



Poznań 25.09.2021

Ocena

rozprawy doktorskiej w formie monografii

Pana mgr Ludwika Jujeczki

realizowana w Zakładzie Badań nad Żywieniem i Lekami

Uniwersytetu Jagiellońskiego, Collegium Medicum, Wydział Nauk o Zdrowiu

w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki o zdrowiu

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”.

W XXI wieku zasady ogólnej globalizacji stały się normą już nie tylko unijną, ale i ogólnoswiatową – praktycznie we wszystkich dziedzinach gospodarki i to zarówno krajowej, unijnej czy światowej. Z biegiem czasu dosięgnęło to także (w znaczący sposób) obszaru szeroko pojętej medycyny i farmacji, co dało się zauważyć chociażby w postaci braków lekowych spowodowanych z jednej strony globalizacją, z drugiej wynikającą z niej uzależnieniem od jednego lub kilku producentów – chociażby w aspekcie pandemii COVID-19.

Biorąc powyższe pod uwagę ocena regulacji unijnych oraz polskich odnoszących się do wybranych produktów medyczno-farmaceutycznych – w tym przypadku do produktów terapii fagowej wykorzystywanych w celach terapeutycznych u ludzi (jako przykładu niestandardowych lub innowacyjnych produktów leczniczych), główne pod kątem wymogów ogólnych i szczegółowych, tj. zasady dopuszczenia do obrotu, wymogi prawidłowego wytwarzania czy wymagania prowadzenia nad nimi badań klinicznych jest istotną sprawą i dodatkowo nader aktualną – szczególnie w aspekcie obecnych kontrowersji nad dopuszczeniem szczepionek na SARS-CoV-2 do stosowania populacyjnego.

Należy tutaj pamiętać, iż zasadniczo tzw. „podstawowa unijna dyrektywa odnosząca się do produktów leczniczych stosowanych u ludzi, tj. dyrektywa nr 2001/83/WE”, która została przyjęta ponad 20 lat temu w zasadzie dość dokładnie „określa zasady mające zastosowanie do wszystkich produktów leczniczych, w szczególności w zakresie klasyfikacji, wytwarzania, dopuszczania do obrotu oraz dystrybucji”. Warto tutaj zauważyć, iż są one dość jasno uzasadnione i nie wywołują znaczących utrudnień w aspekcie ich stosowania szczególnie dla tzw. „standardowych produktów leczniczych wytwarzanych metodami przemysłowymi na dużą skalę”. Problemy można zauważyć w momencie ich użycia w stosunku do tzw. „produktów innowacyjnych lub niestandardowych”, ale przede wszystkim do produktów farmaceutycznych stosowanych w terapiach spersonalizowanych. Wynikające z ich

specyfikacji wytwórczych (często wymyślone czy produkowane przez małe lub średnie podmioty gospodarcze, nierzadko w pełnej kooperacji w ośrodkami badawczo-akademickimi) mogą w pewnych sytuacjach skutkować dość znacznymi utrudnieniami wielokierunkowymi. Coraz częściej widzimy ten efekt w postaci utrudnionego bądź czasami całkowicie zamkniętego dostępu do bardzo potrzebnych – innowacyjnych metod terapii, nie zawsze promowanych przez potentatów farmaceutycznych w skali kraju, Unii Europejskiej czy świata.

Oczywiście nic tak nie działa przekonująco jak konkretny przykład, jakim w ocenianej pracy doktorskiej Pana mgr Ludwika Jujeczko są produkty terapii fagowej. Już sama ich specyfika – charakter ograniczeń w zakresie dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej w ramach tzw. złożonych procedur alternatywnych, czy też na terenie Polski w ramach eksperymentów leczniczych – wiąże się z szeregiem zgód i znaczącym zmniejszeniem dostępności leczniczej dla wymaganej medycznie populacji wymagającej np. leczenia zakażeń antybiotykoopornych – niestety coraz częściej spotykanych nie tylko w naszym kraju, ale i w Unii Europejskiej czy na świecie. Istotnym jest fakt, iż nie dotyczy to tylko państw z grupy tzw. „krajów uboższych”, ale coraz częściej dotyka właśnie kraje silnie lub dostatecznie rozwinięte ekonomiczno-technologicznie.

Kolejnym aspektem, o który dyskutuje się już od dłuższego czasu w środowisku prawnomedycznym jest zwiększona skuteczność terapeutyczna poprzez indywidualizację leczenia w stosunku do poszczególnego przypadku – czyli konieczność wytwarzania nierzadko produktu medyczno-farmaceutycznego pod kątem indywidualnego pacjenta, małej grupy docelowej czy produkcji celowanej – tzw. indywidualizacja terapeutyczna pacjenta.

W tym momencie należy zwrócić uwagę, iż pomimo prawa unijnego – „procedury wzajemnego uznania” – niektóre regulacje prawno-handlowe (w tym niektóre aspekty medyczne) pozostawia się jednak do decyzji krajów członkowskich. Omówione w pracy doktorskiej aspekty dotyczą produktów zawierających całe fagi wykorzystywane dla terapii ludzkiej w leczeniu m.in. chorób bakteryjnych. Ciekawą sprawą, choć nie poruszaną szerzej w tej rozprawie, są szczegółowe zasady regulowania zastosowania bakteriofagów w innych zastosowaniach medycznych – ale Autor podaje odpowiednie obszary publikacyjne – szkoda, iż bez bezpośrednich odnośników.

Podstawowym celem przedstawionej do oceny dysertacji stała się (zdaniem recenzenta) dość szeroka ocena regulacji unijnych i regulacji polskich w obszarze terapii innowacyjnych na przykładzie ww. fagów z próbą określenia potencjalnych zmian w ich dostępności finalnej dla pacjentów.

Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że zagadnienia, które porusza w swojej pracy Doktorant Pan mgr Ludwik Jujeczko są nader istotne, aktualne, ale przede wszystkim zasadne nie tylko dla pacjenta z obszaru Polski, ale i w aspekcie oddziaływania na Unię Europejską, choć pewnym sensie również istotne dla pacjentów w całym świecie.

Przedstawiona do oceny praca liczy 220 stron w układzie standardowym przewidzianym dla tego typu dysertacji – Spis treści, Streszczenie PL, Summary EN, Lista skrótów, Lista tabel, Lista rysunków, 1. Wprowadzenie - stanowiące 2 podrozdziały, 2. Cel, tezy i metody (3 rozdziały), 3. Wyniki przeglądu aktualnych uregulowań mających zastosowanie do produktów terapii fagowej (8 rozdziałów w licznych podrozdziałach – łącznie aż 73 strony), 4. Wyniki przeglądu systematycznego zaproponowanych w literaturze naukowej propozycji poprawy otoczenia regulacyjnego mającego zastosowanie do produktów terapii fagowej (15 stron), 5. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego wśród jednostek zajmujących się rozwojem lub wytwarzaniem produktów terapii fagowej oraz europejskich agencji odpowiedzialnych za nadzór nad produktami leczniczymi (9 stron), 6. Dyskusja

ułożona w formie 8 podrozdziałów (28 stron), 7. Wnioski (aż 4 strony), 8. Literatura (26 stron – niestety nie ponumerowana!), 9. Załączniki w 2 podrozdziałach (39 strony).

Na bibliografię pracy składa się 267 pozycji piśmiennictwa, wraz z pozycjami internetowymi (bazy prawne, farmakologiczne itd.) cytowane poprawnie wraz z datami pobrań.

We wstępie Doktorant przedstawił podstawowe informacje dotyczące bakteriofagów wraz z podstawowym problemem badawczym czyli odniesieniem się do dyrektywy nr 2001/83/WE (dość starego, ale dalej aktualnego aktu prawnego), dzieląc również akty na unijne i polskie w aspekcie rozwoju produktów fagowych. Następnie Autor określił dokładnie cele (2) choć nie podzielone, tezy badawcze (2 dość szeroko opisane) i metody badawcze (3), jakie użył w ocenianym opracowaniu z ich wyczerpującym wytłumaczeniem (m.in. strategię wyszukiwania pod kątem przeglądu systematycznego w 3 bazach).

Następnie Pan mgr L. Jujeczka przedstawił w dość obszerny, ale stosunkowo jasny i przejrzysty sposób wyniki przeglądu unijnych wymagań regulacyjnych, skupiając się na gotowych preparatach bakteriofagowych, biorąc pod uwagę także dane jakościowe preparatów, zmiany porejestacyjne czy wymagania GMP. Następnie przeszedł płynnie do aspektu wymagań badań nieklinicznych i klinicznych skupiając się m.in. na wymaganiach EMA. W tym elemencie zostały zauważone specyficzne wymagania dotyczące produktów fagowych w leczeniu pediatrycznym wraz ewentualnymi konsekwencjami klasyfikacji terapii fagowej jako tzw. „biologiczne produkty lecznicze”. W następnym kroku poruszona została ewentualna (!) możliwość zastosowania tzw. uproszczonej procedury rejestracji wraz z innymi możliwościami jakie daje obecnie stosowane prawo.

Następnie Autor zwrócił uwagę na specyficzność badań klinicznych produktów terapii fagowej z pełną charakterystyką poszczególnych ich faz.

W ostatnim rozdziale części teoretycznej zostały wyjaśnione zakażenia wirusem grypy i powikłania w aspekcie kliniczno-społecznym wraz z informacją dotyczącą wykonanych do momentu przygotowania dysekcji przeglądów systematycznych w tym temacie.

Dodatkowo osobno zostały opisane preparaty przygotowywane na potrzeby indywidualnych pacjentów (aspekty prawno-medyczne i lekowe – leki recepturowe i farmakopealne). Autor nie zapomniał również wspomnieć o problemach logistycznych związanych nie tylko z samą produkcją, ale również z łańcuchem dostaw. Na koniec odniósł się do ewentualnej „przyszłości” terapii zindywidualizowanej pacjentów w aspekcie „fagowym” wraz z innymi możliwościami udostępnienia tej terapii.

Autor rozprawy „zahaczył” także o aspekty prawne dotyczące weterynaryjnych produktów bakteriofagowych wskazując na kierunek przyszłych zmian regulacyjnych na tym polu.

Podstawowym celem przedstawionej do recenzji pracy była ocena (zdaniem Autora krytyczna) regulacji unijnych i polskich odnoszących się do innowacyjnych lub niestandardowych produktów leczniczych na przykładzie produktów terapii fagowej. Drugoplanowym celem stała się „automatycznie” zaproponowana do rozważenia ocena kierunków zmian m.in. dla podwyższenia poziomu nadzoru prawno-medycznego w tzw. rutynowanym wytwarzaniu, obrocie tymi produktami pod kątem zapewnienia ich dostępności dla maksymalnej liczby pacjentów.

Wyniki dokonanego prawidłowo przeglądu systematycznego literatury naukowej zostały przedstawione w formie mieszanej – tekstowo-tabelaryczno-rycinowej, co w znaczącym stopniu ułatwia ich zrozumienie oraz zwiększa przejrzystość z diagramem PRISMA.

W tym momencie chciałbym zwrócić jednak uwagę na kilka braków. Podstawą przeglądu wg ogólnych wytycznych światowych są bazy: Pubmed, EmBase oraz biblioteka Cochrane, nie natomiast strona Web of Science (może być ona dołączona jako dodatek, a nie jako baza podstawowa). Druga baza (EmBase) nie została wcale wzięta pod uwagę.

Również daje się zauważyć brak określenia w tekście pracy tzw. PICOS, a więc kryteriów włączenia i wykluczenia prac, a co za tym idzie dokładnego opisanie i przytoczenia słów kluczowych w ramach zaprezentowanych wyników ich wyszukiwania do każdej z baz.

Uwieńczeniem tych działań mogłaby być wykonana pełna metaanaliza, która oczywiście nie jest podstawą niniejszej dysertacji.

Drugi element wyników stanowią dane z badań ankietowych, które zostały przedstawiono od strony 114 pracy i stanowią dość dobre uzupełnienie podnoszonej przez Doktoranta tematyki. Rozdział ten został poszerzony o rysunki odpowiadające większości postawionych w ankiecie pytań, które jednak nie podlegają żadnej ocenie statystycznej (brak informacji na rysunkach) jak również w tekście pracy. Dodatkowo rysunki od numeru 6 do 9 posiadają nieopisaną oś rzędnych o wartościach od 0 do 6. Dopiero wczytanie się w formularz ankietowy pozwala w pewien sposób rozwiązać wątpliwości czytającego.

Omówienie wyników zostało więc przez Autora przedstawione w dość specyficzny, ale jak akceptowalny sposób. Muszę przyznać, iż stosunkowo rzadko spotyka się taką formę opisu, ale w tym przypadku jest ona dość jasna i dostatecznie precyzyjna (poza wymienionymi uprzednio niedociągnięciami).

Autor pracy przeprowadził interesującą i zdaniem recenzenta dojrzałą naukowo dyskusję, która jest dowodem, iż Doktorant orientuje się bardzo dobrze w podjętej tematyce. W dyskusji będącej najtrudniejszą częścią pracy wykorzystano w poprawny sposób szereg odnośników do tzw. regulacji prawnych na różnych poziomach istotności meteorycznej. Dyskusja jest również podzielona na podrozdziały, co ułatwia nawigowanie w tej trudnej i specyficznej materii.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie wniosków końcowych adekwatnych do postawionego celu badania i uzyskanych wyników. Są one jednak zbyt „rozciągnięte”, nie tworząc zwartej formy końcowej tej interesującej dysertacji.

Warto podkreślić, iż przeprowadzone badania mają – w opinii recenzenta – znaczący charakter innowacyjny w formie zebrania danych w jednym logicznym opracowaniu i powinny być kontynuowane dalej np. w ramach projektów naukowych czy badawczych mających na celu racjonalizację nie tylko samego leczenia w tym przypadku przy użyciu terapii fagowej, ale przede wszystkim ujednoliceniu aspektów prawnych, będących nie do końca jasnymi w wielu poruszanych w pracy aspektach.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na pewne dostrzeżone podczas czytania niniejszej dysertacji nieścisłości:

1. W pracy zawarto badanie ankietowe (dość duża ilość danych – niestety bez podstawowego badania statystycznego, które można byłoby przeprowadzić na różnych poziomach).
2. Całkowity brak informacji co do grupy ankietowanej, co bezpośrednio przekłada się na dalsze działania statystyczne.

3. Brak oznaczeń osi rzędnych - rysunki od numeru 6 do 9.
4. Piśmiennictwo bez numeracji pozycji.
5. Pozycja piśmiennictwa dotycząca MHRA (2 sztuki – poz. 165 i 166 wg wyliczenia recenzenta) – pierwsza nie posiada żadnych danych pochodzeniowych (adres www, pozycja itp.), podobnie pozycje dotyczące UE od 2016 do 2018 (pozycje 244 - 246 wg wyliczenia recenzenta).
6. Całkowity brak spisu przytaczanych w pracy skrótów np. EMA, ATMP, UE, MHRA itp.
7. Bardzo rozciągnięte wnioski nie stanowiące jednolitego – zwartego tekstu.
8. Brak określenia w tekście pracy tzw. PICOS, a więc kryteriów włączenia i wykluczenia prac.

Niezależnie od wskazanych powyżej drobnych niedociągnięć pracę oceniam wysoko. Pragnę podkreślić, iż przedstawiona do oceny dysertacja mająca charakter monografii wykazuje niezaprzeczalną wartość poznawczą przedstawionych zagadnień.

Stawiam wniosek i proszę Radę Dyscypliny Nauki o Zdrowiu, Wydziału Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego – Collegium Medicum w Krakowie o dopuszczenie Pana mgr Ludwika Jujeczka do dalszych etapów przewodu doktorskiego, gdyż uważam, że przedstawiona do oceny rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 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.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018 r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018 r. poz. 1669 z późn. zm.).

Dodatkowo, z uwagi na formę, jakość oraz innowacyjność pracy (w zakresie badawczym Doktoranta) uprzejmie wnoszę wniosek o wyróżnienie rozprawy doktorskiej Pana mgr Ludwika Jujeczki. Tematyka prawno-medyczna, bardzo umiejętne połączenie tych różnych aspektów oraz niepowtarzalność jej ujęcia dualnego w formie monografii zgodnie w opisem w recenzji spełnia ponad miarę standard tego typu dysertacji i jest w pełni podstawą do wystąpienia o jej wyróżnienie.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

Kierownik
Katedra i Zakład Farmakoeconomiki
i Farmacji Społecznej
dr hab. Krzysztof Kus