



**Recenzja rozprawy doktorskiej Pani Magister Ewy Elżbiety Grędowskiej w postępowaniu w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w oparciu o pracę zatytułowaną: „Ocena kosztów związanych z opieką nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q przed i po włączeniu terapii nusinersenem” napisaną pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej**

Recenzja została przygotowana na podstawie pisma Pani Profesor dr hab. M. Alicji Dębskiej-Ślizień, Przewodniczącej Rady Nauk Medycznych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego nr WLN.5000.2023 z dnia 22.12.2023, otrzymanego 8.01.2024.

Oceny rozprawy dokonano na podstawie art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. – przepisy wprowadzające ustawę Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (D. U. z 2018 r. poz. 1669) w związku z art. 13 ust. 1 ustawy z dn. 14 marca 2003 o stopniach naukowych i tytule naukowym (Dz. U. z 2017r., poz.1789).

Podstawą do ubiegania się o stopień doktora jest praca pod tytułem: „Ocena kosztów związanych z opieką nad pacjentem z rdzeniowym zanikiem mięśni 5q przed i po włączeniu terapii nusinersenem” napisana pod kierunkiem Pani Prof. dr hab. n. med. Marii Mazurkiewicz-Beldzińskiej.

Praca została przygotowana na Wydziale Lekarskim Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego, liczy 113 stron wraz z załącznikami i bibliografią, ma klasyczny układ.

Rozprawa składa się z jedenastu głównych rozdziałów i, zgodnie z zasadami, zawiera obszerne wprowadzenie zdekomponowane na część epidemiologiczną, patogenetyczną, kliniczną, opisującą historię naturalną choroby, diagnostykę, leczenie oraz standardy opieki. Ta część uzupełniona jest czterostronicowym fragmentem opisującym rodzaje kosztów i analiz farmakoekonomicznych oraz literaturę przedmiotu w zakresie analiz farmakoekonomicznych dotyczących SMA.



Kolejne części obejmują wyraźnie sformułowany cel pracy, opis materiałów i metod, wyniki, dyskusję i wnioski uzupełnione spisem piśmiennictwa. Pracę otwierają streszczenia po polsku i po angielsku oraz indeks skrótów, a zwieńczona jest spisem tabel i rycin. Załącznik zawierający badanie ankietowe uzupełnia opracowanie.

Streszczenia w zwarty sposób opisują poszczególne części pracy z pominięciem (głównych) wyników tak w wersji polskiej jak i angielskiej. Nieco zdziwienia budzi dobór słów kluczowych, w tym zaliczenie do kosztów pośrednich kosztów bezpośrednich medycznych np. kosztów fizjoterapii, a pominięcie tak ważnych słów - kluczy jak np. sama nazwa choroby. Streszczenie w języku angielskim zawiera niewielkie niedociągnięcia lingwistyczne bez wpływu na treść przekazu.

We wstępie autorka w interesujący sposób opisuje rdzeniowy zanik mięśni wraz z klasyfikacją na podtypy, zwracając szczególną uwagę na obraz kliniczny, podłoże genetyczne i diagnostykę, epidemiologię, nie pomijając rysu historycznego. Tę część pracy należy ocenić wysoko, zawiera najważniejsze wiadomości przedstawione w sposób skondensowany i interesujący.

Częścią wprowadzenia jest krótki podrozdział dotyczący kosztów oraz analiz farmakoekonomicznych i ich miejsca w polskim systemie ochrony zdrowia. Doktorantka zdecydowała się napisać go w oparciu o cztery pozycje piśmiennictwa, głównie rozdział w książce zacytowany w pozycji 138 (skąd ten wybór?) oraz pozycje 139-141. W moim przekonaniu pozycje te mają ograniczone uzasadnienie co do możliwości transferu wyników i wniosków z publikacji. I tak, artykuł dotyczący obciążenia chorobami rzadkimi w Stanach Zjednoczonych ma niewielkie przełożenie na sytuację w Polsce, podobnie kolejny dotyczący Hongkongu, czterostronicowe opracowanie umieszczone na stronie firmy *Chiesi* również nie wydaje się być solidną podstawą do rozdziału w dysertacji (z pełnym poszanowaniem treści wszystkich opracowań).

Tymczasem w europejskiej i polskiej literaturze przedmiotu dostępnych jest kilkanaście jeśli nie kilkadziesiąt wartościowych książek o ugruntowanej pozycji.



Szczególnie polecam uwadze najpopularniejszy i wysoko oceniany podręcznik brytyjski pod redakcją prof. Michaela'a Drummond'a (Michael F. Drummond, Mark J. Sculpher, Karl Claxton, Greg L. Stoddart, and George W. Torrance, *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, Oxford University Press, Fourth Edition, Oxford, 2015), inne podręczniki (np. Sloan F.A. *Valuing Health Care*. Cambridge University Press, Cambridge; Spilker B. *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*. Lippincott-Raven, New York), leksykony (np. Lis J, Jahnz- Różyk K, Hermanowski T, Czech M (red. wyd. polskiego). *Koszty, jakość i wyniki w ochronie zdrowia. Leksykon podstawowych pojęć ISPOR*, Polskie Towarzystwo Farmakoekonomiczne, Warszawa 2009), słowniki (Marcin Czech, Ewa Orlewska- *Słownik Farmakoekonomiczny – wydanie II poprawione i rozszerzone* wyd. Unimed 2002; Dominik Golicki, Michał M. Farkowski, Patrycja Grabowska-Krawiec, Monika Szkultecka-Dębek, Szymon Zawodnik, Łukasz Borowiec, Marcin Czech *Słownik jakości życia Biblioteka Naukowa Czasopisma Aptekarskiego*, Warszawa, 2014) oraz podręczniki autorów polskich (np. Elżbieta Nowakowska E [red] *Farmakoekonomika w zarządzaniu zasobami ochrony zdrowia*, Wolters- Kluwer, Warszawa 2018, Paweł Kawalec [red.] *Farmakoekonomika*, PZWL Wydawnictwo Lekarskie Sp. z o.o., 2021, Marcin Czech *Leki - od odkrycia do pacjenta*, PWE, 2022). Ich lektura zapobiegłaby najprawdopodobniej błędom, które z obowiązku recenzenta zmuszony jestem podnieść (pomijam już tutaj fakt nazwania ekonomiki zdrowia, ekonomią zdrowia, gdzie nadal nie ma zgody naukowców, choć bezsprzecznie „poddziedzinami” ekonomii są farmakoekonomika, ekonomika przemysłu czy ekonomika rolnictwa („ekonomie sektorowe” czyli ekonomiki), więc analogicznie również ekonomika zdrowia).

Po pierwsze, w podziale kosztów doktorantka pisze o „kosztach niewymiernych, związanych ze śmiertelnością (z ang. mortality)”. Tymczasem koszty niewymierne w klasycznym ujęciu dotyczyły tych związanych z bólem i cierpieniem (stąd niewymierne, ang. „*intangible costs*”).



W praktyce włączane są w analizach farmakoekonomicznych do redukcji użyteczności stanów zdrowia (a więc we wzorze na inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów znajdują się w mianowniku, a nie w liczniku). Koszty związane z (przedwczesną) śmiertelnością należą do grupy kosztów pośrednich.

Po drugie, autorka pisze, że koszty pośrednie zwykle przewyższają koszty bezpośrednie, co nie zawsze jest prawdą, a zależy od jednostki chorobowej, kontekstu systemowego, warunków ekonomicznych kraju i innych czynników.

Po trzecie, autorka wskazuje, że „w kategorię kosztów pośrednich wchodzi również wydatki związane z podróżami i wyżywieniem związanym z wizytami u specjalistów czy też pobytami szpitalnymi”, co nie jest prawdą, ponieważ koszty hospitalizacji i wizyt specjalistów są kosztami bezpośrednimi medycznymi (jak zresztą w innym miejscu pracy pisze trafnie sama doktorantka), a pozostałe wymienione należą do kosztów bezpośrednich niemedycznych (co ciekawe doktorantka wymienia tę grupę w dyskusji na stronie 76). Z drugiej strony twierdzenie, że „trzecią kategorią kosztów (czyli pośrednich - przyp. recenzenta), którą należy rozważyć w analizach farmakoekonomicznych, a która nie pojawia się często w ujęciu podsumowań kosztów związanych z chorobą, są koszty związane bezpośrednio ze śmiertelnością pacjenta” również nie znajduje oparcia w teorii farmakoekonomiki.

Po czwarte, kilka błędów wkradło się w opis typów analiz farmakoekonomicznych. Analiza efektywności kosztów w swojej angielskiej wersji to *cost-effectiveness* a nie *cost-efficacy* jak pisze doktorantka. Różnica między oboma pojęciami jest kluczowa w praktyce realizacji badań i ich interpretacji (mimo, że w Polsce jesteśmy zmuszeni nazwać jedną efektywnością kliniczną, a drugą praktyczną, w naukach ekonomicznych to pojęcie oznacza jeszcze coś innego – dobrze jest zdawać sobie z tego sprawę).

Lata życia korygowane o jakość (QALY) są w Europie i w Polsce punktem końcowym w analizach użyteczności kosztów a nie, jak pisze doktorantka, efektywności kosztów.



Co więcej jest to odzwierciedleniem użyteczności stanów zdrowia (bo te w ekonomii mierzymy w skali od zera do jednego, jak zresztą pisze autorka), a nie bezpośrednio jakości życia (choć jego pochodną np. w przypadku użycia kwestionariusz EQ-5D 3L lub 5L). Do QALY nawiązuje autorka w opisie kolejnego typu analizy pisząc m.in., że jest stosowana, „gdy analizowana interwencja może nieść ze sobą ryzyko zgonu pacjenta”. Pomijając już fakt, że każda interwencja medyczna niesie takie ryzyko, do oceny farmakoekonomicznej schorzeń o dużej śmiertelności można wybrać inny typ analizy.

Po piąte, już w celach pracy, trudno zgodzić się ze stwierdzeniem, że „stosowanie metod analiz farmakoekonomicznych, które wymagają dostępu do zaawansowanych modeli obliczeniowych i nie są dostępne na poziomie akademickim”, to właśnie pracownicy uczelni (i firm doradczych, w których często pracują) najczęściej są autorami czy twórcami modeli matematycznych.

Co więcej, już poza rozważaniami w zakresie metodologii farmakoekonomicznych autorka pisze, że „jednym z elementów oceny AOTMiT jest program lekowy”, co nie znajduje odzwierciedlenia w polskiej praktyce decyzyjnej (może poza finansowaniem przez Fundusz Medyczny, ale rozwiązania te nie są tematem rozprawy).

Kolejny rozdział autorka poświęca celowi pracy, który sformułowany jest w jednoznaczny sposób. Nie rozumiem jedynie dlaczego autorka zdecydowała się umieścić tam podrozdział (pierwszy) dotyczący wyceny świadczeń. Nie znajduję odniesienia się do nich w dalszej części pracy, np. postulujących zmianę ich wysokości.

W moim przekonaniu rozdział obejmujący materiał i metody charakteryzuje trafność wyborów i odpowiednie rozłożenie akcentów. W tym miejscu warto podkreślić rosnące znaczenie oceny efektywności programów realizowanych w dużych jednostkach klinicznych (takich jak Gdański Uniwersytet Medyczny), które stają się elementem działań w zakresie szybko rozwijającej się dziedziny - szpitalnej oceny HTA (ang. *Hospital-based HTA*). Dobrze, że badanie otrzymało zgodę komisji etycznej, można było umieścić stosowny dokument jako załącznik w pracy.



W części obejmującej wyniki brakuje mi charakterystyki badanej populacji (tej, dla której analizowano świadczenia) oraz wyjaśnienia z jakich powodów pominięto koszty leków (autorka pisze, że „zasadnym było”). Nie rozumiem również dlaczego koszty fizjoterapii są równe zero. Nie wierzę, że pacjenci nie otrzymywali takich świadczeń (może były one realizowane poza jednostką, np. tab. 6 i tab. 12). Moje rozczarowanie w tej części budzi również brak numerycznych obliczeń kosztów pośrednich (z opisem metodyki i może nawet z próbą ekstrapolacji na populację SMA).

Dyskusja, przeprowadzona jest zgodnie ze sztuką choć zabrakło referencji do Planu dla Chorób Rzadkich, najważniejszego dokumentu strategicznego, na który powołuje się autorka oraz referencji do strony lub innych aktywności Fundacji SMA, jednego z najaktywniej działających stowarzyszeń pacjentów. W tym kontekście brakuje mi również odwołania się np. do raportu „Rdzeniowy zanik mięśni (SMA). Efekty leczenia SMA w Polsce. Nowa jakość życia pacjentów i opiekunów” zawierającego m.in. dane obserwacyjne z praktyki klinicznej w leczeniu SMA w ramach programu lekowego B.102. Raport podsumowuje realizację programu „Leczenie rdzeniowego zaniku mięśni” w latach 2019-2022 wskazując na korzyści kliniczne i ekonomiczne w długofalowym leczeniu tej genetycznie uwarunkowanej choroby i byłby idealnym źródłem danych do pogłębienia dyskusji.

Otrzymane wyniki upoważniają autorkę do sformułowania przedstawionych wniosków, są one oryginalne i potrzebne społecznie.

Układ pracy jest prawidłowy, kolejność poszczególnych części pracy jest właściwa, hipotezy kompletne, temat został omówiony w sposób wyczerpujący. Pod względem formalnym praca nie budzi zastrzeżeń, zawiera czytelną stronę tytułową, spis treści, rycin i tabel.

Praca napisana jest językiem jasnym i czytelnym, wskazując na mocne podstawy przygotowania językowego. Stanowi ona bezsprzecznie dobry materiał do przygotowania publikacji w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym, do czego zachęcam.



Niewielkie błędy literowe czy interpunkcyjne np. na stronach: 19. (spacja przed ref. [10]), 65. (przestawione litery, trzeci wers od dołu), 76. (błąd w słowie „bilionów”), 107. (spacja) nie wpływają na całościowy odbiór pracy. Na stronie 55 zamiast „total” użyłbym słowa „całkowite”.

W swej zdecydowanej większości formy graficzne są przejrzyste i czytelne. Doktorantka szeroko wykorzystuje różne elementy graficzne prezentując wyniki w formie tabel i wykresów, co należy do atutów pracy.

Spis piśmiennictwa zawiera wiele pozycji opisanych zgodnie ze sztuką, dla edytorskiej staranności skorygowałbym niewielkie błędy, ujednolicił styl cytowania np. podając strony publikacji lub/i dodał numery doi, tam gdzie to możliwe oraz datyostępów do źródeł z Internetu. Dotyczy to wielu pozycji literatury.

Dorobek naukowy Pani Magister Ewy Elżbiety Grędowskiej nie został przedstawiony do oceny. Podobnie aktywność edukacyjna i dorobek na innych polach.

Z dociekliwości recenzenta pozwolę sobie podkreślić fakt ich istnienia oraz pozytywny wydzźwięk w kontekście oceny kandydatki. Pani magister jest autorką dwóch prac oraz wystąpienia ustnego, które pozwalam sobie zacytować poniżej:

1. Sandra Modrzejewska, Katarzyna Kotulska-Józwiak, Ilona Kopyta, Ewa Grędowska, Ewa Emich-Widera, Katarzyna Tomaszek, Justyna Paprocka, Dariusz Chmielewski, Jacek Pilch, Jerzy Pietruszewski et al. Nusinersen treatment of Spinal Muscular Atrophy Type 1 — results of expanded access programme in Poland 10.5603/PJNNS.a2021.0020 (2021)
2. Ewa Grędowska, Sandra Modrzejewska, Maria Mazurkiewicz-Bełdzińska Nusinersen w leczeniu rdzeniowego zaniku mięśni: praca pogładowa 10.20966/chn.2019.56.436 (2019)
3. Wykład: "Nusinersen-najważniejsze doniesienia" na Konferencji "W trosce o dziecko", Wielkopolskie Forum Pediatrii, 14-15 kwietnia 2023r.



Podsumowując, uważam, że praca doktorska Pani Magister Ewy Elżbiety Grędowskiej niesie wartość poznawczą zarówno w sferze teoretycznej jak i praktycznej. Z całą pewnością konkluzje, do których doszła autorka zasługują na rozpowszechnienie. Na koniec należy podkreślić interdyscyplinarny charakter pracy, czerpiący z medycyny, ekonomii i zdrowia publicznego, co bezsprzecznie jest jej atutem.

Konkludując, na podstawie przedłożonej mi do recenzji rozprawy, stwierdzam, że praca doktorska Pani Magister Ewy Elżbiety Grędowskiej stanowi wkład w rozwój dziedziny nauk medycznych i nauk o zdrowiu oraz spełnia wymogi ustawowe stawiane kandydatom do stopnia doktora.

Wnoszę więc i proszę Wysoką Radę o dopuszczenie Pani Magister do dalszych etapów postępowania.

Łączę wyrazy najwyższego szacunku,

PODPISANO ELEKTRONICZNIE

**Prof. n. med. i n. o zdr. Marcin Czech**

Kierownik Zakładu Farmakoeconomiki, Instytut Matki i Dziecka

Kierownik Programów, Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej





# Instytut Matki i Dziecka

---

The Institute of Mother and Child