

WARSZAWSKI
UNIwersYTET
MEDYCZNY

KATEDRA I ZA KŁAJ) FARMAKOLOGII DOŚWIADCZALNEJ I KLINICZNEJ

Dr hab. n. med. Dominik Golicki
Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej
Warszawski Uniwersytet Medyczny ul. Banacha 1b, 02-097
Warszawa E-mail: dominik.golicki@wum.edu.pl
Tel. (sekretariat): (+48) 022 116 6160
Faks: (+48) 022 116 6202

Warszawa, 05.09.2024

Recenzja pracy doktorskiej mgr Szczepana Jakubowskiego pt.

„Polityka lekowa dotycząca leków sierocych w wybranych krajach europejskich”

Niniejszy dokument został opracowany w odpowiedzi na pismo nr 780.5100.49.2019 z dnia 17.06.2024 r. wystosowane przez przewodniczącego Rady Dyscypliny Nauki o zdrowiu Uniwersytetu Jagiellońskiego wnioskujące o wykonanie recenzji pracy doktorskiej mgr Szczepana Jakubowskiego pt. „Polityka lekowa dotycząca leków sierocych w wybranych krajach europejskich”. Zgodnie z przesłaną dokumentacją recenzja jest wykonana w odniesieniu do wymogów określonych w ustawie z dnia 03.07.2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Ustawa).

Przedłożona rozprawa ma formę maszynopisu i w większości jest sporządzona w języku polskim. Zostały do niej dołączone rozdziały w języku angielskim — streszczenie oraz trzy załączniki zawierające - jeden artykuł opublikowany w czasopiśmie recenzowanym oraz dwa manuskrypty zgłoszone do recenzji.

W moim odbiorze rozprawa ma postać hybrydową. Prawdopodobnie pierwotnie była przygotowywana jako docelowo „opublikowany cykl prac”. Ze względu na fakt, że w

2

momencie złożenia rozprawy doktorskiej do recenzji, tylko jedna praca była opublikowana w czasopiśmie recenzowanym, a pozostałe dwie dopiero zgłoszone do recenzji, w moim odbiorze rozprawa doktorska nie może być traktowana jako „opublikowany cykl prac”. Niemniej, spełnia wymogi stawiane monografiom i jako monografia, będzie traktowana w dalszej części recenzji. W związku powyższym rozprawa spełnia wymogi formalne Ustawy.

Praca doktorska mgr Szczepana Jakubowskiego liczy 128 stron. Jest podzielona na 10 rozdziałów.

Rozprawa dotyczy zagadnień związanych z rejestracją i refundacją leków sierocych w państwach europejskich. W pracy Kandydat przedstawia plan, metody i wyniki trzech badań. W pierwszym badaniu Doktorant przeanalizował informacje dotyczące badań rejestracyjnych leków sierocych zarejestrowanych przez Europejską Agencję Leków, w oparciu o bazę danych prowadzoną przez tę organizację. W drugim i trzecim badaniu Kandydat przeprowadził badania ankietowe wśród ekspertów, z odpowiednio — krajów Europy Środkowo-Wschodniej oraz krajów Europy Zachodniej, których celem było zebranie danych dotyczących polityki refundacyjnej dla leków sierocych w tych państwach. Rozprawa doktorska niewątpliwie dotyczy zagadnień z dyscypliny nauki o zdrowiu i może być poddana recenzji w tym zakresie.

Zaczynając od uwag ogólnych — tematyka pracy jest ciekawa, a podejście w opinii piszącego tę recenzję w znacznym stopniu innowacyjne. Zasadniczo badania wydają się być zaprojektowane prawidłowo. Warsztat i zastosowane metody i narzędzia nie budzą większych wątpliwości. Na szczególne wyróżnienie zasługuje sposób konstrukcji rozprawy doktorskiej z precyzyjnym wyszczególnieniem celów pracy, pytań i hipotez badawczych, do których Doktorant wraca i szczegółowo omawia po przedstawieniu wyników badań. Same badania opisane są zwięźle i bardzo sprawnie. Lektura była w dużym stopniu przyjemnością.

Część wyników i wniosków, do których dochodzi Doktorant, jest wyjątkowo ciekawa. Pozwolę sobie zwrócić uwagę na dwa zagadnienia. W odniesieniu do regionu Europy Środkowo-Wschodniej wykazano, że w państwach o wyższym produkcie krajowym brutto na mieszkańca, leki sieroce mają nieco niższą szansę na pozytywną rekomendację

refundacyjną, ale jednocześnie wyższą szansę na wprowadzenie do refundacji. Można postawić hipotezę, że państwa o wyższym PKB mają sprawniej działające systemy oceny technologii medycznych (HTA).

Interesująca jest również obserwacja dotycząca Polski, gdzie w roku 2022, w porównaniu do 2021, zaobserwowano wzrost udziału refundacji leków sierocych z ok. 22% do 37% (a więc w ciągu jednego roku ok. 15% zarejestrowanych leków sierocych uzyskało refundację). Wydaje się, że fakt ten jest mało znany w środowisku zainteresowanym polityką lekową w Polsce.

Z obowiązku Recenzenta chciałbym zwrócić uwagę na kilka zagadnień:

1. Na str. 12 Doktorant podaje współczynniki Impact Factor dwóch czasopism, do których wysłał manuskrypty do recenzji. Wydaje się to być nieuzasadnione, gdyż prace te dopiero są w trakcie recenzji; sam fakt wysyłki do czasopisma, nie jest równoznaczny z akceptacją do druku.
2. W odniesieniu do badania 1 (np. str. 23) i informacji o 105 lekach dopuszczonych do obrotu z oznaczeniem sierocym, brakuje informacji o okresie w jakim te leki zostały zarejestrowane. Czy zestawienie obejmuje również leki wycofane z obrotu?
3. W badaniu I Doktorant analizuje łącznie 968 badań rejestracyjnych dla leków z oznaczeniem sierocym. W przypadku niektórych analizowanych parametrów, np. informacji o zastosowaniu randomizacji, poziom brakujących danych sięga niemalże 60%. W tym kontekście wartość uzyskanych wyników jest mocno wątpliwa. Fakt ten wymaga mocniejszego podkreślenia w Dyskusji.
4. Wniosek przedstawiony na str. 43 — że większość badań dla leków sierocych jest realizowana w ramach badań II fazy — również może być przedwczesny. Może być tylko pochodną podjętej przez Doktoranta decyzji o włączeniu wszystkich badań opisanych w dokumentacji EMA i wybiórczego raportowania w tej dokumentacji. Tak jak intuicyjnie możemy przewidywać, że w momencie rejestracji nie wszystkie leki sieroce miały zrealizowane badania III fazy, wydaje się, że jednak wszystkie musiały mieć zrealizowane badania I fazy.

5. Być może lepszym podejściem byłoby włączenie do Badania 1, tylko badań kluczowych dla rejestracji poszczególnych leków (pivotal trials). W praktyce dałoby to odpowiedź na pytanie jaki odsetek leków sierocych jest rejestrowany bez obecności wyników badań fazy III.
6. Pewnym ograniczeniem danych wykorzystanych w Badaniu 2 i 3 jest fakt, że odpowiedzi na ankiety w 80% przypadków (16 z 20 państw), pochodziły od pojedynczych ekspertów. Fakt ten wymaga mocniejszego podkreślenia w toku Dyskusji.

Pozwolę sobie również na kilka mniej istotnych uwag technicznych:

1. Wartościowo byłoby dodanie jako załączniki ankiet wykorzystanych w badaniach I i 2 (czyli badaniach opinii ekspertów).
2. Cenna byłaby informacja jaki był klucz doboru ekspertów, do ilu ekspertów wysłano ankietę, jaki był odsetek odpowiedzi na ankietę.
3. W Tabeli 5 (str. 29) oraz Tabeli 9 (str. 34) kolejność prezentacji typów analiz HTA mogłaby naśladować naturalną kolejność analiz w raporcie HTA. Różne typy analiz ekonomicznych nie powinny być prezentowane na tym samym poziomie co analiza kliniczna czy analiza wpływu na budżet.
4. Tabele prezentujące wyniki analiz jednoczynnikowych (np. Tab. 10 na str. 36) zyskałyby na dodaniu informacji o liczbie wystąpień danej kategorii, np. leków z poszczególnych grup AT C. Być może część wyników nieistotnych statystycznie jest pochodną wyjątkowo niskiej liczebności danej grupy ATC.
5. Doktorant powszechnie stosuje termin „rekomendacja”, mając prawdopodobnie na myśli rekomendację refundacyjną. Tutaj precyzyjne wskazanie wprost byłoby cenne, bo istnieją przecież inne typy rekomendacji, np. kliniczne.
6. W tekście brakuje odnośnika do Tabeli 1.
7. Drobne, dość liczne, błędy edytorskie w żaden sposób nie wpływają na wysoką wartość merytoryczną pracy

Powyższe uwagi i ograniczenia nie mają wpływu na moją pozytywną ocenę przedstawionej pracy doktorskiej.

Na zakończenie pozwolę sobie skierować do Doktoranta kilka pytań:

1. Jednym z wniosków pracy jest, że leki sieroce onkologiczne charakteryzują się ogólnie większą szansą na refundację niż leki z pozostałych grup ATC. Czy zebrane dane lub inne źródła znane Doktorantowi dają podstawę do analizy przyczyn takiego stanu rzeczy? W szczególności, czy może być to pochodną: wysokiej jakości badań klinicznych? Lub największego notowanego efektu klinicznego? Lub też ograniczonego czasu podawania tych leków (co może potencjalnie przekładać się na niższe koszty dla Płatnika; porównaj z lekami w chorobach metabolicznych wymagających suplementacji przez całe życie pacjenta)?
2. Jaki odsetek leków sierocych miał dowody kliniczne oparte na małych grupach pacjentów? (przykładowo <30 czy < 100). Czy można wyróżnić grupy ATC, dla których było to szczególnie widoczne?
3. Czy Doktorant miał szansę przeanalizować pozytywne decyzje refundacyjne dotyczące leków sierocych w Polsce w 2022 roku? Jakich obszarów klinicznych dotyczyły? Czy ten trend był kontynuowany w 2023 roku?

Konkluzja

Oceniana rozprawa doktorska spełnia warunki stawiane pracom doktorskim określone w ustawie z dnia 3 lipca 2018 roku — Prawo o Szkolnictwie Wyższym i Nauce (S 6.3 Rozporządzenia MNiSW, Dz.U. 2(0)18 poz. 261, z późn. zm.), dlatego wnioskuję do Rady Dyscypliny Nauki o zdrowiu Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego o przyjęcie rozprawy oraz dopuszczenie Pana mgr Szczepana Jakubowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Z wyrazami szacunku i poważania,

Dr hab. n. med. Dominik Golicki