

Poznań 10.04.2023

Ocena

rozprawy doktorskiej w formie opublikowanego cyklu prac
Pana mgr Krzysztofa Piotra Malinowskiego
realizowana na Wydziału Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
pt. „**Ocena polityki refundacyjnej w odniesieniu do leków sierocych
Polsce i w Europie.**”

Obecny czas licznych przemian, postępu naukowego (w tym również na polu szeroko pojętej medycyny i farmakologii) – często wspartego chociażby sztuczną inteligencją (część jej odpowiednimi algorytmami matematycznymi) nie daje niestety akceptowalnych rozwiązań we wszystkich aspektach terapii. Choroby rzadkie, a dokładniej leki sieroce stosowane w ich leczeniu mogą stanowić taki przykład.

Ze względu na niską liczbę pacjentów, którzy potrzebują leczenia, producenci często nie mają wystarczającej motywacji finansowej do opracowania leków na choroby rzadkie. Leki sieroce są często nieopłacalne dla produkcji przez duże firmy farmaceutyczne. W niektórych krajach, takich jak USA i UE, państwo przyznaje specjalne zezwolenia i wsparcie dla producentów leków sierocych, aby zachęcić do ich opracowania i dystrybucji.

Jednym z zasadniczych problemów może być (wg niektórych decydentów) brak spójnej definicji choroby rzadkiej (o czym również wspomina w swoim opracowaniu Doktorant). Różne (dostępne) definicje oscylują od 1 do 8 przypadków na 10.000 osób, choć najczęściej przyjmowany jest wskaźnik pośredni tj. 5 przypadków na 10.000 osób.

Z drugiej strony portal chorób rzadkich – jakim jest www.orphanet, który oferuje podstawowe i zaawansowane informacje na temat chorób rzadkich i leków sierocych, promuje wiedzę o tych jednostkach chorobowych. Takie działanie może (moim zdaniem tak jest) przyczynić się do poprawy diagnostyki, opieki i leczenia w grupach pacjentów ze zdiagnozowanymi chorobami rzadkimi. W tej formie - wiedza ta jest ogólnie dostępna praktycznie dla wszystkich użytkowników.

W Polsce (oprócz Narodowego Funduszu Zdrowia - NFZ) tematyką tą zajmują się również inne organizacje np. Forum Organizacji Pacjentów czy Polska Fundacja Chorób Rzadkich Pomóżmy Jasiowi i Małgosi, Stowarzyszenie Neurofibromatozy Polska - Alba Julia,

Fundacja Parent Project Muscular Dystrophy, „MATIO” Fundacja Pomocy Rodzinom i Chorym na Mukowiscydozę – to tylko przykłady tego typu organizacji.

Istnieje jednak również druga strona tej problematyki. Jest to spowodowane ograniczonym rynkiem zbytu, nie pomijając wysokich kosztów samego wytworzenia nowej molekuly, a kończąc na problemach marketingowych wprowadzenia jej do obrotu przez firmy farmaceutyczne.

W tym aspekcie decydenci od lat starają się zachęcić firmy farmaceutyczne do poszerzenia ich *portfolio* leków właśnie o tą grupę medykamentów. Są nimi m.in. w Unii Europejskiej „łatwiejsza i szybsza rejestracja leku sierocego”, który następnie może być włączony do leczenia we wszystkich krajach UE. Drugim aspektem (z tym bywa różnie) jest zapewnienie wsparcia merytorycznego, kończąc na propozycji wyłączności na obrót lekiem nawet przez 10 lat, czy potencjalnych zwolnień z części opłat rejestracyjnych.

I w tym momencie doszliśmy do zasadniczego punktu – wydawania rekomendacji oraz podejmowania decyzji refundacyjnych dla leków sierocych. Pamiętać tutaj musimy o podstawowych problemach tj. małej ilości danych (w stosunku do leków „klasycznych”) – tj. ograniczonej znacząco informacji klinicznej na temat skuteczności, profilu bezpieczeństwa czy kosztów bezpośrednich / pośrednich.

W Unii Europejskiej w rozporządzeniu (WE) nr 141/2000 określono scentralizowaną procedurę oznaczania sierocych produktów leczniczych. Dodatkowo sam status autoryzacji (3 poziomowy) nadawanych przez Europejską Agencję Leków (EMA) wzbudza z jednej strony dyskusje, ale z drugiej daje realnie nowe możliwości.

Biorąc powyższe pod uwagę oraz ekonomiczną istotność chorób rzadkich (ich kosztowność dla decydenta / płatnika) i efektywność terapeutyczną – tematyka ta jest jedną z najtrudniejszych do oceny czy jednoznacznych wniosków popartych później wytycznymi.

Autor rozprawy doktorskiej podjął się trudu kompleksowej oceny jakościowo-ilościowej polityki refundacyjnej dotyczącej leków sierocych w Polsce i w Europie (przede wszystkim Europie Środkowo-Wschodniej) w terapiach rzadkich schorzeń onkologicznych stanowiących zdecydowaną niszę – nawet jak na choroby rzadkie.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że zagadnienie, które porusza w swojej pracy Doktorant Pan mgr Krzysztof Piotr Malinowski jest bardzo istotne – szczególnie w aspekcie płatnika. Ważne są również potencjalne możliwości rozszerzenia działań tego typu w realiach chorób rzadkich m.in. w Polsce.

Przedstawiona do oceny praca stanowi zbiór **3 prac opublikowanych w latach 2018-2020 o łącznym Impact Factor IF=15,232** (dane na daty publikacji niniejszych prac). Prace te wcześniej zrecenzowane i uznane naukowo dotyczyły analiz sytuacji leków sierocych w wybranych krajach oraz oceny zgodności w podejmowanych decyzjach refundacyjnych z uwzględnieniem Health Technology Assessment (HTA) oraz zgodnie z Evidence-Based Medicine (EBM).

Na bibliografię pracy doktorskich (w ramach publikacji) składają się 63 pozycje piśmiennictwa - liczba pozycji w poszczególnych publikacjach: publikacja 1 – 26 pozycji;

publikacja 2 – 21 pozycji; pozycja 3 – 16 pozycji (gdzie znaczący odsetek stanowią odnośniki internetowe różnego typu).

We wstępie opisu dysertacji Doktorant przedstawił w bardzo skróconej formie (2 strony) analizę zasadniczych – spójnych – elementów swojej pracy doktorskiej dotyczących definicji choroby rzadkiej, „zachęt” kierowanych do firm farmaceutycznych w aspekcie wprowadzenia leków sierocych na rynek; rekomendacji i ewentualnych decyzji refundacyjnych, a kończąc na wysokich kosztach samych leków.

Następnie przedstawiono jednostronicowo opis 3 prac stanowiących cykl podlegających ocenie publikacji w układzie chronologicznym:

1. Reimbursement of Orphan Drugs in Europe in Relation to the Type of Authorization by the European Medicines Agency and the Decision Making Based on Health Technology Assessment (2018)
2. Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries (2019)
3. Health technology assessment and reimbursement policy for oncology orphan drugs in Central and Eastern Europe (2020)

Celem przedstawionej do recenzji pracy była kompleksowa ocena – jakościowa i ilościowa polityki refundacyjnej dla leków sierocych w Polsce i Europie stosowanych w terapii rzadkich schorzeń onkologicznych

Wyniki badań zostały przedstawione w postaci recenzowanych prac z wysokim IF. Chciałbym zaznaczyć, iż dane te zostały przedstawione rzetelnie (zgodnie z wymogami czasopism) z określeniem dokładnych wartości różnic statystycznych.

W pierwszej publikacji autorzy zwracają uwagę na brak wystarczających informacji klinicznych dotyczących skuteczności i profilu bezpieczeństwa leków sierocych, co może utrudniać podejmowanie decyzji refundacyjnych. W tekście przedstawiono również trudności związane z uzyskaniem autoryzacji EMA oraz procedur refundacyjnych w wybranych krajach (łącznie 12). Jedną z mocnych stron pracy jest jej kompleksowość i wyważony charakter. Autorzy przedstawiają różne aspekty problemu, a ich analiza opiera się zarówno na ilościowych, jak i jakościowych badaniach. Publikacja zawiera również informacje o specyfice leków sierocych (95 leków), co pozwala na lepsze zrozumienie problemu ich refundacji. Odsetek leków refundowanych wahał się tutaj od 27% w przypadku Polski do 88% w odniesieniu do Danii.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że autorzy nie tylko opisują problem, ale również przedstawiają możliwe (potencjalne) rozwiązania. W tekście zawarte są informacje o dodatkowych „zachętach” dla firm farmaceutycznych do wejścia na rynek leków sierocych, takich jak np. wydłużona ochrona patentowa. Ponadto, autorzy wskazują na trudności, jakie mogą wynikać z implementacji tych rozwiązań w poszczególnych krajach UE. Praca analizuje również wpływ rodzaju autoryzacji nadawanej przez EMA oraz typu choroby na decyzję refundacyjną, co jest istotnym wkładem w dziedzinę badań nad refundacją leków sierocych.

Podsumowując, jest to źródło rzetelnej informacji na temat problemu refundacji leków sierocych w Polsce i Europie. Zawiera ono kompleksową analizę, która pozwala na lepsze zrozumienie tego problemu i wskazuje na możliwe sposoby jego rozwiązania.

W drugiej pracy Autor (Autorzy) dokonuje analizy polityki refundacyjnej leków sierocych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (CEE). Celem opracowania była ocena i porównanie odsetka refundowanych leków sierocych w krajach CEE oraz ocena trafności procesu podejmowania decyzji refundacyjnych w tych krajach.

Jedną z mocnych stron pracy jest kompleksowa analiza polityki refundacyjnej leków sierocych w krajach CEE. Praca ta to dogłębne badania na temat procedur autoryzacji leków sierocych przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz procesów decyzyjnych dotyczących refundacji leków sierocych w poszczególnych krajach CEE. Dodatkowo, opublikowana analiza wskazuje na związek pomiędzy rodzajem autoryzacji EMA a typem choroby, która jest leczona przez dany lek, a decyzjami refundacyjnymi w poszczególnych krajach.

Podsumowując, publikacja "Reimbursement Legislations and Decision Making for Orphan Drugs in Central and Eastern European Countries" dostarcza wartościowych informacji na temat polityki refundacyjnej leków sierocych w krajach CEE.

Trzeci artykuł dotyczący oceny technologii medycznych i polityki refundacyjnej to analiza procesu formułowania rekomendacji HTA w krajach UE-CEE w odniesieniu do onkologicznych leków sierocych, gdzie rynek jest zbyt mały, by zapewnić zysk dla producenta. W artykule podkreślono, że refundacja tych leków jest szczególnym wyzwaniem w regionie UE-CEE, ponieważ leki te są bardzo kosztowne i należą do jednych z najdroższych technologii medycznych. „Siłą” tego artykułu jest to, że dostarcza on aktualnych (na czas publikacji) informacji o procesie formułowania rekomendacji HTA w krajach UE-CEE w odniesieniu do onkologicznych leków sierocych. Autorzy analizują odsetek onkologicznych leków sierocych, które otrzymały pozytywną rekomendację HTA oraz tych, które ostatecznie zostały refundowane, co stanowi istotną informację dla pacjentów, lekarzy i innych zainteresowanych stron, w tym może (a według mnie zasadniczo) dla decydentów. Autorzy przeprowadzili analizę zgodności pomiędzy rekomendacją HTA a statusem refundacyjnym leku oraz wydatkami z budżetów państw UE-CEE na refundację onkologicznych leków sierocych.

Podsumowując – omówiona zgodność jest istotnym aspektem, ponieważ m.in. od niej zależy dostępność tych leków dla pacjentów.

Opisany element pracy doktorskiej zajmuje 78 stron, na co składają się m.in. same prace jak i pełne oświadczenia współautorów.

Omówienie wyników zostało przez Autora przedstawione w dość jasny i zdaniem Recenzenta, przejrzysty sposób w postaci Podsumowania. Doktorant bardzo dobrze orientuje się w poruszanej tematyce.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie logicznych, **ale mało zwięzłych wniosków**, będących w tym przypadku raczej skróconym opisem (w wersji polskiej) wyników badań – chodzi tutaj o formę ich przedstawienia – bez ostatecznych np. 3 wypunktowanych wniosków. Informacja o tym, iż odsetek refundowanych leków sierocych różni się

w poszczególnych krajach i był najmniejszy w Polsce, a najwyższy w Danii – zasługuje na osobny wniosek (dla podkreślenia istotności). Podobnie można było podkreślić pewną (ale istotną) odrębność przepisów dotyczących refundacji leków sierocych i związaną z nią różnicę refundacji. Ostatecznie w pracy można zauważyć, iż większość krajów wdrożyła już pewne rodzaje procesów HTA w celu podjęcia najbardziej efektywnych decyzji refundacyjnych (z wyjątkiem Polski, negatywna rekomendacja dotyczy 42% leków) oraz korelacji z PKB kraju, ale bez korelacji z PKB *per capita* (rzadkość obecnie jeśli bierzemy pod uwagę badany obszar).

W tym miejscu chciałbym podkreślić, iż przeprowadzone badania mają – w opinii Recenzenta – charakter innowacyjny w formie zebrania danych publikacyjnych w podjętej (do tej pory dość rzadko) tematyce oceny polityki refundacyjnej dla leków sierocych - bardzo potrzebnej dla efektywnego leczenia pacjentów.

Z obowiązku recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na zauważone podczas czytania niniejszej dysertacji nieścisłości (poza wspomnianymi wcześniej uwagami):

1. Wnioski zostały umieszczone w pracy tylko w formie tekstowej – bez wypunktowania poszczególnych elementów – co znacząco podkreśliłoby każdy element wniosków.
2. Zdaniem Recenzenta (oprócz wspomnianej wysokiej jakości merytorycznej) zabrakło dopracowania samej formy przedstawienia dysertacji – m.in. przedyskutowanie z innymi pracami, które ukazały się w tzw. międzyczasie.
3. Opis poszczególnych prac mógłby być pełniejszy i w wersji polskojęzycznej nawiązywać do siebie.
4. Na stronie tytułowej brak jest informacji o jednostce (katedra, instytut), skąd pochodzi oceniana praca – jest natomiast podany kierownik jednostki.

Niezależnie od wskazanych powyżej pewnych sugestii Recenzenta, samą pracę oceniam bardzo wysoko. Pragnę podkreślić, iż przedstawiona do oceny dysertacja w formie zwartych publikacji wykazuje moim zdaniem niezaprzeczalną wartość poznawczą przedstawionego zagadnienia refundacji leków sierocych – w aspekcie polityki refundacyjnej.

Na podstawie przedstawionych powyżej dowodów oceniana praca spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w ustawie z dnia 20 lipca 2018 roku – Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (Dz.U. 2021 poz. 478 z późn. zm.), dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pana mgr Krzysztofa Piotra Malinowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Jednocześnie wnoszę (w miarę możliwości Wydziału) o wyróżnienie tej dysertacji ze względu na merytorykę oraz jakość przedstawionych analiz.

Łączę wyrazy szacunku i poważania
Krzysztof Kus