mgra Przemysława Holko do jednotematycznego cyklu prac stanowiących dysertację doktorską. Jak wcześniej wspomniano, doktorant jest pierwszym autorem wszystkich załączonych prac. Analiza wkładu autorów zamieszczonych w publikacjach wskazuje na zasadniczy wkład w zaplanowanie i realizację badań, interpretację wyników i przygotowanie manuskryptów prac.

Zbiór artykułów poprzedzony jest omówieniem zakresu pracy doktorskiej, w którym zachowano układ charakterystyczny dla opracowań naukowych. W pierwszej części pracy Doktorant zawarł spis treści oraz wykaz skrótów. We wstępie zostały podane informacje o publikacjach wchodzących w skład jednotematycznego cyklu, wraz ze wskaźnikami bibliometrycznymi. Właściwa część omówienia pracy

rozpoczyna się jako kolejne podrozdziały wstępu, w których doktorant wprowadza czytelnika w tematykę dysertacji doktorskiej tzn. przybliża najważniejsze zagadnienia analizy farmakoekonomicznej, choroby, jej kosztów i leczenia biologicznego. Drugi rozdział stanowi metody obejmujący: cel, problemy badawcze, zastosowane metody badawcze oraz aspekt etyczny. Kolejny rozdział stanowią wyniki trzech etapów badań: badania ankietowego wśród chorych, analizy baz danych zasobów medycznych pozyskanych z Narodowego Funduszu Zdrowia oraz analizy ekonomicznej. W omówieniu pracy doktorskiej Autor zamieścił dyskusję i wnioski z wykazem potwierdzonych hipotez badawczych. Ta część manuskryptu uzupełnia i streszcza treść publikacji zawartych w rozprawie. Na zakończenie Doktorant umieścił spis 148 pozycji "korzystanego piśmiennictwa, spis tabel (5) i spis rysunków (8). Omówienie pracy doktorskiej oraz załączonych artykułów, uwzględniający opis metodyki, świadczą o dobrej znajomości literatury, jak i warsztatu metodycznego specyficznych dla tematyki badawczej Doktoranta.

Zaprezentowany materiał doktoratu przedstawionego do recenzji oceniam zdecydowanie pozytywnie. Niemniej jednak mam kilka uwag do ewentualnego uwzględnienia przez Autora w dalszych publikacjach co umożliwiłoby jak mi nie mam bogaty materiał uzyskany w przeprowadzonych badaniach.

Pierwszą uwagą jest dość odległy czas przygotowania niniejszej dysertacji (2021 r.) od opublikowania wyników składających się na cykl publikacji, prace były opublikowane w latach 2016-2018.

Drugą uwagą jest podanie informacji o planowanym zniesieniu ograniczeń czasowych stosowania leków biologicznych w Polsce bez podania źródła informacji (str. 15).

Kolejna uwaga dotyczy prezentowania zużycia antybiotyków i glikokortykosteroidów. Doktorant używa liczby opakowań jako miary zużycia. Do opisania i oceny zużycia, z uwzględnieniem oceny kosztów leków uważam, że lepszym wskaźnikiem jest tzw. definiowana dawka dobową (DDD), która umożliwia ocenę bez względu na rodzaj i wielkość zarejestrowanych opakowań, dawkę i postać a nawet substancję leczniczą.

Ostatnią uwagą jest uwaga edytorska, która nie wpływa na merytoryczną ocenę pracy. Autor w całym opisie pracy doktorskiej nie używa tabulatora do zaznaczenia

akapitów, a oddziela je dodatkowym odstępem pomiędzy liniami tekstu. Takie przygotowanie tekstu odbiega od polskich powszechnych zasad edytorskich. W opracowaniu występują również błędy edytorskie, błędy literowe, np. na str. 9 zamiast % jest \$.

Pomimo powyższych uwag, i niewielu potknięć edytorskich, układ i zawartość pracy spełnia wymogi formalne określone w przepisach regulujących postępowanie o ubieganie się o stopień doktora. Zakładam również, że Pan mgr Przemysław Holko spełnia wymagania formalne określone przepisami wewnętrznymi Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Mając na uwadze powyższe stwierdzam, że recenzowana praca doktorska Pana magra Przemysława Holko pt. „Analiza ekonomiczna leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna wedolizumabem lub ustekinumabem po niepowodzeniu leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworu alfa w Polsce” 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.) oraz wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pana magistra Przemysława Holko do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

dr hab. Mariola Drozd, prof. UML