

Poznań 20.09.2024

Ocena

rozprawy doktorskiej w formie opublikowanego cyklu prac
Pana mgr Szczepana Jakubowskiego
realizowana w ramach Rady Wydziału Nauk o Zdrowiu,
Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie
w dyscyplinie nauki o zdrowiu
pt. „**Polityka lekowa dotycząca leków sierocych
w wybranych krajach europejskich**”.

Promotor rozprawy doktorskiej: **dr hab. Paweł Kawalec, Prof. UJ**

Polityka lekowa dotycząca leków sierocych (leków stosowanych do leczenia chorób rzadkich), różni się znacząco – szczególnie zauważalnie w ostatnich latach – w zależności od krajów europejskich, pomimo iż Unia Europejska (UE) ustaliła pewne wspólne obowiązujące ramy prawne. Zgodnie z wytycznymi Komisji Europejskiej za schorzenie rzadkie uznaje się chorobę, jeśli występuje ona u mniej niż 5 na 10 000 obywateli krajów Unii Europejskiej. Opracowywanie i wprowadzanie leków sierocych na rynek podlega szczególnym regulacjom prawnym, ponieważ prowadzenie badań klinicznych w tym zakresie jest często trudne ze względu na małą liczbę pacjentów i ograniczoną dostępność danych klinicznych. Leki sieroce w Europie otrzymują status zgodnie z Rozporządzeniem 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady, które przewiduje ich zatwierdzenie przez Europejską Agencję Leków (EMA) po opinii Komitetu ds. Sierocych Produktów Leczniczych (COMP). Procedura autoryzacji może obejmować tzw. pełną autoryzację, autoryzację warunkową lub autoryzację w wyjątkowych okolicznościach. Dodatkowe dostępne opcje to m.in. przyspieszona ocena oraz tryb rejestracji z monitorowaniem. Głównym celem polityki lekowej w zakresie leków sierocych w UE jest zatem zapewnienie pacjentom z chorobami rzadkimi potencjalnie „najsprawiedliwszego” – maksymalnie efektywnego – dostępu do nowoczesnego leczenia.

Ocena farmakoterapii leków sierocych opiera się zasadniczo na uzyskanych efektach klinicznych, które są oceniane w ramach badań klinicznych. Warto w tym miejscu zauważyć, iż proces ten wiąże się z licznymi wyzwaniami, m.in. trudnościami w zebraniu wystarczającej liczby pacjentów czy z ograniczoną dostępnością do rzetelnych i powtarzalnych „dowodów naukowych”. Ze względu na te trudności sama jakość badań klinicznych odgrywa kluczową rolę w decyzjach rejestracyjnych EMA, ponieważ Agencja ma za zadanie dbać o to, by na tak

wrażliwy i specyficzny rynek nie trafiały „nieskuteczne” lub potencjalnie „niebezpieczne” farmakoterapie.

Polityka lekowa dotycząca leków sierocych w UE jest obecnie scentralizowana na poziomie rejestracji, jednak decyzje dotyczące refundacji pozostają nadal w gestii państw członkowskich, co prowadzi do znacznych różnic w dostępie do tych leków między poszczególnymi krajami. Szczególnie widoczne są różnice między Europą Zachodnią a Środkowo-Wschodnią, gdzie polityki refundacyjne różnią się w znacznym stopniu. Kluczowym narzędziem wspierającym decyzje refundacyjne jest ocena technologii medycznych (HTA), która dostarcza dowodów naukowych pozwalających na racjonalizację dostępu do leków. Choć pozytywne rekomendacje HTA nie zawsze gwarantują refundację leku, stanowią one ważny element w samym procesie podejmowania decyzji przez poszczególne państwa członkowskie.

Obecnie (2024r.) brak jest pełnych danych dotyczących wpływu aspektów klinicznych i innych na końcowe decyzje refundacyjne w różnych krajach. Wykonanie badań nad tymi zagadnieniami przyczynia się do potencjalnej optymalizacji polityki refundacyjnej, co jest szczególnie ważne w kontekście leków sierocych, których opracowywanie i wprowadzanie na rynek wymaga nie tylko wsparcia regulacyjnego, ale także dostosowania systemów refundacyjnych do specyficznych „potrzeb” pacjentów z chorobami rzadkimi.

Biorąc powyższe pod uwagę stwierdzam, że zagadnienie, które porusza w swojej pracy Doktorant Pan mgr Szczepan Jakubowski jest szczególnie istotne – można praktycznie jednoznacznie stwierdzić, iż jest to zagadnienie także wieloaspektowe – nie tylko pacjencko-medyczne, ale również (a może przede wszystkim) w aspekcie decydenta krajowego (może unijnego?).

Przedstawiona do oceny praca połączenie tzw. manuskryptu z pracami oryginalnymi - co stanowi zbiór **3 prac (w tym jedna opublikowana + 2 złożone do druku) w roku 2024 o łącznym Impact Factor IF = 14,500 oraz MEiN = 300** (dane na datę złożenia manuskryptu do recenzji). Praca nr 2 (IF=5,600, MEiN=100) została wcześniej zrecenzowana i opublikowana, natomiast prace 1 i 3 uznano naukowo za istotne i zostały złożone do pełnej recenzji (IF=8,900, MEiN=200). Poza cyklem Doktorant posiada jeszcze 1 pracę tzw. reprint w Research Square oraz potwierdzone wystąpienia konferencyjne (w latach 2021-2022) w liczbie 3 sztuk. Łączny dorobek Pana mgr Szczepana Jakubowskiego wynosi zatem **Impact Factor IF = 14,500 oraz MEiN = 300 (z czego jednoznacznie potwierdzony IF = 5,600, MEiN = 100)**.

Na bibliografię pracy doktorskiej (w ramach publikacji) składa się 101 pozycji piśmiennictwa - liczba pozycji w poszczególnych publikacjach: publikacja 1 (wysłana do druku) – 37 pozycji; publikacja 2 – 26 pozycji oraz publikacja 3 (wysłana do druku) – 38 pozycji.

W układzie omówienia dysertacji zostały użyte 43 pozycje literaturowe.

We wstępie opisu dysertacji, oprócz streszczenia w języku polskim i angielskim, Doktorant przedstawił w języku polskim istotne informacje dotyczące klasyfikacji leku sierocego, aktów wykonawczych, oznaczeń sierocych czy szeroko pojętych ocen wniosków o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w ramach procedury scentralizowanej. Doktorant odniósł się też po krótko do aspektów danych klinicznych przekazywanych do EMA we wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku sierocego, które są dostępne dla podmiotów zewnętrznych za pośrednictwem europejskich publicznych sprawozdań oceniających (ang. european public assessment reports, EPARs). Następnie zwrócił uwagę na aspekt sprawiedliwego i powszechnego dostępu do leczenia dla pacjentów cierpiących na choroby rzadkie, który powinien być ważnym celem polityki lekowej nie tylko każdego kraju członkowskiego, ale również całej Unii Europejskiej (UE).

W dalszej części pracy zostały przedstawione CELE wykonanego badania:

1. Ocena polityki lekowej w odniesieniu do leków sierocych w wybranych krajach europejskich (**cel główny**);
2. Ocena potencjału badań klinicznych dla leków sierocych w odniesieniu do nadanych przez Europejską Agencję Leków statusów specjalnych (rodzaju autoryzacji i trybów rejestracyjnych) (**cel szczegółowy 1**);
3. Ocena aspektów mających wpływ na podejmowanie decyzji refundacyjnych dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich (**cel szczegółowy 2**);
oraz aż 7 pytań badawczych :
 1. Jaki jest potencjał badań klinicznych dla leków sierocych dopuszczonych do obrotu w Europie?
 2. Czy potencjał kliniczny badań dla leków sierocych wpływa na statusy specjalne (autoryzacji i tryby rejestracyjne) nadawane przez Europejską Agencję Leków?
 3. Jakie są różnice w analizowanych krajach w polityce refundacyjnej dla leków sierocych?
 4. Jakie aspekty mogą mieć wpływ na decyzji refundacyjne dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich?
 5. Jak wygląda aktualny stosunek rekomendacji (HTA) i refundacji leków sierocych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej, a jak w krajach Europy Zachodniej?
 6. Czy wybrane wskaźniki makroekonomiczne mają wpływ na refundacje leków sierocych w krajach europejskich obojętnych badaniem?
 7. Czy istnieje wpływ rodzaju leku sierocego (wg. klasyfikacji ATC) na decyzje refundacyjne dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich?

Wszystko to zostało uzupełnione 7-ma hipotezami badawczymi – adekwatnymi do wszystkich ww. celów i pytań badawczych:

1. Badania kliniczne dla leków sierocych charakteryzują niską wiarygodnością kliniczną.
2. Badania niskiej wiarygodności klinicznej zwiększają prawdopodobieństwo uzyskania statusu specjalnego (autoryzacji i trybów rejestracyjnych) Europejskiej Agencji Leków.
3. Polityka refundacyjna dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich wykazuje różnice w mechanizmach i strategiach; procedurach i analizach HTA;

w liczbie leków, które uzyskały pozytywne rekomendacje refundacyjne oraz decyzje refundacyjne.

4. Aspekty kliniczne (np. bezpieczeństwo i skuteczność) oraz aspekty niekliniczne (np. dedykowane legislacje i strategie polityki refundacyjnej; status autoryzacji i oznaczenie sieroce EMA) mają wpływ na decyzji refundacyjne dla leków sierocych w wybranych krajach europejskich.
5. Odsetek pozytywnych rekomendacji i refundowanych leków jest podobny w grupie krajów Europy Środkowo-Wschodniej oraz odpowiednio w grupie krajów Europy Zachodniej. W krajach Europy Zachodniej jest więcej leków sierocych z pozytywną rekomendacją oraz refundacją.
6. Wybrane wskaźniki makroekonomiczne (np. produkt krajowy brutto, PKB) są skorelowane z poziomem refundacji leków sierocych w wybranych krajach. Kraje o wyższym PKB obejmują refundacją więcej leków sierocych.
7. Leki sieroce reprezentujące grupy ATC dla leków onkologicznych i metabolicznych są częściej refundowane w wybranych krajach europejskich. Istnieje związek między rodzajem leku sierociego a szansą na otrzymanie rekomendacji i refundacji.

W dalszej części opracowania Autor odniósł się do metod zbierania danych i przeprowadzonych analiz uzupełniając to doskonale tabelą 1 z klasyfikacją anatomiczno-terapeutyczną substancji chemicznej. Użyte metody dotyczyły (wraz ze statystyką):

- a) analizy danych z bazy danych Europejskiej Agencji Leków;
- b) analizy polityki refundacyjnej w krajach Europy Środkowo-Wschodniej i Europy Zachodniej

Wyniki pierwszego i drugiego etapu badań zostały przedstawione w postaci 3 publikacji:

1. Jakubowski S, Malinowski KM, Kawalec P, (2024) The clinical assessment of studies on orphan drugs in relation to the EMA's authorization marketing decisions in Europe. *International Journal of Drug Policy* [zgłoszone do publikacji] Impact Factor = 4,4; 100 pkt.; Załącznik 1
2. Jakubowski S, Kawalec P, Holko P, et al. Clinical aspects of reimbursement policies for orphan drugs in Central and Eastern European countries. *Front Pharmacol* 2024;15:1369178. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1369178>. Impact Factor = 5,6;100 pkt.; Załącznik 2
3. Jakubowski S, Kawalec P, Holko P, et al. Reimbursement policy for orphan drugs in the European countries. (2024). *BMC Public Health*. [zgłoszone do publikacji] Impact factor = 4,5; 100 pkt.; Załącznik 3

oraz „wspomagająco”:

1. Jakubowski S, Kawalec P, Malinowski KP. The clinical assessment of studies on orphan drugs in relation to the EMA's authorization marketing decisions 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1606349/v1>. [Preprint]

W tym miejscu pragnę zaznaczyć, iż dane te zostały przedstawione przejrzyście i logicznie z zachowaniem zasad (wytycznych) analiz badawczo-ekonomicznych.

W ramach opracowania doktorskiego dokonano oceny klinicznej badań dla leków sierocych w odniesieniu statusu specjalnego Europejskiej Agencji Leków identyfikując łącznie 105 dopuszczonych do obrotu leków z oznaczeniem sierocym. Wyniki zostały zobrazowane w tabeli 2 zwracając m.in. uwagę, iż „...*najwyższy odsetek badań klinicznych z zastosowaniem randomizacji, podwójnie ślepej próby i kontroli placebo odnotowano w przypadku leków sierocych, które nie miały żadnego statusu specjalnego nadawanego przez EMA.*” Autor wykonał korelację jednoczynnikową między cechami metodologicznymi badań klinicznych dla leków sierocych a statusem specjalnym Europejskiej Agencji Leków wskazując m.in. na „...*znaczące dodatnie korelacje między badaniami fazy klinicznej I/II i II/III badaniami z aktywnym komparatorem, czasem trwania leczenia dłuższym niż 12 miesięcy oraz obserwacją bezpieczeństwa i skuteczności trwającą dłuższą niż 6 miesięcy a prawdopodobieństwem na przyznanie przyspieszonej oceny.*”

W dalszym etapie dysertacji Autor opisał wybrane aspekty polityki refundacyjnej leków sierocych skupiając się na bazie danych EMA, gdzie w 2021 r. (wrzesień) było zarejestrowanych 125 leków z oznaczeniem sierocym. Analizując te dane Autor zauważył istnienie znacznej zgodności między pozytywną rekomendacją a statusem refundacji dla wszystkich leków sierocych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej (κ Cohena na poziomie 0,644, $p < 0,001$) – odsetek zgodności na poziomie od 64% (Węgry), przez 89,4% (Rumunia) do nawet 100% (Chorwacja i Bułgaria). Dodatkowo w tabelach 4 i 5 przedstawiono dane dotyczące polityki refundacyjnej dla leków sierocych w krajach Europy Środkowo-Wschodniej wskazując jednoznacznie na podobieństwa i różnice w poszczególnych krajach regionu. Informacje o wskaźnikach makroekonomicznych w wybranych krajach Europy Środkowo-Wschodniej przedstawiono w tabeli 6. W trakcie prowadzonych porównań (modeli) zauważano „*że niektóre cechy leków i krajów są powiązane z prawdopodobieństwem, że lek sierocy uzyska pozytywną rekomendację lub zostanie objęty refundacją w krajach Europy Środkowo-Wschodniej.*”(Tabela 7)

Następnie Doktorant skupił się na wybranych aspektach polityki refundacyjnej leków sierocych w odniesieniu do krajów tzw. Europy Zachodniej oraz Polski, odnajdując w 2022 roku 136 leków z oznaczeniem sierocym. W tym opracowaniu Autor wrócił m.in. uwagę na znaczące różnice zaobserwowane wśród leków z niektórymi grupami klasyfikacji ATC oraz znaczne różnice w liczbie leków sierocych z pozytywnymi rekomendacjami i tych refundowanych między krajami (od Włoch 115 do Islandii 27 leków vs. Niemcy 117 do Islandii 32).

Idąc dalej tym tokiem Pan mgr S. Jakubowski zauważył, iż na pozytywne rekomendacje składają się nie tylko aspekty bezpieczeństwa i skuteczności, ale również (a może właśnie te najczęściej decydujące (?)) inne czynniki takie jak regulacje i strategie polityki refundacyjnej dla leków sierocych – opisane szczegółowo i przedstawione tabelarycznie dla poszczególnych wybranych krajów.

Podobnie została przedstawiona polityka refundacyjna dla leków sierocych w przypadku Polski między latami 2021 a 2022 – z uwzględnieniem prowadzonego w 2021 roku „Narodowego planu dla chorób rzadkich”.

Dyskusja wyników została przez Autora przedstawiona w bardzo przejrzysty, schematycznie poprawny sposób. Doktorant doskonale orientuje się w tematyce badawczej poruszanej w rozprawie doktorskiej.

Jej podstawową wartością jest wysoki poziom merytoryczny dotyczący istotnych aspektów związanych z dopuszczaniem do obrotu oraz refundacją leków sierocych w Europie. Przedstawione analizy opierają się na solidnych podstawach, uwzględniając dane z wiarygodnych źródeł (np. baza danych EMA, raporty EPAR), co zdaniem Recenzenta podkreśla jej rzetelność, ale również przydatność praktyczną. Dyskusja obejmuje złożone zależności pomiędzy cechami metodologicznymi badań klinicznych a statusem autoryzacyjnym leków, co może być kluczowe dla regulatorów i decydentów politycznych.

Poziom dyskusji jest bezapelacyjnie wysoki, chociaż momentami nadmiernie szczegółowy, co „niewprawnemu czytelnikowi” może utrudniać skupienie się na głównych wnioskach – ale z drugiej strony wskazuje jednoznacznie na pełen profesjonalizm badania Doktoranta. Właśnie to zastosowanie porównań z innymi badaniami, jak również odniesienia do klasyfikacji ATC i różnic geograficznych w politykach refundacyjnych, wskazują na dogłębne zrozumienie problematyki. Ważną zaletą dysertacji (jej części dyskusyjnej także) jest zwrócenie uwagi na różnice w dostępie do leków sierocych między krajami Europy Środkowo-Wschodniej, a Zachodniej oraz wpływ PKB i wydatków zdrowotnych na decyzje refundacyjne.

Przedstawiona dyskusja w pełni oddaje wagę badań, dostarczając istotnych wniosków na temat mechanizmów regulacyjnych i politycznych dotyczących leków sierocych, a także podkreślając istotę dalszych badań w tej dziedzinie.

Podsumowując, przedstawiona do oceny dysertacja (pomimo złożoności formy – rodzaju i statusy publikacji) wnosi cenną wiedzę w zakresie statusu specjalnego Europejskiej Agencji Leków i potencjału badań klinicznych oraz polityki refundacyjnej w wybranych krajach europejskich. Co istotne odnosi się w różnym stopniu do aspektów klinicznych i nieklinicznych w procesie decyzji refundacyjnych, co zdaniem Recenzenta daje możliwości wykorzystania wyników do kształtowania systemu opieki zdrowotnej w tym aspekcie tj. leków sierocych.

Moim zdaniem ważne są wszystkie wymienione powyżej punkty, gdyż przedstawione aspekty mogą mieć istotny wpływ na poprawę (czy racjonalizację – rzecz do dyskusji) decyzji rejestracyjnych i refundacyjnych dla leków sierocych – biorąc pod uwagę nie tylko dowody kliniczne, ale uregulowania prawno-administracyjne – dla poprawy dostępności leków sierocych dla pacjentów UE i Polski.

Praktycznie znaczących uwag brak – z obowiązku Recenzenta zwracam uwagę tylko na drobne błędy edytorskie:

1. pozostawione pojedyncze litery na końcach linii (tylko uwaga wizualna);
2. dwie prace przedstawione w cyklu są wysłane do druku – mam nadzieję że przejdą pozytywnie proces recenzji;
3. oznaczona gwiazdką publikacja (raport) powinna mieć załączoną informację, dlaczego znalazła się w tym miejscu.

Dysertację oceniam wysoko – podkreślając, iż przedstawiony do oceny doktorat wykazuje zdaniem Recenzenta niezaprzeczalną wartość poznawczo-decyzyjną w aspekcie optymalizacji farmakoterapii również w aspekcie leków sierocych.

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 Szczepana Jakubowskiego do dalszych etapów postępowania o nadanie stopnia doktora.

Łączę wyrazy szacunku i poważania

Krzysztof Kus