

Dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Duława  
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

**Ocena rozprawy doktorskiej**

**lek. Magdaleny Kaniewskiej**

**pt. *Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflixtra)  
w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira)  
w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna.***

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kaniewskiej pt. „*Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflixtra) w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna*” powstała pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Grażyny Rydzewskiej jest powiązaniem tematycznie cyklem 3 prac opublikowanych na łamach *Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej i Przeglądu Gastroenterologicznego* – anglojęzycznych, recenzowanych czasopism.

Zachorowalność na chorobę Leśniowskiego-Crohna waha się w Europie od 1 do prawie 11,4 na 100 000 ludności rocznie i według danych brytyjskich zwiększa się dwukrotnie co 10 lat. W Polsce liczba chorych szacowana jest na 10-15 tysięcy. Wybór sposobu leczenia zależy od lokalizacji zmian, aktywności choroby oraz występowania powikłań jelitowych i pozajelitowych. Podstawę terapii stanowią leki przeciwzapalne, immunosupresyjne oraz biologiczne. Z powodu wysokich cen leków biologicznych stosowane są one głównie w ramach programów lekowych o bardzo restrykcyjnych kryteriach włączenia, często odbiegających od rekomendacji towarzystw naukowych. W 2018 roku z powodu choroby Leśniowskiego-Crohna w Polsce leczonych było biologicznie zaledwie 9,5% pacjentów, podczas gdy na Węgrzech - 19,1%, a we Francji ponad 30%. Leki biopodobne jako produkty biologicznie powstające po wygaśnięciu praw patentowych do zarejestrowanego wcześniej leku biologicznego są produkowane przy użyciu tych samych standardów jakości i muszą spełniać rygorystyczne warunki typowe dla oryginalnych preparatów referencyjnych. Pomimo tego, po wprowadzeniu na rynek towarzyszyły im wątpliwości wynikające z tego,

że zgodnie z zaleceniami Europejskiej Agencji Leków (EMA) do ich rejestracji wystarczyło wykonanie badania w jednej jednostce chorobowej. Ze względu na częstość występowania – większość badań dotyczyła chorób reumatologicznych i początkowo nie dysponowaliśmy badaniami dotyczącymi leków biopodobnych w chorobach zapalnych jelit.

Rozprawa doktorska lek. Magdaleny Kaniewskiej składa się z liczącego 63 strony manuskryptu obejmującego typowe elementy, jak wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, opinię Komisji Bioetycznej, wykaz i kopie publikacji stanowiących podstawę pracy doktorskiej, podsumowanie i wnioski.

Do cyklu stanowiącego podstawę dysertacji Doktorantka włączyła następujące pozycje:

Magdalena Kaniewska, Piotr Eder, Anita Gąsiorowska, Maciej Gonciarz, Jarosław Kierkuś, Ewa Małecka-Panas, Grażyna Rydzewska. Biosimilar biological drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology Review* 2019; 14 (4): 223–227. doi: <https://doi.org/10.5114/pg.2019.90093>.

Magdalena Kaniewska, Mariusz Rosołowski, Grażyna Rydzewska. Efficacy, tolerability, and safety of infliximab biosimilar in comparison to originator biologic and adalimumab in patients with Crohn disease. *Pol Arch Intern Med.* 2019; 129 (7-8): 484-489. doi: 10.20452/pamw.14901

Magdalena Kaniewska, Mariusz Rosołowski, Andrzej Moniuszko, Grażyna Rydzewska. Biosimilar infliximab vs. originator in Crohn's disease anti-TNF $\alpha$  naïve and non-naïve patients. *Gastroenterology Rev* doi: <https://doi.org/10.5114/pg.2020.100750>

Przedstawiony cykl obejmuje pracę przeglądową oraz 2 prace oryginalne, które zostały opublikowane w latach 2019-2020, a ich łączny współczynnik oddziaływania IF wynosi 3,007 (sumaryczna punktacja MNiSW 180 pkt.). Doktorantka jest pierwszym autorem powyższych prac i do rozprawy dołączyła odpowiednie oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład w ich powstanie. Oświadczenia te nie pozostawiają wątpliwości, co do wiodącej roli Doktorantki.

Praca przeglądowa pt. *Biosimilar biological drugs in the treatment of inflammatory bowel disease* stanowi świetne wprowadzenie do zagadnień dotyczących stosowania leków biologicznych – oryginalnych i biopodobnych - w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Zawarte w niej informacje stanowią krytyczne omówienie istniejącego stanu wiedzy, jak i uzasadnienie wyboru tematu badań, które miały za zadanie odpowiedzieć na pytania dotyczące:

1. skuteczności i bezpieczeństwa leku biopodobnego (Inflectra) w porównaniu do leku oryginalnego (Remicade) i do adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna w trakcie rocznej terapii oraz oceny nawrotów choroby w czasie 12- miesięcznej obserwacji,
2. skuteczności i bezpieczeństwa biopodobnego infliksymabu w porównaniu do leku oryginalnego u pacjentów nieleczonych wcześniej biologicznie w porównaniu z pacjentami leczonymi w przeszłości lekami anty-TNF $\alpha$ .

Badania lek. Magdaleny Kaniewskiej stanowią retrospektywną ocenę 286 chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy po spełnieniu kryteriów włączenia do Programu Lekowego NFZ w okresie od marca 2013 do września 2015 byli leczeni infliksymabem (Remicade), biopodobnym infliksymabem (Inflectra) lub adalimumabem (Humira) w Klinice Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSWiA w Warszawie - Ośrodku, który od wielu lat jest wiodącym w naszym kraju w zakresie badań nad chorobami zapalnymi jelit.

Badania te stanowią - po pracy Sieczkowskiej i wsp. (dotyczącej leczenia zarówno choroby Crohna, jak i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego w populacji pediatrycznej) oraz pracy Doktoranki i wsp. z 2017 roku (na temat zastosowania biopodobnego infliksymabu we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego) - pierwsze w Polsce badania na temat stosowania biopodobnego infliksymabu w chorobie Leśniowskiego-Crohna.

Doktorantka wykazała, że biopodobny infliksymab ma taką samą skuteczność i wykazuje podobne bezpieczeństwo, jak jego oryginalny odpowiednik i adalimumab nie tylko w czasie rocznej terapii, ale również w czasie 12-miesięcznej obserwacji. Nie stwierdziła bowiem różnicy po rocznym leczeniu w osiągnięciu odpowiedzi klinicznej (95%, 94% i 87%,  $\chi^2 = 2.08$ ,  $p = 0.35$ ), remisji klinicznej (76%, 81% i 70%,  $\chi^2 = 1.41$ ,  $p = 0.49$ ) oraz remisji wolnej od glukokortykosteroidów (78%, 72% i 74%,  $\chi^2 = 1.41$ ,  $p = 0.49$ ). Nawrót objawów w trakcie rocznej obserwacji po zakończonym leczeniu był podobny w grupie chorych leczonych lekiem biopodobnym i adalimumabem (54% i 61%), natomiast częściej występował w grupie pacjentów leczonych oryginalnym infliksymabem (83%;  $p < 0.001$ ), ale bez różnicy pod względem czasu upływającego do wystąpienia objawów. Nie stwierdzono znamienych

statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych w czasie stosowania referencyjnego infliksymabu, leku biopodobnego i adalimumabu.

Analiza podgrupy 168 chorych, którzy otrzymywali infliksymab referencyjny (IFX) lub biopodobny (BIFX) nie wykazała różnicy w uzyskaniu remisji klinicznej po indukcji i po roku leczenia pomiędzy chorymi nie leczonymi i leczonymi wcześniej preparatami anty-TNF $\alpha$ . Zaostrzenie w trakcie rocznej obserwacji po leczeniu wystąpiło jednak tylko u 44% pacjentów nie leczonych wcześniej biologicznie w porównaniu do 77.8% leczonych w przeszłości ( $p < 0,001$ ). Różnice te były niezależne od tego, czy pacjent otrzymywał lek referencyjny czy biopodobny (chorzy bez wcześniejszego leczenia anty-TNF $\alpha$ : IFX-48.8% vs. BIFX-40.9%,  $p = 0.42$ ; leczeni wcześniej anty-TNF $\alpha$ : IFX-88% vs. BIFX-70.4%,  $p = 0.12$ ).

W toku analizy rozprawy doktorskiej nasunęło mi się kilka uwag oraz pytań.

We Wstępie stanowiącym świetne kompendium wiedzy na temat choroby Leśniowskiego-Crohna w części dotyczącej diagnostyki wymieniałabym możliwość wykorzystania badań obrazowych jelita cienkiego, jakimi są enterografia metodą tomografii komputerowej czy rezonansu magnetycznego.

Mam wątpliwości dotyczące informacji, zawartej zarówno w artykule w Polskim Archiwum Medycyny Wewnętrznej, jak i w opracowaniu przedstawionym do recenzji o łuszczycy jako manifestacji pozajelitowej choroby Leśniowskiego-Crohna. Do skórnych manifestacji choroby należy rumień guzowaty, zgorzelinowe zapalenie skóry oraz zespół Sweeta. Łuszczycyca - wprawdzie często współistniejąca z chorobą Crohna - stanowi odrębną jednostkę chorobową. Zmiany skórne łuszczycopodobne (*psoriasis-like*) mogą natomiast stanowić powikłanie terapii lekami anty-TNF.

Zastanawiający - i być może wymagający głębszej analizy - jest wyższy odsetek nawrotów u chorych leczonych oryginalnym infliksymabem w porównaniu do chorych, u których stosowano lek biopodobny lub adalimumab. Biorąc pod uwagę fakt, że wśród analizowanych chorych nie było pacjentów z wtórną utratą skuteczności leczenia ani z działaniami niepożądanymi, a oceniane grupy chorych nie różniły się stężeniem CRP ani kalprotektyny w kale na zakończenie rocznego cyklu leczenia - wytłumaczenie tej obserwacji jest trudne.

Warto podkreślić przede wszystkim praktyczny aspekt przeprowadzonych badań. Biorąc pod uwagę niższe o 20-50% koszty terapii preparatami biopodobnymi udowodnienie w pracach wchodzących w skład dysertacji braku wpływu na skuteczność czy bezpieczeństwo leczenia stwarza szansę na wydłużenie czasu leczenia chorych czy możliwość obniżenia kryteriów kwalifikacji do terapii w ramach Programu Lekowego NFZ. Ponadto - wobec potencjalnych oszczędności – stwarza też szansę na wprowadzenie nowych leków do programów terapeutycznych.

### **Podsumowanie i wniosek końcowy**

Po zapoznaniu się z rozprawą doktorską i oświadczeniami Doktorantki oraz współautorów publikacji, określającymi udział każdego z nich w badaniach i przygotowaniu publikacji stwierdzam, że Doktorantka wykazała się niezbędną wiedzą oraz umiejętnością samodzielnego planowania i prowadzenia badań.

Rozprawa doktorska pt. *Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflixtra) w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna* przygotowana pod kierunkiem prof. Grażyny Rydzewskiej przedstawia oryginalne rozwiązanie problemu naukowego i 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. 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.) i mam zaszczyt przedłożyć Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie **wniosek o dopuszczenie lek. Magdaleny Kaniewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Biorąc pod uwagę nowatorski charakter pracy i jej znaczenie praktyczne jednocześnie wnoszę o wyróżnienie pracy.



**Dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Dulawa**

dr hab. n. med. Ewa Nowakowska-Dulawa  
specjalista chorób wewnętrznych  
gastroenterolog  
3197768

Katowice, 15 lutego 2021