

# Wykorzystanie baz danych Narodowego Funduszu Zdrowia przy ocenie dowodów naukowych z praktyki klinicznej

Przemysław Holko  <https://orcid.org/0000-0002-6821-4078>

Paweł Kawalec  <https://orcid.org/0000-0002-0125-0947>

Zakład Badań nad Żywieniem i Lekami, Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Adres do korespondencji: Przemysław Holko, Instytut Zdrowia Publicznego, ul. Skawińska 8, 31-066 Kraków, Polska, p.holko@uj.edu.pl

## Abstract

### *The use of the National Health Fund databases as a source of real-world evidence*

Patient medical records and administrative healthcare databases are possible sources of real-world evidence (RWE), i.e., evidence on the potential benefits and risks of a medical product. RWE can complement the evidence from randomized clinical trials. The wide range of information collected by the National Health Fund (NFZ) and the Ministry of Health in Poland ensures the versatility of the data that cover almost all patients treated in Poland. In addition to administrative data (without detailed information about patients and their disease), electronic medical records of some patient groups can be obtained from special programs (e.g., KOS-Zawał) or the System of Monitoring Drug Programs (SMPT). Low usage (only 37 studies) but high usability of NFZ databases as a source of RWE were identified. Joint analysis of data from administrative databases and SMPT can increase the credibility of the study, but limits the study to only patients treated within the Drug Programs.

**Key words:** databases, National Health Fund, real-world evidence

**Słowa kluczowe:** bazy danych, Narodowy Fundusz Zdrowia, dowody naukowe z praktyki klinicznej

## Wstęp

Dowody naukowe z praktyki klinicznej (*real-world evidence*, RWE) są to informacje kliniczne odnoszące się do stosowania potencjalnych korzyści i ewentualnych zagrożeń związanych z produktem medycznym, uzyskane w ramach analizy danych z praktyki klinicznej (*real-world data*, RWD). Dane RWD dotyczą stanu zdrowia pacjentów lub świadczeń opieki zdrowotnej, które nie są gromadzone w randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (*randomized controlled trial*, RCT). Do RWD zaliczane są m.in.: dokumentacja medyczna pacjentów, administracyjne bazy danych medycznych, dane z badań niestanowiących eksperymentów medycznych oraz rejestry produktów medycznych, pacjentów czy chorób.

Informacje RWE mogą stanowić uzupełnienie dowodów naukowych o wyższej wiarygodności (np. RCT). Profesjonalne Towarzystwo Ekonomiki Zdrowia i Wyników Badań (The Professional Society for Health Economics and Outcomes Research, ISPOR) umieściło dowody naukowe z praktyki klinicznej na pierwszym miejscu trendów badawczych w zakresie zdrowia publicznego, wskazując, że RWD pozwalają na badania przy rozsądnych kosztach, zapewniając duże liczebności grup uczestników nawet w podgrupach chorych i analizę efektów o niskiej częstotliwości występowania. Dane te zapewniają wgląd w zastosowanie i wyniki leczenia w codziennej praktyce. Wszystkie te aspekty są trudne do osiągnięcia w przypadku randomizowanych badań klinicznych, których każdy aspekt jest starannie zdefiniowany i monitorowany [1].

Pomimo wielu korzyści RWD i RWE mają kilka istotnych ograniczeń:

- analizy RWD/RWE oceniają przede wszystkim asocjacje pomiędzy zjawiskami, a nie związek przyczynowy, dlatego zazwyczaj odpowiadają na inne pytania niż RCT;
- nieprawidłowo zaprojektowane badanie oparte na RWD może spowodować występowanie błędów wynikających z braku randomizacji i niskiej jakości zebranych danych;
- źródło i rodzaj wykorzystywanych danych mogą ograniczać możliwość uogólniania wyników i punktów końcowych;
- nieprawidłowe kodowanie danych lub brakujące dane mogą doprowadzić do błędnych wniosków [1, 2].

Wynika z tego, że projekt badania opartego na RWD musi uwzględniać ograniczenia dostępnych danych i korektę potencjalnych czynników zakłócających wyniki ewentualnego porównania grup chorych.

Pandemia COVID-19 dostarczyła zarówno negatywnych, jak i pozytywnych przykładów wykorzystania RWD/RWE [1]. Jako przykład poprawnego wykorzystania wzbogacającego dostępną wiedzę medyczną można podać retrospektywną analizę przygotowaną przez Zarebską-Michaluk i wsp. [3], którzy wykazali, że po podaniu tocilizumabu pacjentom z ciężkim przebiegiem COVID-19 może nastąpić wyraźna poprawa przeżycia, klinicznych parametrów pacjentów i wskaźnika wypisów ze szpitala. Jednocześnie skandal związany z bazą Surgisphere w 2020 r. oraz zdyskredytowane artykuły na temat stosowania hydroksychlorochiny w leczeniu COVID-19 pokazały, jak nieprawidłowo zaprojektowane badania z wykorzystaniem RWD i/lub oszustwa przy prezentowaniu wyników takich badań mogą podważyć zaufanie do RWE. Jak zauważyli autorzy z czasopisma „The Scientist”, właściciele Surgisphere twierdzili, że posiadają ogromny rejestr danych obserwacyjnych, ale badanie dotyczące hydroksychlorochiny dotyczyło niewiarygodnie dużej liczby przypadków zakażeń koronawirusem i wskazywało na inne rozbieżności w danych. Dalsze dochodzenie ujawniło, że baza Surgisphere mogła nigdy nie istnieć [4].

Wysokiej jakości RWE są coraz częściej wykorzystywane przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych oraz rejestracyjnych w Europie i w USA [1]. W roku 2019 Agencja ds. Żywności i Leków z USA (Food and Drug Administration, FDA) zarejestrowała palbociclib w leczeniu raka piersi u mężczyzn na podstawie wyników analizy elektronicznych kart zdrowia pacjentów jako danych pomocniczych [5]. Innym przykładem jest zatwierdzenie w 2021 r. nowego schematu dawkowania cetuksymabu na podstawie RWE [6]. Przykładem wykorzystania RWE w celach regulacyjnych w Europie było cofnięcie dopuszczenia do obrotu daclizumabu. Na podstawie analizy wyników zdrowotnych pacjentów stosujących ten lek w praktyce klinicznej wykazano, że stosowanie daclizumabu w leczeniu stwardnienia rozsianego stwarza ryzyko poważnych i potencjalnie śmiertelnych reakcji immunologicznych, obejmujących mózg, wątrobę i inne narządy. Tylko 5 przypadków z jednego ośrodka medycznego wystarczyło do podjęcia odpowiednich działań mających na

celu sprawdzenie korelacji występowania tego działania niepożądanego z leczeniem daclizumabem [7].

Dane z administracyjnych baz danych medycznych mogą stanowić bogate źródło informacji na temat RWE. Administracyjne bazy to ogromne repozytoria danych gromadzonych w opiece zdrowotnej w różnych celach, pierwotnie skonfigurowane jako narzędzia monitorujące wydatki z budżetu systemu ochrony zdrowia. Prowadzone są głównie w szpitalach, przez organizacje opieki zdrowotnej i organizacje ubezpieczeń zdrowotnych. Dane administracyjne mogą obejmować wnioski o refundację leków, wykonywane procedury medyczne, dane z recept i informacje na temat zdrowia pacjentów [2].

W pracy przedstawiono podstawowe informacje na temat baz danych NFZ, opisano przykładowy sposób wykorzystania oraz oceniono zakres dotychczasowego stosowania tych baz jako źródła RWE.

## ■ Bazy danych Narodowego Funduszu Zdrowia jako źródło RWE

System opieki zdrowotnej w Polsce oparty jest na publicznym modelu ubezpieczeniowym. System ten obejmuje znaczną część rynku świadczeń ambulatoryjnych oraz praktycznie cały rynek świadczeń szpitalnych. Jednostką organizacyjną systemu, pełniącą rolę płatnika większości świadczeń zdrowotnych, jest Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Głównym źródłem finansowania systemu jest powszechne, obowiązkowe ubezpieczenie zdrowotne w NFZ.

Centralny Wykaz Ubezpieczonych wskazuje, że do korzystania ze świadczeń medycznych NFZ uprawnionych jest około 34 mln osób, czyli co najmniej 90% ludności Polski [8].

Powszechny charakter systemu opieki zdrowotnej w Polsce oraz szeroki zakres informacji sprawozdawczych zbieranych przez Ministerstwo Zdrowia oraz NFZ (dane z baz produktów rozliczeniowych sprawozdawanych przez świadczeniodawców do NFZ oraz szczegółowe informacje dotyczące chorych i ich wyników zdrowotnych w przypadku stosowania innowacyjnych leków, dla których tworzone są bazy Systemu Monitorowania Programów Terapeutycznych, czyli SMPT) zapewniają wiarygodność danych obejmujących praktycznie wszystkich pacjentów kwalifikujących się do danego leczenia innowacyjnego w Polsce. Dane te mogą być wykorzystywane do weryfikacji zasad realizacji leczenia innowacyjnego w Polsce oraz na potrzeby przyszłych ocen leków dokonywanych przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), stymulując racjonalne wydatkowanie z budżetu płatnika publicznego.

Narodowy Fundusz Zdrowia może udostępnić zanonimizowane dane pacjentów pochodzące m.in. z trzech źródeł:

- bazy produktów rozliczeniowych (tzw. bazy „świadczeń”) zawierającej informacje na temat produktów sprawozdawanych przez świadczeniodawcę do NFZ po udzieleniu danego świadczenia medycznego oraz procedur medycznych realizowanych przez świadczeniodawcę u danego pacjenta (przede wszystkim procedur wymaganych do przypisania danego produktu

rozliczeniowego do świadczenia przeprowadzonego u pacjenta). Ogółem baza zawiera dane na temat:

- Jednorodnych Grup Pacjentów (JGP), Szpitalnego Oddziału Ratunkowego (SOR), programów lekowych;
- Ambulatoryjnej Opieki Specjalistycznej (AOS);
- świadczeń rehabilitacyjnych i/lub zabiegów fizjoterapeutycznych;
- produktów/procedur wykazywanych przy udzielaniu świadczeń medycznych z innych zakresów (np. opieki paliatywnej, diagnostyki i leczenia onkologicznego, chemioterapii nowotworów);

Baza „świadczeń”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanonimizowany identyfikator pacjenta</li> <li>• Wiek pacjenta (w latach) w momencie realizacji świadczenia</li> <li>• Płeć i data urodzenia pacjenta (do weryfikacji i połączenia baz danych)</li> <li>• Daty realizacji świadczenia z okresem jego trwania w dniach</li> <li>• Rodzaj świadczenia, nazwa i kody zakresu świadczeń</li> <li>• Kod i nazwa produktu rozliczeniowego</li> <li>• Kod identyfikacyjny (EAN/GTIN lub inny) leków podawanych w szpitalu</li> <li>• Liczba zrealizowanych i liczba rozliczonych produktów rozliczeniowych</li> <li>• Wartość zrealizowanych i rozliczonych jednostek rozliczeniowych</li> <li>• Nazwa i kod rozpoznania głównego wg ICD-10</li> <li>• Nazwa i kod procedur medycznych wg klasyfikacji ICD-9 wykonywanych u pacjenta w trakcie realizacji produktów rozliczeniowych lub jako osobne produkty rozliczeniowe</li> </ul>
Baza „apteczna”	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanonimizowany identyfikator pacjenta</li> <li>• Wiek pacjenta (w latach) w momencie realizacji świadczenia</li> <li>• Płeć i data urodzenia pacjenta (do weryfikacji i połączenia baz danych)</li> <li>• Zanonimizowany identyfikator recepty</li> <li>• Data wystawienia i data realizacji recepty na dany lek</li> <li>• Kod identyfikacyjny leku (EAN/GTIN lub inny)</li> <li>• Ilość wydanego leku</li> <li>• Wartość refundacji leku oraz wartość dopłaty pacjenta do leku</li> </ul>
SMPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zanonimizowany identyfikator pacjenta</li> <li>• Wiek pacjenta (w latach) w momencie realizacji świadczenia</li> <li>• Wzrost (cm) i waga (kg) pacjenta w momencie realizacji świadczenia</li> <li>• Płeć i rok urodzenia pacjenta (do weryfikacji i połączenia baz danych)</li> <li>• Nazwa Oddziału Wojewódzkiego NFZ przypisanego świadczeniobiorcy</li> <li>• Nazwa Oddziału Wojewódzkiego NFZ rozliczającego realizację programu u świadczeniobiorcy</li> <li>• Nazwa leku</li> <li>• Status programu przy rozliczeniu świadczenia (w trakcie leczenia / zakończone leczenie / anulowane leczenie / przy rozpoczęciu leczenia)</li> <li>• Data rozpoznania</li> <li>• Data kwalifikacji do programu</li> <li>• Data rozpoczęcia programu</li> <li>• Data następnego punktu kontrolnego, jeżeli definiowany w programie</li> <li>• Data zakończenia programu</li> <li>• Choroba / identyfikator programu</li> <li>• Informacje na temat stosowania leków w ramach innych świadczeń (np. w ramach JGP przed włączeniem do programu)</li> <li>• Informacje na temat stopnia zaawansowania choroby (ciężka postać, czynna postać, obecność powikłań zdefiniowanych w programie, obecność przeciwwskazań do stosowania innych leków, niepowodzenie leczeniem innych leków przed włączeniem do programu)</li> <li>• Informacje na temat wcześniejszego stosowania innych leków</li> <li>• Planowana przyczyna zakończenia programu (planowane, nieskuteczność leczenia)</li> <li>• Przyczyna przedwczesnego zakończenia programu (np. rezygnacja pacjenta, ciąża, działania niepożądane, brak skuteczności, przeciwwskazania)</li> <li>• Data badania w programie / data podania leku</li> <li>• Schemat leczenia w momencie badania / podania leku (np. terapia indukcyjna, leczenie podtrzymujące)</li> <li>• Wyniki badań diagnostycznych wymaganych w programie (np. poziom krwinek, hematokryt, hemoglobina, AspAT, ALAT, RTG, EKG)</li> <li>• Wyniki oceny stopnia aktywności choroby wg skali zdefiniowanej w opisie programu</li> <li>• Informacje o zmianie leku w programie i jej przyczynie</li> </ul>

**Tabela 1. Informacje pozyskiwane z poszczególnych baz danych NFZ – na przykładzie programów lekowych dla chorych na nieswoiste zapalenie jelit**

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych przekazanych przez NFZ w obrębie badania [9].

- bazy leków zawierającej informacje na temat przepisywanych przez lekarzy leków nabywanych przez pacjentów w aptekach na receptę (baza „apteczna”);
- bazy SMPT zawierającej niektóre informacje z dokumentacji medycznej pacjenta w trakcie realizacji programu lekowego (m.in. szczegółowy opis stanu klinicznego, wynik badań niezbędnych do kontynuacji programu lekowego, informacje na temat leków stosowanych w programie).

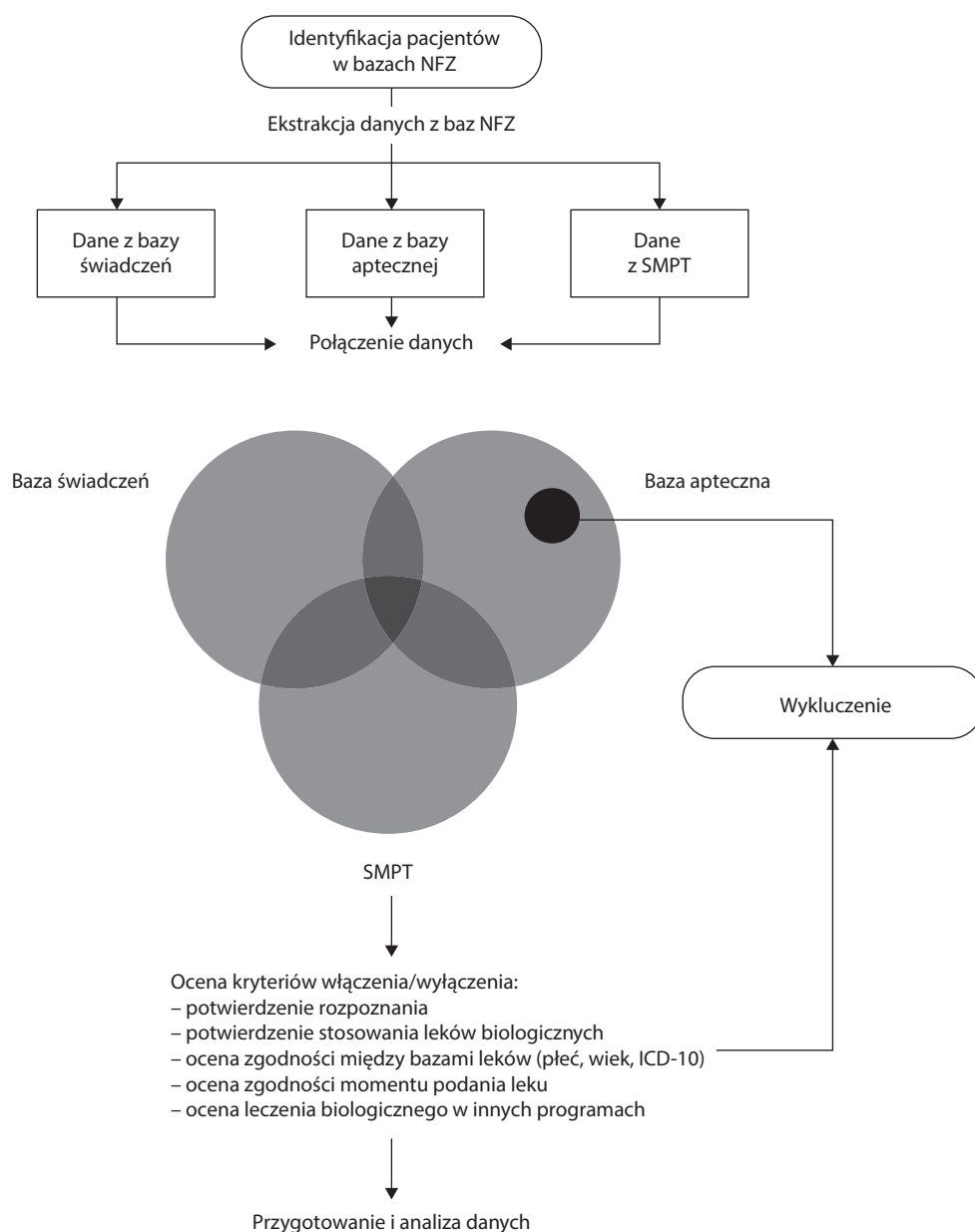
Przykładowe informacje pozyskiwane z poszczególnych baz danych NFZ przedstawiono w tabeli 1.

Dane z baz NFZ zawierają również informacje na temat wyceny poszczególnych produktów rozliczeniowych. Wyniki analizy takich danych umożliwiają zatem identyfikację danych wejściowych i potwierdzenie niektórych

założeń analiz farmakoekonomicznych dla technologii lekowych. Przykładem może być analiza ekonomiczna leków stosowanych w leczeniu choroby Leśniowskiego-Crohna [10], uwzględniająca rzeczywiste koszty opieki ponoszone przez płatnika publicznego w Polsce.

Retrospektywne badanie kohortowe obejmujące ocenę danych sprawozdawanych do NFZ wśród pacjentów spełniających ściśle zdefiniowane kryteria jest przykładem wykorzystania danych NFZ jako źródła RWE. Standardowe badanie kohortowe na podstawie baz danych NFZ obejmuje:

- identyfikację pacjentów w bazach danych NFZ, której zwykle dokonuje analityk NFZ na podstawie opisu kweryndy przesłanej wraz z wnioskiem o udostępnienie danych;



Rysunek 1. Schemat procesu identyfikacji pacjentów, połączenia danych i ich weryfikacji na przykładzie pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit stosujących leki biologiczne

Źródło: opracowanie własne.

- uzyskanie zanonimizowanych danych na temat pacjentów spełniających kryteria włączenia;
- oczyszczenie uzyskanych tabel danych NFZ;
- weryfikację i połączenie tabel danych;
- wykluczenie pacjentów spełniających kryteria wykluczenia (rys. 1).

Kryteria włączenia pacjenta zwykle obejmują dostępność danych z bazy „świadzeń” lub SMPT, gdyż zazwyczaj same dane z bazy „aptecznej” nie są wystarczające do potwierdzenia rozpoznania (recepty nie zawierają informacji na temat choroby pacjenta).

## ■ Dotychczasowe wykorzystanie baz danych NFZ w opublikowanych badaniach

Zaprojektowano szybki przegląd medycznej bazy danych MEDLINE w celu identyfikacji badań wykorzystujących bazy danych NFZ jako źródło RWE.

PubMed/MEDLINE to bibliograficzna baza danych z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych, uważana za najważniejsze narzędzie medycznej informacji naukowej. Została stworzona i rozwijana przez National Center for Biotechnology Information (NCBI), które działa przy National Library of Medicine, National Institutes of Health w Stanach Zjednoczonych Ameryki.

Do przeglądu włączono badania, w których bazy danych NFZ traktowano jako źródło RWE, tj. badania, w których na podstawie danych z tych baz oceniono np. okres stosowania, korzyści kliniczne lub zagrożenia związane z produktem medycznym. Wykluczono badania oceniające wyłącznie rozpowszechnienie danego stanu klinicznego lub odsetka wykorzystania produktu medycznego na podstawie baz danych NFZ bez oceny efektów opieki medycznej. Pełny tekst każdej odnalezionej pracy oceniono pod kątem: rozpoznania, roli NFZ i rodzaju bazy danych NFZ (jeżeli była wykorzystywana).

Przegląd został również przeprowadzony w zakresie ograniczonym wyłącznie do wybranej jednostki chorobowej (nieswoistych zapaleń jelit, *inflammatory bowel diseases*, IBD) w celu dokładniejszego scharakteryzowania wykorzystania publikacji odnoszących się do NFZ w zawężonej liczbie rekordów.

Skrócone zapytania w bazie MEDLINE przedstawiono w tabeli 2.

Ustalono, że NFZ wykazywany jest tylko w 356 publikacjach jako: źródło RWE, organizator/regulator finansowania świadczeń medycznych, płatnik za leki stosowane w jedno- lub wielośrodkowych badaniach obserwacyjnych (karty pacjentów były najczęstszym źródłem RWE w tych badaniach) lub jako perspektywa ekonomiczna badania (np. w analizach farmakoekonomicznych, analizach wpływu na budżet i badaniach oceniających koszty choroby).

Wśród zidentyfikowanych 356 rekordów tylko osiem (2,25%) dotyczyło chorych na IBD. W badaniach związanych z IBD NFZ wskazywany był jako:

- źródło danych przy ocenie wskaźników epidemiologicznych IBD w Polsce – w trzech publikacjach [11–13];
- źródło RWE przy ocenie efektów leczenia choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce – w jednej publikacji [14] (badanie efektów leczenia biologicznego IBD na podstawie danych z bazy „aptecznej” i bazy „świadzeń” NFZ);
- płatnik za leki i opiekę medyczną, będące przedmiotem jednośrodkowych badań obserwacyjnych – w dwóch publikacjach [15, 16];
- perspektywa ekonomiczna – w dwóch publikacjach [17, 18].

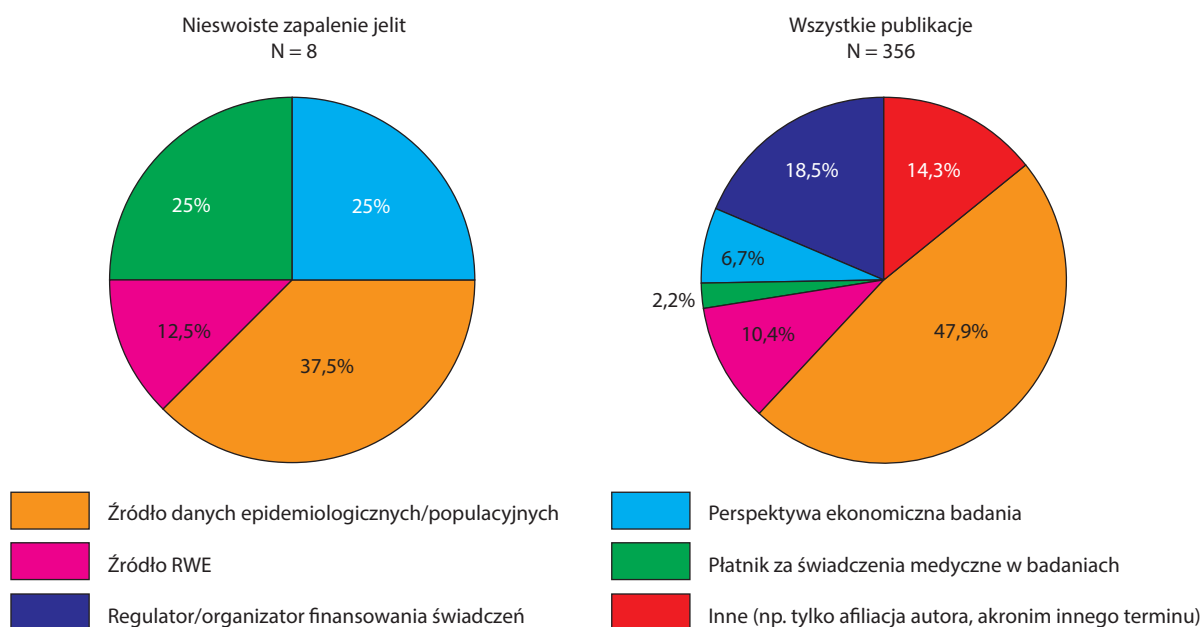
Ogółem, tylko 10,4% publikacji odnoszących się do NFZ dotyczyło wykorzystania baz danych NFZ jako źródła RWE (najczęściej w badaniach kohortowych z grupą lub bez grupy kontrolnej). W przeważającej liczbie dane NFZ wykorzystywane były w ramach standardowych badań epidemiologicznych lub badań populacyjnych (47,9% publikacji odnoszących się do NFZ; rys. 2).

W ramach przeglądu zidentyfikowano tylko 37 badań wykorzystujących bazy danych NFZ jako źródło RWE [14, 19–54]. W badaniach tych oceniano efekty opieki medycznej przede wszystkim pacjentów po zawale serca (29,7% badań) [19, 22, 23, 27, 29, 30, 32, 44, 49, 52, 53], ze stwardnieniem rozsianym (5,4%) [28, 33] i z czerniakiem złośliwym [37, 45] (5,4%). Pozostałe badania dotyczyły (po 1 artykule): esofagogastroduodenoskopii [20], rdzeniowego zaniku mięśni [21], raka prostaty [24], żywienia domowego [25], wtórnej niedomykalności mitralnej [26], retinopatii cukrzycowej [31], choroby wieńcowej [34], zwyrodnienia płamki żółtej związanego z wiekiem [35], niewydolności serca [36], nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego [38], przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [39], raka płuc [40], choroby Leśniowskiego-Crohna [14],

Nr	Zapytanie	Liczba rekordów (PubMed, 10.03.2022)
1	(nhf OR „national health fund” OR „narodowy fundusz zdrowia” OR nfz) AND poland NOT poland[au]	356
2	„crohn disease”[Mesh] OR crohn’s[tiab] OR crohn[tiab] OR „inflammatory bowel diseases”[Mesh] OR „colitis, ulcerative”[Mesh] OR ibd[tiab] OR (inflammatory[tiab] AND bowel[tiab]) OR (ulcerative[tiab] AND colitis[tiab])	132 327
3	#1 AND #2	8

Tabela 2. Skrócona strategia szybkiego przeszukania bazy MEDLINE

Źródło: opracowanie własne.



**Rysunek 2. Rola NFZ w artykułach zidentyfikowanych w ramach przeglądu PubMed**

Źródło: baza PubMed (data przeszukania: 10.03.2022).

tętniaka aorty brzusznej [41], reumatoidalnego zapalenia stawów [42], pourazowego zwichnięcia barku [43], wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora [46], pacjentów po hospitalizacji z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych [47], raka jajnika [48], migotania przedsionków serca [50], astmy [51], przeszłokornej interwencji wieńcowej [54].

Zidentyfikowane badania były oparte na administracyjnych bazach danych medycznych NFZ (głównie bazy „świadczeń”), bazach danych zbieranych w ramach specjalnych programów NFZ (np. KOS-Zawał) [19, 32] lub danych zbieranych w trakcie realizacji programów lekowych (SMPT) [28, 33, 35, 38, 40, 45]. Żadne z badań nie uwzględniało kilku źródeł informacji.

## Podsumowanie

Bazy danych NFZ zapewniają wysokiej jakości informacje z praktyki klinicznej w zakresie wykorzystywania świadczeń medycznych przez ubezpieczonych chorych w Polsce.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Finansowanie

Praca powstała przy finansowaniu ze środków na badania własne Zakładu Badań Żywności i Leków IZP UJ CM (projekt nr N43/DBS/000099).

Specjalne programy NFZ (np. KOS-Zawał) oraz SMPT umożliwiają także pozyskanie bardziej dokładnych informacji na temat pacjentów, ich choroby i wyników leczenia. Pomimo wysokiej jakości i dostępności, bazy danych NFZ nie są powszechnie wykorzystywane jako źródło RWE. Zidentyfikowano tylko 37 badań wykorzystujących bazy danych NFZ jako źródło RWE. Niemniej jednak badania te wykazały wysoką użyteczność tych baz.

Połączenie danych z baz administracyjnych NFZ (bazy „świadczeń” i bazy „aptecznej”) z danymi z bazy SMPT pozwala na zwiększenie wiarygodności wykonanego badania (m.in. poprzez uwzględnienie wyników badań przeprowadzanych u pacjenta, przyczyn i momentu zaprzestania leczenia i dokładnego opisu choroby z bazy SMPT) oraz weryfikację wiarygodności danych dotyczących choroby pacjenta i okresu stosowania leków określonych na podstawie informacji z baz administracyjnych NFZ. Takie postępowanie ogranicza jednak możliwość przeprowadzenia badania wyłącznie do chorych leczonych w Polsce w ramach programów lekowych.

1. ISPOR. 2022–2023 Top 10 HEOR Trends Report, 2022, <https://www.ispor.org/heor-resources/about-heor/top-10-heor-trends> (dostęp: 12.05.2022).
2. Gavriellov-Yusim N., Friger M., *Use of Administrative Medical Databases in Population-based Research*, „Journal of Epidemiology and Community Health” 2014; 68 (3): 283–287.
3. Zarebska-Michaluk D., Jaroszewicz J., Rogalska M., et al., *Effectiveness of Tocilizumab With and Without Dexamethasone in Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Study*, „Journal of Inflammation Research” 2021; 14: 3359–3366.
4. Offord C., *The Surgisphere Scandal: What Went Wrong? Scientist*, październik 2020, <https://www.the-scientist.com/features/the-surgisphere-scandal-what-went-wrong—67955> (dostęp: 12.05.2022).
5. *How Real World Evidence Was Used to Support Approval of Ibrance for Male Breast Cancer*, „The Cancer Letter” 2019; 45: 7–10, [https://cancerletter.com/the-cancer-letter/20190419\\_2/](https://cancerletter.com/the-cancer-letter/20190419_2/) (dostęp: 20.02.2022).
6. Flatiron Health, *Flatiron Health Real-World Data Support FDA Approval of New Dosing Regimen for ERBITUX® (Cetuximab)*, komunikat prasowy, <https://flatiron.com/press/press-release/flatiron-health-real-world-data-support-fdaapproval-of-new-dosing-regimen-for-erbitux-cetuximab/> (dostęp: 20.02.2022).
7. EMA, *Assessment Report on Provisional Measures – Zinbryta. 6 March 2018 EMA/159031/2018*, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/zinbryta> (dostęp: 20.02.2022).
8. Narodowy Fundusz Zdrowia, *Sprawozdania z działalności NFZ*, <https://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/> (dostęp: 25.03.2022).
9. Holko P., *REQUIREMENT-IBD: Real-World Consequences of Biologic Treatments for Inflammatory Bowel Diseases Based on the Analysis of the Databases of the National Health Fund*, doi: 10.17605/OSF.IO/WQBRN.
10. Holko P., Kawalec P., Pilc A., *Cost-Effectiveness Analysis of Crohn’s Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Antagonist*, „Pharmacoeconomics” 2018; 36 (7): 853–865.
11. Zagórowicz E., Walkiewicz D., Kucha P., et al., *Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Poland 2009–2020: Nationwide Data*, „Polish Archives of Internal Medicine” 2022, doi: 10.20452/pamw.16194.
12. Holko P., Kawalec P., Stawowczyk E., *Prevalence and Drug Treatment Practice of Inflammatory Bowel Diseases in Poland in the Years 2012–2014 – An Analysis of Nationwide Databases*, „European Journal of Gastroenterology and Hepatology” 2018; 30 (4): 456–464.
13. Tuśnio N., Fichna J., Nowakowski P., *Comparison of the Efficacy of Available Statistical Methods for Prediction of the Hospitalizations Number: Proof of Concept and Validation Based on the Analysis of Polish National Health Fund Data in The Years 2009–2017*, „Folia Medica Cracoviensia” 2019; 59 (1): 89–100.
14. Holko P., Kawalec P., Pilc A., *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*, „Frontiers in Pharmacology” 2018; 9: 621.
15. Kaniewska M., Moniuszko A., Rydzewska G., *The Efficacy and Safety of the Biosimilar Product (Inflextra®) Compared to the Reference Drug (Remicade®) in Rescue Therapy in Adult Patients with Ulcerative Colitis*, „Przegląd Gastroenterologiczny” 2017; 12 (3): 169–174.
16. Eder P., Kłopocka M., Wiśniewska-Jarosińska M., et al., *Possible Undertreatment of Women with Crohn Disease in Poland. A Subgroup Analysis from a Prospective Multicenter Study of Patients on Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy*, „Polish Archives of Internal Medicine” 2017; 127 (10): 674–680.
17. Stawowczyk E., Kawalec P., Pilc A., *Cost-Utility Analysis of 1-Year Treatment with Adalimumab/Standard Care and Standard Care Alone for Ulcerative Colitis in Poland*, „European Journal of Clinical Pharmacology” 2016 Nov; 72 (11): 1319–1325.
18. Stawowczyk E., Kawalec P., Pilc A., *Cost-Utility Analysis of Infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland*, „Pharmacotherapy” 2016 May; 36 (5): 472–481.
19. Kubielas G., Diakowska D., Uchmanowicz I., *Survival Analysis of Patients with Acute Coronary Syndrome Receiving Comprehensive Coordinated Care after Myocardial Infarction (KOS-Zawal)*, „Kardiologia Polska” 2022; 80 (3): 415–321, doi: 10.33963/KP.a2022.0035.
20. Januszewicz W., Witczak K., Wieszczy P., et al., *Prevalence and Risk Factors of Upper Gastrointestinal Cancers Missed During Endoscopy: A Nationwide Registry-Based Study*, „Endoscopy” 2022; 54 (7): 653–660, doi: 10.1055/a-1675-4136.
21. Kostera-Pruszczyk A., Napiórkowski Ł., Szymańska K., et al., *Spinal Muscular Atrophy: Epidemiology and Health Burden in Children – A Polish National Healthcare Database Perspective Before Introduction of SMA-Specific Treatment*, „Neurologia i Neurochirurgia Polska” 2021; 55 (5): 479–484, doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0074.
22. Pietrzykowski Ł., Kasprzak M., Michalski P., et al., *The Influence of Patient Expectations on Adherence to Treatment Regimen after Myocardial Infarction*, „Patient Education and Counseling” 2022; 105 (2): 426–431, doi: 10.1016/j.pec.2021.05.030.
23. Kardas P., Urbański F., Lichwierowicz A., et al., *Prevalence and Age Structure of Polypharmacy in Poland: Results of the Analysis of the National Real-World Database of 38 Million Citizens*, „Frontiers in Pharmacology” 2021; 12: 655364, doi: 10.3389/fphar.2021.655364.
24. Wilk M., Waśko-Grabowska A., Skoneczna I., et al., *Angiotensin System Inhibitors May Improve Outcomes of Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer During Abiraterone Acetate Treatment-A Cardio-Oncology Study*, „Frontiers in Oncology” 2021; 11: 664741, doi: 10.3389/fonc.2021.664741.
25. Wyszomirska K., Wyszomirski A., Brzeziński M., et al., *Home Artificial Nutrition in Polish Children: An Analysis of 9-Year National Healthcare Provider Data*, „Nutrients” 2021; 13 (3): 1007. Published 2021 Mar 21, doi: 10.3390/nu13031007.
26. Deja M.A., Malinowski M., Widenka K., et al., *Repair or Replacement for Secondary Mitral Regurgitation: Results From Polish National Registry*, „Annals of Thoracic Surgery” 2022; 113 (1): 146–156, doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.059.
27. Tomasik A., Nabrdalik K., Kwienadacz H., et al., *Effect of Diabetes Mellitus and Left Ventricular Perfusion on Frequency of Development of Heart Failure and/or All-cause Mortality Late After Acute Myocardial Infarction*, „American Journal of Cardiology” 2021; 140: 25–32, doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.051.

28. Kapica-Topczewska K., Collin Fz., Tarasiuk J., et al., *John Cunningham Virus Status, Seroconversion Rate, and the Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Polish John Cunningham Virus-Seronegative Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis*, „European Journal of Neurology” 2020; 83 (5): 487–492, doi: 10.1159/000510849.
29. Wita K., Kułach A., Sikora J., et al., *Managed Care after Acute Myocardial Infarction (MC-AMI) Reduces Total Mortality in 12-Month Follow-Up-Results from a Poland’s National Health Fund Program of Comprehensive Post-MI Care-A Population-Wide Analysis*, „Journal of Clinical Medicine” 2020; 9 (10): 3178, doi: 10.3390/jcm9103178.
30. Pietrzykowski Ł., Michalski P., Kosobucka A., et al., *Medication Adherence and its Determinants in Patients After Myocardial Infarction*, „Scientific Reports” 2020; 10 (1): 12028, doi: 10.1038/s41598-020-68915-1.
31. Koziół M., Nowak M.S., Udziela M., et al., *First Nation-Wide Study of Diabetic Retinopathy in Poland in the Years 2013–2017*, „Acta Diabetologica” 2020; 57 (10): 1255–1264, doi: 10.1007/s00592-020-01540-6.
32. Wita K., Kułach A., Wita M., et al., *Managed Care After Acute Myocardial Infarction (KOS-Zawal) Reduces Major Adverse Cardiovascular Events by 45% in 3-Month Follow-Up – Single-Center Results of Poland’s National Health Fund Program of Comprehensive Post-Myocardial Infarction Care*, „Archives of Medical Science” 2019; 16 (3): 551–558, doi: 10.5114/aoms.2019.85649.
33. Kapica-Topczewska K., Collin F., Tarasiuk J., et al., *Clinical and Epidemiological Characteristics of Multiple Sclerosis Patients Receiving Disease-Modifying Treatment in Poland*, „Neurologia i Neurochirurgia Polska” 2020; 54 (2): 161–168, doi: 10.5603/PJNNS.a2020.0020.
34. Małyszczak A., Lukawska A., Dyląg I., et al., *Blood Platelet Count at Hospital Admission Impacts Long-Term Mortality in Patients with Acute Coronary Syndrome*, „Cardiology” 2020; 145 (3): 148–154, doi: 10.1159/000505640.
35. Zuber-Laskawiec K., Kubicka-Trzaska A., Karska-Basta I., et al., *Non-Responsiveness and Tachyphylaxis to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Naive Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration*, „Journal of Physiology and Pharmacology” 2019; 70 (5): 10.26402/jpp.2019.5.13, doi: 10.26402/jpp.2019.5.13.
36. Wierzbę W., Wierzbę A., Śliwczynski A., et al., *Analysis of National Health and Insurance Registers for All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure with and without Diabetes Mellitus in Poland in 2012*, „Medical Science Monitor” 2019; 26:e921138, doi: 10.12659/MSM.921138.
37. Brzozowska M., Wierzbę W., Śliwczynski A., et al., *Analysis of the Survival of Patients Receiving Systemic Treatment for Melanoma of the Skin: A Retrospective Population Study with Patients Treated in Poland in 2011–2015*, „Postępy Dermatologii i Alergologii” 2019; 36 (4): 438–441, doi: 10.5114/ada.2019.83368.
38. Brzozowska M., Wierzbę W., Szafraniec-Buryło S., et al., *Real-World Evidence of Patient Outcome Following Treatment of Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) with Imatinib, Sunitinib, and Sorafenib in Publicly Funded Health Care in Poland*, „Medical Science Monitor” 2019; 25: 3846–3853, doi: 10.12659/MSM.914517.
39. Bandurska E., Damps-Konstańska I., Popowski P., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of Integrated Care in Management of Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*, „Medical Science Monitor” 2019; 25: 2879–2885, doi: 10.12659/MSM.913358.
40. Brzozowska M., Wierzbę W., Szafraniec-Buryło S., et al., *Overall Survival of Patients With EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Treated with Erlotinib, Gefitinib or Afatinib Under Drug Programmes in Poland – Real-World Data*, „Archives of Medical Science” 2019; 17 (6): 1618–1627, doi: 10.5114/aoms.2018.80362.
41. Symonides B., Śliwczynski A., Gałazka Z., et al., *Short- and Long-Term Survival After Open Versus Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysm-Polish Population Analysis*, „PLoS One” 2018; 13 (6): e0198966, doi: 10.1371/journal.pone.0198966.
42. Thustochowicz M., Śliwczynski A.M., Brzozowska M., et al., *Sequentiality of Treatment in the Rheumatoid Arthritis Drug Programme in the Years 2009–2014*, „Archives of Medical Science” 2018; 14 (3): 569–571, doi: 10.5114/aoms.2016.58924.
43. Szyluk K., Jasiński A., Niemiec P., et al., *Male Gender and Age Range 20–29 Years Are the Most Important Non-Modifiable Risk Factors for Recurrence After Primary Post-Traumatic Shoulder Dislocation*, „Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy” 2018; 26 (8): 2454–2464, doi: 10.1007/s00167-018-4924-4.
44. Tomasik A., Młyńczak T., Nowak E., et al., *Quantitative Myocardial Blush Score (QuBE) Allows the Prediction of Heart Failure Development in Long-Term Follow-Up in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Proof of Concept Study*, „Journal of Cardiology” 2019; 26 (4): 322–332, doi: 10.5603/CJ.a2017.0129.
45. Brzozowska M., Wierzbę W., Śliwczynski A., et al., *Analysis of Survival of Patients Treated with Vemurafenib, Ipilimumab and Dabrafenib for Advanced Skin Melanoma in Daily Clinical Practice (Real-World Data): Retrospective Analysis of Patients Treated Under Drug/Reimbursement Programmes In Poland In 2013–2016*, „Melanoma Research” 2018; 28 (1): 52–55, doi: 10.1097/CMR.0000000000000408.
46. Jacheć W., Tomasik A., Polewczyk A., et al., *Impact of ICD Lead on the System Durability, Predictors of Long-Term Survival Following ICD System Extraction*, „Pacing and Clinical Electrophysiology” 2017; 40 (10): 1139–1146, doi: 10.1111/pace.13173.
47. Gąsior M., Pres D., Wojakowski W., et al., *Causes of Hospitalization and Prognosis in Patients with Cardiovascular Diseases. Secular Trends in the Years 2006–2014 According to the Silesian Cardiovascular (SILCARD) Database*, „Polish Archives of Internal Medicine” 2016; 126 (10): 754–762, doi: 10.20452/pamw.3557.
48. Kozierekiewicz A., Jach R., Basta T., et al., *Skuteczność i koszty leczenia raka jajnika w Polsce – ujęcie regionalne [Efficacy and Costs of Ovarian cCancer Therapy in Poland – Regional Approach]*, „Ginekologia Polska” 2015; 86 (8): 582–589.
49. Kubica A., Obońska K., Kasprzak M., et al., *Prediction Of High Risk Of Non-Adherence To Antiplatelet Treatment*, „Kardiologia Polska” 2016; 74 (1): 61–67, doi: 10.5603/KP.a2015.0117.
50. Opolski G., Januszkiewicz Ł., Szczerba E., et al., *Readmissions and Repeat Procedures after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation*, „Journal of Cardiology” 2015; 22 (6): 630–636, doi: 10.5603/CJ.a2015.0037.
51. Śliwczynski A., Brzozowska M., Ilthchew P., et al., *Epidemiology of Asthma in Poland in Urban and Rural Areas, Based on Provided Health Care Services*, „Pneumonologia i Alergologia Polska” 2015; 83 (3): 178–187, doi: 10.5603/PiAP.2015.0029.
52. Gierlotka M., Zdrojewski T., Wojtyniak B., et al., *Incidence, Treatment, In-Hospital Mortality and One-Year Outcomes of Acute Myocardial Infarction in Poland in 2009–2012 – Nationwide AMI-PL Database*, „Kardiologia Polska” 2015; 73 (3): 142–158, doi: 10.5603/KP.a2014.0213.



53. Sielski J., Janion-Sadowska A., Sadowski M., et al., *Differences in Presentation, Treatment, and Prognosis in Elderly Patients with NonSTSegment Elevation Myocardial Infarction*, „Polish Archives of Internal Medicine” 2012; 122 (6): 253–261, doi: 10.20452/pamw.1285.
54. Przybysz-Zdunek B., Ploch M., Pluta W., et al., *All-cause Readmission and Repeat Revascularization after Percutaneous Coronary Intervention*, „Journal of Cardiology” 2012; 19 (2): 174–179, doi: 10.5603/cj.2012.0030.