

Prof. dr hab. Władysław Lason
Instytut Farmakologii im. Jerzego Maja
Polskiej Akademii
Nauk ul. Smętna
12
31-343 Kraków

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Krzysztofa Malinowskiego pt. "Ocena polityki refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych w Polsce i Europie".

Przedłożoną do recenzji pracę doktorską wykonano na Wydziale Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pod kierunkiem dr hab. n. med. Wojciecha Trąbki, profesora Krakowskiej Akademii im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego. Rozprawa liczy 87 stron i w jej skład wchodzi trzy oryginalne i spójne tematycznie artykuły naukowe opublikowane w latach 2018 — 2020 w anglojęzycznych czasopismach open access o wysokim łącznym współczynniku oddziaływania (impact factor), wynoszącym 15,23. Każda publikacja poprzedzona jest krótkim streszczeniem w języku polskim. Ponadto do każdej publikacji dołączono podpisane oświadczenia wszystkich współautorów wskazujących na indywidualny wkład doktoranta przy opracowywaniu koncepcji, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy. Pod względem redakcyjnym, konstrukcja rozprawy jest poprawna. Zwięzłe wprowadzenie do tematyki rozprawy zawiera tylko niezbędne informacje na temat chorób rzadkich oraz problemów ekonomicznych i prawnych dotyczących leczenia tych chorób przy użyciu tzw. leków sierocych. Wysokie koszty wytwarzania leku innowacyjnego oraz znaczne różnice w systemach Oceny Technologii Medycznych (HTA) i statusach autoryzacyjnych dla leku sierociego w poszczególnych krajach europejskich, wpływają na złożoność podejmowania decyzji refundacyjnych, a zatem na dostępność leku dla chorego. Autor rozprawy podjął się niełatwego, ale w pełni uzasadnionego zadania, przeprowadzenia kompleksowej analizy polityki refundacyjnej dotyczącej leków sierocych stosowanych w rzadkich schorzeniach metabolicznych i onkologicznych w Polsce i innych krajach Europy. Te schorzenia mają zazwyczaj ciężki i przewlekły przebieg, możliwości ich wyleczenia są ograniczone, a koszty diagnostyki i opieki medycznej pacjentów są bardzo wysokie. Zatem istotne znaczenie problematyki badawczej niniejszej

rozprawy doktorskiej nie budzi wątpliwości u recenzenta. Mam natomiast uwagę do następującego zdania we Wstępie na str. 3: „Leki stosowane w terapii chorób rzadkich nazywane są lekami sierocymi (Orphan Drugs), co spowodowane jest faktem niedostatecznej ich ilości". To nie jest fortunne sformułowanie. Lepiej to ujęli w swoim artykule Szczepan Jakubowski i Paweł Kawalec (2019): „W chorobach rzadkich stosuje się leki nazywane sierocymi produktami leczniczymi. Słowo „sieroce” w tym przypadku oznacza potencjalny brak zainteresowania firm farmaceutycznych ich produkcją i badaniami nad ich nowymi wariantami”.

Celem pracy nr 1 (Malinowski i wsp., Reimbursement of orphan drugs In Europe In relations to the type of authorization by the European Medicines Agency and the decision making based on Health Technology Assessment . *Front Pharmacol*. 2018 Nov 12;9: 1263) była analiza zgodności polityki refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych w Polsce, Anglii, Szkocji, Walii, Francji, Niemczech, Belgii, Holandii, Danii, Szwecji, Hiszpanii i Włoszech. Porównano także odsetek refundowanych leków sierocych w tych krajach oraz wpływ autoryzacji EMA na decyzję refundacyjną dotyczącą stosowania leku sierociego w wybranych chorobach rzadkich. Zastosowano właściwe metody analityczne i skorzystano z odpowiednich baz danych. Listę autoryzowanych leków sierocych wraz z informacją na temat trybu ich rekomendacji pobrano ze strony internetowej EMA, natomiast ich status refundacji zaczerpnięto ze stron krajowych refundacji lub stron agencji HTA. Zgodność decyzji refundacyjnych między poszczególnymi krajami oceniano na podstawie współczynnika k, natomiast wpływ trybu rekomendacji przez EMA na refundację

danego leku był szacowany przy pomocy regresji logistycznej i prezentowany jako iloraz szans.

Przeprowadzona analiza wykazała znaczne różnice w odsetkach refundowanych leków sierocych, zwłaszcza między Polską i Danią, a także w decyzjach refundacyjnych poszczególnych krajów. Największa zgodność określona współczynnikiem „k” w decyzjach refundacyjnych dotyczących leków sierocych wystąpiła między Włochami i Hiszpanią, a najmniejsza między Niemcami i Anglią. Ponadto doktorant wykazał, że autoryzacja przez EMA w trybie warunkowym (conditional approval status) znacząco obniża szansę na refundację leku sierociego we Francji, Włoszech i Hiszpanii, natomiast autoryzacja EMA na zasadach specjalnych (exceptional circumstances) ma największy wpływ na refundację leku sierociego w Niemczech. Ponadto stwierdzono wyraźną asocjację choroby onkologicznej z prawdopodobieństwem zatwierdzenia warunkowego leku sierociego oraz choroby metabolicznej z szansą zatwierdzenia leku w warunkach wyjątkowych okoliczności. Materiały źródłowe na których opiera się niniejsza publikacja zostały trafnie wybrane. Wartość merytoryczną uzyskanych wyników oceniam wysoko. Jest to nowe opracowanie, rzetelnie weryfikujące poprawnie sformułowane hipotezy badawcze i dotyczy wszystkich leków sierocych rekomendowanych w Polsce i krajach Europy Zachodniej. Niewątpliwie rezultaty tych badań mogą stanowić użyteczny materiał dla specjalistów odpowiedzialnych za politykę refundacyjną leków. Dyskusja wyników analiz jest kompetentna i szczegółowa. Również wnioski zostały sformułowane prawidłowo. Na uwagę zasługuje krytyczna ocena przez doktoranta zastosowanych technik analitycznych,

a zwłaszcza wyciągania zbyt daleko idących wniosków na podstawie współczynnika k. Z uwagi na fakt, że nie uwzględniano w dysertacji wpływu takich czynników jak wyniki analiz ekonomicznych, wiarygodność prób klinicznych określonych leków sierocych czy opinii ekspertów, doktorant sugeruje aby do wyników analiz odnosić się w kontekście statystyki opisowej a nie inferencyjnej. Innym ograniczeniem wartości przeprowadzanych analiz jest fakt, iż dane z bazy EMA dotyczą lat 2017 i 2018, a ponieważ nowe akty prawne są nadal wprowadzane, więc wymagana jest ich stała aktualizacja.

Praca nr 2 („Malinowski KP, Kawalec P, Trąbka W, Czech M, Petrova G, Manova M, Savova A, Draganić P, Vostalová L, Slaby J, MólnnikA, Mórky K, Rugaja Z, GulbinovicJ, Tesar T, Paveliu MS.

Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries. *Front Pharmacol.* 2019 May 8;10:487") analizuje ocenę zgodności w podejmowaniu decyzji refundacyjnych i odsetek refundowanych leków sierocych w Polsce oraz w krajach Europy Wschodniej i

Środkowej (CEE) tj. Bułgarii, Chorwacji, Czech, Słowacji, Węgier, Rumunii, Łotwie, Litwie i Estonii. Metodyka pracy jest podobna jak w publikacji nr 1. Podkreślić jednak należy, iż praca nr 2 jest znacznie obszerniejsza, a starannie dobrane testy statystyczne i dokładne omówienie wyników analiz podnoszą merytoryczną wartość opracowania. Oprócz metod zastosowanych w pracy nr 1, doktorant przeprowadził badania ankietowe w grupie ekspertów polityki refundacyjnej.

Rezultat przeprowadzonych analiz ujawniły znaczne wahania w odsetkach refundowanych leków sierocych w krajach CEE i, co interesujące, odsetek ten nie zależy od PKB na 1 mieszkańca w danym kraju. Najwyższą zgodność w decyzjach refundacyjnych odnotowano między Litwą i Estonią, a najniższą między Łotwą i Estonią. Jak zauważa autor, kraje CEE mają często odrębne przepisy refundacyjne dotyczące leków sierocych (szczególnym przypadkiem jest Rumunia), co utrudnia przeprowadzenie prostej analizy porównawczej polityki refundacyjnej tych państw. Ponadto, oprócz wprowadzenia osobnych regulacji dotyczących refundacji leków sierocych, niektóre państwa zastosowały wyższy punkt odcięcia dla Inkrementalnego Współczynnika Efektywności Kosztów (ICER). Autor rozprawy dowiódł, iż decyzje refundacyjne były powiązane z typem choroby i rodzajem autoryzacji, a większość autoryzowanych leków dotyczyła terapii chorób onkologicznych i metabolicznych. Pozytywne decyzje częściej dotyczą terapii chorób onkologicznych, szczególnie w Chorwacji, Węgrzech i Estonii. Znaczący wpływ autoryzacji EMA na refundację leków sierocych zaobserwowano w Czechach, Litwie i Słowacji, w których to krajach warunkowa autoryzacja i autoryzacja na zasadach specjalnych negatywnie wpływają na decyzje refundacyjne. Warto zauważyć, iż niniejsza praca jest pierwszą tak obszerną analizą wpływu autoryzacji EMA i typu choroby na podejmowanie decyzji refundacyjnej w krajach CEE. Podobnie jak w pracy nr 1, ograniczeniem tych badań są dane z roku 2017, a więc wymagające bieżącej aktualizacji.

Tematycznie powiązaną z publikacją nr 2 jest praca nr 3 („Malinowski KP, Kawalec P, Trąbka W, Sowada C, Petrova G, Manova M, Savova A, Draganić P, Slab' J, Mõnnik A, Mórky K, Rugaja Z, Gulbinovic J, Tesar T, Paveliu MS. Health technology assessment and reimbursement policy for oncology orphan drugs in Central and Eastern Europe. *OrphanetJ Rare Dis.* 2020 Oct 8;15(1):277."), której celem była ocena procesu formułowania rekomendacji oceny technologii medycznych (HTA) w krajach Europy Wschodniej i Środkowej należących do Unii Europejskiej (UE-CEE) oraz zgodności pomiędzy rekomendacją HTA a statusem refundacyjnym 36 onkologicznych leków sierocych. Metody analizy danych i korelacji (wyznaczenie współczynnika korelacji Pearsona) są poprawne. Badania ankietowe przeprowadzono wśród ekspertów z wybranych krajów europejskich i dotyczyły one wyłącznie onkologicznych leków sierocych. Zebrano też dodatkowe dane dotyczące wydatków z budżetu państwa na refundację onkologicznych leków sierocych. Wykazano, że organizacja HTA w krajach UE-CEE jest niejednolita. Odsetek rekomendowanych onkologicznych leków sierocych, które zostały refundowane wynosi od 11% w Łotwie do 42% w Polsce. Najmniejsza zgodność między rekomendacją HTA a statusem refundacyjnym występuje w Polsce, a największa w Węgrzech, Słowacji i Łotwie. Stwierdzono też, że wydatki na refundację powyższych leków były dodatnio skorelowane z całkowitym produktem krajowym brutto (PKB), lecz nie z PKB na 1 mieszkańca. Doktorant zwrócił uwagę na rosnące obciążenie dla płatnika publicznego związane z refundacją tych leków. W

ciągu trzech lat wydatki wzrosły o 68%, a wzrost PKB dla wszystkich objętych analizą krajów wyniósł 9,3 %.

Wszystkie publikacje wchodzące w skład rozprawy wyróżniają się poprawną konstrukcją, jasno sformułowanymi hipotezami badawczymi, właściwą metodyką oraz rzetelną interpretacją uzyskanych wyników. Dyskusje wyników świadczą także o dobrej znajomości przez doktoranta literatury przedmiotu. Niewielką uwagę mam do sposobu przedstawienia wyników w tabelach, w których zamieszczono drobną czcionką pokaźną liczbę szczegółowych danych. Z tego względu tabele są trudno czytelne, ale akceptowalne, jak dowodzi fakt ich opublikowania w tej formie w recenzowanych periodykach naukowych. Ponadto, przydatna była by dokładniejsza informacja na temat badań ankietowych przeprowadzonych w ramach publikacji nr 1 i nr 2. Czy ankieta była autorskim (oryginalnym) opracowaniem doktoranta?

Na końcu rozprawy zamieszczono podsumowanie przeprowadzonych analiz polityk refundacyjnych w języku polskim i angielskim. Podsumowanie zawiera najważniejsze ustalenia i wnioski z opublikowanych w trzech czasopismach naukowych badań. Niewielką uwagę krytyczną można mieć tylko do błędów typograficznych pojawiających się w tekstach pisanych w języku polskim np. str. 2, runku UE, str. 5, ...jest ogromnym wezwaniem..., str. 84, podejmowani decyzji,... czy Rumunia czy wprowadziły...

Rozprawę doktorską mgr Krzysztofa Malinowskiego pt. "Ocena polityki refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych w Polsce i Europie" oceniam wysoko. Praca dotyczy ważnego problemu polityki zdrowotnej i dostarcza

merytorycznie cennych wyników. Ponadto rozprawa świadczy o dużej ogólnej wiedzy teoretycznej kandydata w dyscyplinie nauki o zdrowiu, umiejętności tworzenia oryginalnych hipotez i samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Na osobne uznanie zasługuje trafność wyboru metod i narzędzi badawczych, a także sprawność w operowaniu testami statystycznymi. Drobne uwagi krytyczne nie umniejszają wartości dysertacji. Rozprawa spełnia kryteria ustawowe stawiane dysertacjom naukowym zgodnie z art.13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 r o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. Nr 65, poz. 595, z późn. zm.). Wnioskuje o dopuszczenie mgr Krzysztofa Malinowskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Jednocześnie biorąc pod uwagę wysoką rangę międzynarodowych i recenzowanych czasopism naukowych, w których opublikowano wyniki rozprawy, składam wniosek o jej wyróżnienie.

Kraków, 9.01.2023

Prof. dr hab. Władysław Lason