

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

Recenzja

pracy doktorskiej mgr Ludwika Jujeczki pt. "Wymagania wobec innowacyjnych oraz niestandardowych produktów leczniczych w prawie Polski i Unii Europejskiej oraz pożądane kierunki zmian tych wymagań na przykładzie produktów terapii fagowej".

Przedstawiona do recenzji praca doktorska została wykonana w Zakładzie Badań nad Żywieniem i Lekami Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum pod kierunkiem prof. dr hab. Andrzeja Pilca oraz dr n. med. Tomasza Bochenka jako promotora pomocniczego. Dzieło jest obszerne i posiada konwencjonalny układ rozdziałów. Liczy ogółem 230 stron, zawiera 13 przejrzyście skonstruowanych i opisanych tabel, 9 starannie wykonanych rycin oraz zajmujący 25 stron spis ułożonego w porządku alfabetycznym poprawnie wybranego piśmiennictwa. Ponadto do rozprawy dołączono załączniki zawierające wzory formularzy ankiet skierowanych do europejskich agencji odpowiedzialnych za nadzór nad produktami leczniczymi oraz do jednostek zajmujących się rozwojem lub wytwarzaniem produktów terapii fagowej. Zamieszczono także wnikliwe komentarze autora rozprawy do projektów aktów prawnych skierowanych do konsultacji publicznych. Dotyczą one projektu ustawy o zmianie ustawy o zawodach lekarza i dentystry oraz niektórych innych ustaw, a także do projektu ustawy o zawodzie farmaceuty.

Wprowadzenie jest zwięzłe (liczy 6 stron) i zawiera podstawowe informacje na temat aspektów medycznych i prawnych terapii fagowej. Autor przypomina, iż początki terapii wykorzystującej bakteriofagi (wirusy niszczące tylko komórki bakteryjne) sięgają lat 20. ubiegłego wieku, lecz wprowadzenie do leczenia antybiotyków zmniejszyło zainteresowanie tą formą terapii. Obecnie wzrastająca ilość szczepów opornych na antybiotyki i alarmujące raporty WHO (ponad 500.000 zgonów rocznie z powodu zakażeń bakteriami antybiotykoopornymi) zwróciło ponownie uwagę firm i ośrodków badawczych na terapię fagową. Bakteriofagi są zatem poważnie brane pod uwagę jako środek w zwalczaniu światowego kryzysu antybiotykowego. Brak przejrzystych regulacji prawnych utrudnia jednak prowadzenie badań klinicznych w celu weryfikacji skuteczności i optymalizacji protokołów zastosowań klinicznych bakteriofagów. Istotnym zagadnieniem wymagającym rzetelnej analizy jest obecny stan administracyjno-prawny w Polsce i Unii Europejskiej w odniesieniu do istniejących barier dla terapii fagowej, a zwłaszcza kwestii regulacyjnych i ochrony własności intelektualnej. Jak pisze autor, jedynie w kilku krajach UE istnieje tradycja stosowania terapii fagowej, a w Polsce taką terapią zajmuje się tylko jeden ośrodek – Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN we

Wrocławiu. Zamieszczone we Wprowadzeniu informacje dotyczące bakteriofagów jak i uregulowań prawnych kuracji fagowej są zgodne z aktualnym stanem wiedzy i oparte na wiarygodnych materiałach źródłowych.

Celem rozprawy była krytyczna ocena regulacji unijnych i polskich dotyczących innowacyjnych i niestandardowych produktów leczniczych, na przykładzie, budzących wiele dyskusji i niejednoznacznie ocenianych, produktów terapii fagowych. Doktorant słusznie zaznacza w tezach badawczych, iż obowiązujące wymagania unijne oraz przepisy prawa polskiego nie gwarantują odpowiedniego poziomu nadzoru dopuszczania innowacyjnych lub niestandardowych produktów leczniczych do obrotu, ich dostępności dla pacjenta oraz bezpieczeństwa i skuteczności ich stosowania. W mojej opinii cele i tezy badawcze pracy doktorskiej można uznać za w pełni uzasadnione. Podjęty przez doktoranta problem badawczy dotyczy ważnego obszaru zdrowia publicznego, a wyniki przeprowadzonych analiz mogą być pomocne w sformułowaniu propozycji stosownych zmian w wymaganiach dopuszczania do obrotu, zasad dobrej praktyki wytwarzania i nadzoru nad dostawami oraz badań klinicznych preparatów bakteriofagowych.

Metody zostały prawidłowo wybrane i szczegółowo opisane na 8 stronach rozprawy. Pracę realizowano stosując trzy metody badawcze. Jako pierwszą zastosowano przegląd uregulowań unijnych oraz krajowych odnoszących się do wytwarzania i dopuszczania do obrotu produktów terapii fagowej. Oceniono także przepisy obowiązujące w krajach spoza Unii Europejskiej i możliwości implementacji tych regulacji w Polsce. Przede wszystkim przegląd dotyczył klasyfikacji produktów terapii fagowej, badań klinicznych, wymagań dobrej praktyki wytwarzania (GMP), dopuszczenia do obrotu i rozwiązań przewidzianych przez Europejską Agencję Leków dla tych produktów. Drugą metodą był systematyczny przegląd propozycji poprawy otoczenia regulacyjnego, w tym przepisów unijnych, dla produktów fagowych opublikowanych w literaturze naukowej. Kryteria kwalifikacji uwzględnionych w przeglądzie systematycznym publikacji obejmowały zasady udostępniania pacjentom preparatów fagowych, wymagań produkcji, nadzoru nad wytwórcami, zasad prowadzenia badań klinicznych, wymagań dopuszczania do obrotu i nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów fagowych. Wykluczono z przeglądu weterynaryjne produkty fagowe, substancje aktywne pochodzące z bakteriofagów, dane dotyczące stosowania bakteriofagów w celach innych niż terapeutyczne oraz aspekty własności intelektualnej. Przegląd obejmuje artykuły opublikowane od 2007 r. tj. od momentu przyjęcia unijnego rozporządzenia nr 1394/2007 odnoszącego się do produktów leczniczych terapii zaawansowanej. Źródłem informacji były wiarygodne i powszechnie uznane bazy danych tj. Pubmed, Web of Science i Cochrane Reviews, a strategie wyszukiwania informacji zawarto w tabeli na str. 22. Zgodnie z przyjętymi założeniami rozprawy kwalifikowano do przeglądu artykuły zawierające konkretne propozycje ulepszeń środowiska regulacyjnego dla produktów fagowych i dyskusje na ten temat, a odrzucano publikacje, które tylko ogólnie odnosiły się do braku takich uregulowań. Przyjęte przez autora ścisłe kryteria kwalifikowania lub odrzucania materiałów źródłowych odpowiadają wymogom przeglądu systematycznego. Trzecią metodą były badania ankietowe, których celem było poznanie opinii wytwórców terapii fagowej, a także krajowych i europejskich agencji odpowiedzialnych za nadzór nad wytwarzaniem produktów leczniczych, na temat aktualnych regulacji prawnych i pożądaných kierunków zmian w tym zakresie. Badaniami

ankietowymi objęto 18 jednostek komercyjnych, szpitalnych lub akademickich zajmujących się rozwojem lub produkcją bakteriofagów z siedzibą w UE oraz 22 jednostki spoza UE.

Prezentacja i omówienie wyników przeglądu uregulowań mających zastosowanie do produktów terapii genowej zajmuje 96 stron pracy doktorskiej. Na pierwszych stronach tego obszernego rozdziału doktorant rozważa kwestie podstawowe, w tym czy produkty fagowe mieszczą się w definicji UE produktu leczniczego, rozróżniając przy tym gotowe preparaty wytwarzane w skali przemysłowej oraz preparaty przygotowywane na potrzeby indywidualnych pacjentów w oparciu o analizę wyizolowanych od chorego szczepów bakteryjnych. Doktorant wyciąga słuszny wniosek, iż produkty terapii fagowej spełniają definicję produktu leczniczego i nie powinny być rejestrowane jako wyrób medyczny lub kosmetyk. Odnosząc się do gotowych preparatów bakteriofagowych autor podaje przykład tylko jednego zarejestrowanego w UE preparatu Stafal, podkreślając przy tym, że produkty fagowe mogą być zatwierdzane w procedurach krajowych, procedurze wzajemnego uznania (MRP) jak i procedurze zdecentralizowanej (DCP). Dużym wyzwaniem dla terapii fagowej jest brak szczegółowych wytycznych dotyczących jakości preparatów bakteriofagowych. Utrudnieniem są tu wymagania GMP, dokumentacji banku wirusów, selekcji i izolowania fagów oraz konieczność stosowania fagów litycznych, a nie lizogennych. Sporym problemem dla wytwórców preparatów fagowych są zmiany porejestacyjne, zabraniające zastąpienie substancji czynnej inną substancją, a najwyżej umożliwiające uzyskanie tzw. rozszerzenia pozwolenia. Wymagania dobrej praktyki wytwarzania (GMP) produktów fagowych są spójne z wymogami do innych biologicznych produktów leczniczych i można podzielić stanowisko autora rozpraw, iż pod wieloma względami produkty fagowe przypominają produkty lecznicze terapii zaawansowanej (ATMP). Co się tyczy wymagań wobec programu nieklinicznego i klinicznego, doktorant szerzej wyjaśnia znaczenie projektu nowelizacji wytycznych EMA skierowanych w 2019 r. do konsultacji publicznych. Tylko pobieżnie zostały opisane wymagania dotyczące planowania i stosowania produktów fagowych u dzieci, natomiast więcej miejsca doktorant przeznaczył na omówienie konsekwencji wynikających z klasyfikacji produktów fagowych jako „biologicznych produktów leczniczych”. Jest tu poruszony wymóg niezbędnego zakresu badań przy ubieganiu się o dopuszczenie do obrotu produktu, aspekty okresu ochrony i wymaganej dokumentacji. Doktorant krytycznie odnosi się do możliwości zastosowania uproszczonej procedury rejestracji produktów fagowych, chociaż widzi celowość grupowania szczepów fagowych, jak to ma miejsce w przypadku alergenów. Autor rozprawy przedstawia też inne możliwości (opcje) rejestracji lub zachęty oferowane przez Europejską Agencję Leków do rejestrowania produktów fagowych. Wymienia tu ścieżkę adaptacyjną oraz szansę uznania niektórych produktów fagowych za produkty sieroce, co zgodnie z rozporządzeniem UE z 2004 r. mogłoby pozwolić na tzw. dopuszczenie do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Zadowalająco zostały opisane wymagania w odniesieniu do produkcji preparatów bakteriofagowych w skali przemysłowej, a także możliwości importu takich preparatów spoza UE. Rozdział ten zawiera szczegółowe informacje dotyczące produkcji preparatów fagowych oraz informacje na temat zalet i ograniczeń terapii fagowej. W tym miejscu warto wspomnieć, że w dostępnym piśmiennictwie oceny skuteczności i bezpieczeństwa fagoterapii są często kontrowersyjne. Ograniczeniami lub wręcz wadami tej terapii są m.in. kodowanie przez bakteriofagi tzw. genów toksyczności, długi czas trwania fagoterapii, niespecyficzne wychwytywanie fagów wirusów przez układ siateczkowo-śródbłonkowo wątroby i śledziony czy szybkie tempo niszczenia bakterii Gram-ujemnych, co powoduje

uwolnienie endotoksyn. Wysoce kompetentnie, a zarazem w miarę przystępnie doktorant opisał aspekty prawne badań klinicznych w państwach członkowskich Unii Europejskiej. Dużą nadzieję autor wiąże z rozporządzeniem, które ma zastąpić obowiązującą dyrektywę 2001/20/WE. W myśl tego rozporządzenia nie będzie wymagane osobne zezwolenie na wytwarzanie produktów recepturowych i farmakopealnych.

Dokonując przeglądu badań klinicznych przeprowadzonych dla produktów terapii fagowej doktorant podziela pogląd wielu autorów, iż większość dotychczas przeprowadzonych badań nie została wykonana zgodnie z obowiązującymi standardami. Niemniej, pomimo uchybień metodycznych, skuteczność fagoterapii w stosunku do typowych patogenów wynosi 87%, a bezpieczeństwo 67%, co jest zachęcającym wynikiem do podejmowania kolejnych prób klinicznych z tymi preparatami. Klarownie opisano dodatkowe programy dostępu do badanych produktów leczniczych, programy indywidualnego stosowania preparatów bakteriofagowych w nagłych wypadkach oraz problemy związane z produkcją i łańcuchem dostaw tych preparatów. Zwraca uwagę podrozdział dotyczący przewidywanej przyszłości terapii fagowej, w którym przedstawiono możliwość tworzenia fagów syntetycznych ze zmodyfikowaną specyficznością. Szerzej autor dyskutuje problem eksperymentów badawczych w świetle polskiego Prawa farmaceutycznego, kierunki rozwoju preparatów fagowych i ich zastosowania m.in. w weterynarii. Rozdział uzupełnia wykaz w formie tabelarycznej przepisów mających zastosowanie do leków recepturowych i produktów „specjalnych” w niektórych państwach UE i spoza UE. Bardzo starannie i z zachowaniem wszelkich rygorów metodycznych opracowano rozdział przedstawiający wyniki przeglądu systematycznego propozycji poprawy otoczenia regulacyjnego dla produktów terapii fagowej. Zagadnienia poruszone w wyselekcjonowanych publikacjach obejmowały koncepcje zasad dopuszczania produktów fagowych do obrotu, ich wytwarzania w skali przemysłowej i dla indywidualnych pacjentów, wymagań z zakresu badań klinicznych i GMP oraz wymagań jakościowych. Każda z powyższych koncepcji została zwięźle przedstawiona i skomentowana przez autora rozprawy. Wyniki badania ankietowego zostały przejrzysto zaprezentowane i opisane. Autor uzyskał wypełnione formularze od 7 agencji rejestracyjnych, 4 podmiotów rozwijających lub produkujących produkty terapii fagowej w krajach UE i 2 spoza UE. Wyniki ankiety ujawniły wyraźne różnice w poglądach wyrażanych przez agencje rejestrujące i stanowiskiem wytwórców produktów fagowych. Celowość opracowania specjalnych wymagań GMP dla produktów terapii fagowej, włączenie produktów fagowych do grupy produktów terapii zaawansowanej (ATMP) oraz wprowadzenie podobnych rozwiązań regulacyjnych do produktów fagowych jak do autoszczepionek weterynaryjnych były kwestionowane przez agencje rejestrujące, ale popierana przez wytwórców takich produktów. Zgodnie natomiast uznano celowość restrykcyjnych wymagań dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności fagów wchodzących w skład gotowych produktów. Zasadność umożliwienia wprowadzania zmian składu szczepów fagów w gotowych preparatach była częściej popierana przez producentów. Ankieta ujawniła także znaczne różnice w oczekiwaniach, wymaganiach i potencjalnych przeszkodach wobec banków szczepów fagowych między agencjami rejestrującymi a wytwórcami preparatów fagowych.

Dyskusja zajmuje 27 stron rozprawy i została poprowadzona ciekawie i kompetentnie, ze szczególnym uwzględnieniem wyników przeglądu systematycznego. Autor stwierdza, że wyniki tego przeglądu oraz rezultaty badania ankietowego potwierdziły ustalenia wynikające z przeglądu uregulowań unijnych i krajowych dotyczących wytwarzania i dopuszczania do obrotu produktów terapii fagowej. W Dyskusji omówiono i

poddano krytycznej weryfikacji także inne fakty mające znaczenie dla właściwej oceny priorytetów poprawy otoczenia regulacyjnego terapii fagowej. W opinii doktoranta, utworzenie osobnej dyrektywy, niezależnej od głównej unijnej dyrektywy 2001/83/WE, wydaje się mało korzystne z regulacyjnego punktu widzenia i przytacza szereg argumentów na poparcie swego stanowiska. Problem propozycji włączenia produktów fagowych do grupy zaawansowanych produktów leczniczych (ATMP) został dokładnie omówiony i przedstawiony w tabeli zawierającej spis zalet, wad i konsekwencji takiego posunięcia. Komentując aspekty prawne badań klinicznych, autor podkreśla celowość poszerzenia wytycznych EMA o regulacje odnoszące się konkretnie do produktów fagowych. W Dyskusji poruszono też istotny problem tworzenia bibliotek i banków fagów, zwracając uwagę na aspekt regulacyjny nadzoru nad wytwarzaniem fagowych substancji aktywnych oraz koniecznością testowania szczepów fagów przed umieszczeniem ich w bibliotece pod kątem bezpieczeństwa i skuteczności. Dyskusję kończy komentarz dotyczący wymagań jakościowych i możliwości poszerzenia stosowania leków fagowych.

Wnioski zostały sformułowane logicznie w trzech zdaniach i uzupełnione zestawem proponowanych zmian i działań w zakresie zasad produkcji i dostępności produktów fagowych. Autor konkluduje, że wymagania unijne oraz przepisy prawa polskiego nie są dostosowane do specyfiki produktów terapii fagowej, lecz w celu zwiększenia dostępności tych preparatów nie ma konieczności wprowadzania radykalnych zmian w powyższych aktach prawnych. Streszczenie rozprawy doktorskiej w języku polskim i angielskim jest dobrze skonstruowane zawiera istotne informacje na temat założeń, metodyki i uzyskanych wyników. Bardzo przydatny dla czytelnika jest obszerny i starannie opracowany wykaz skrótów. Piśmiennictwo zawiera poprawnie wybrane prace opublikowane w większości w ostatnich latach i jest adekwatnie cytowane w tekście rozprawy.

W mojej ocenie praca doktorska mgr Ludwika Jujeczki jest wartościowa. Autor poczynił szereg cennych spostrzeżeń i przedstawił konkretne propozycje rozwiązań prawnych odnoszących się do terapii fagowej w Polsce i Unii Europejskiej. Te propozycje mogą być przedmiotem debaty nad regulacjami, które usuną bariery hamujące rozwój terapii fagowej, ułatwią produkcję i wprowadzenie do obrotu produktów fagowych, zapewnią wyższy standard badań klinicznych i poszerzą dostęp pacjentów do tej formy terapii. Z obowiązku recenzenta wymienię dwie uwagi krytyczne:

1. W założeniach rozprawy przegląd literatury nie obejmował preparatów złożonych, modyfikowanych genetycznie fagów, substancji aktywnych izolowanych z fagów (np. endolizyn) i preparatów weterynaryjnych. Występuje tu pewien brak konsekwencji, ponieważ w pewnych partiach tekstu doktorant odnosi się także do tych produktów.
2. Różnica między rozdziałami Wyniki i Dyskusja ulega często zatarciu z uwagi na poszerzone komentarze i rozważania w tym pierwszym rozdziale.

Rozprawę doktorską mgr Ludwika Jujeczki pt. "Wymagania wobec innowacyjnych oraz niestandardowych produktów leczniczych w prawie Polski i Unii Europejskiej oraz pożądane kierunki zmian tych wymagań na przykładzie produktów terapii fagowej oceniam wysoko. Praca dotyczy ważnego problemu

zdrowia publicznego, została dobrze zaplanowana, a otrzymane wyniki są oryginalne i merytorycznie wartościowe. Drobne uwagi krytyczne nie umniejszają wartości rozprawy. 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 Ludwika Jujczkę do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Kraków, 09.07.2021

Prof. dr hab. Władysław Lasoń