

Prof. dr hab. med. Barbara Skrzydło-Radomańska
Katedra i Klinika Gastroenterologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Lublin 12.01.2021 r.

Katedra i Klinika Gastroenterologiczna
z Pracownią Endoskopoową
Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. dr K. Jaczewskiego 8
tel. (081) 72-44-535, 72-44-673

Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. **Magdaleny Kaniewskiej** zatytułowanej:

„ Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku biopodobnego (Inflectra), w porównaniu do leku referencyjnego (Remicade) i adalimumabu (Humira), w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna ”

Temat dysertacji doktorskiej powierzonej mi do recenzji, napisanej przez Panią lek. med. Magdalenę Kaniewską dotyczy bardzo aktualnego i trudnego problemu, jaki od długiego czasu i wciąż stanowi leczenie nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ), których częstość występowania wzrosła i nadal wzrasta w ostatnich latach. Niewątpliwie przyczynił się do tego szereg niekorzystnych zmian w stylu życia współczesnych społeczeństw, a coraz doskonalsza diagnostyka pozwala na szybsze skuteczne stawianie rozpoznania. Niestety, nie zawsze jednak idzie to w parze z sukcesami terapeutycznymi, gdyż brak jednoznacznie ustalonego czynnika przyczynowego udaremnia w wielu przypadkach skuteczne leczenie i tłumaczy przewlekły, nawracający w formie zaostrzeń przebieg choroby.

Koszty związane z diagnostyką, terapią i niejednokrotnie koniecznością przedłużonego leczenia są wysokie, a wśród powikłań choroby nie można nie docenić problemu konieczności wdrożenia postępowania chirurgicznego, które także nie zapewnia ostatecznego rozwiązania choroby, a niejednokrotnie dodatkowo ogranicza sprawność pacjentów. Podkreślenia wymaga też fakt, że pacjenci ci, zwłaszcza z chorobą Leśniowskiego-Crohna, to ludzie młodzi lub w sile wieku, na progu rozwoju życia osobistego i aktywności profesjonalnej lub w pełni jej rozkwitu, oczekujący skutecznej i trwałej pomocy. Tymczasem zaś, duża część tych pacjentów albo nie odpowiada w pełni na leczenie metodami konwencjonalnymi (glikokortykosteroidy, immunosupresja), albo doświadcza powikłań w wyniku takiego leczenia, albo nie może mu podlegać z racji przeciwwskazań. Leczenie biologiczne wydaje się więc najlepszą drogą do uzyskania remisji klinicznej i wielkim w tej dziedzinie postępem, do którego dostęp ograniczały znaczne koszty. Dlatego możliwość zastąpienia leku referencyjnego

lekiem biopodobnym stworzyła nadzieję na większą dostępność do tej terapii dla większej liczby chorych- uzasadnioną niższym kosztem leczenia. Należało tylko znaleźć odpowiedź na pytanie zasadnicze: o skuteczność i bezpieczeństwo terapii lekami biopodobnymi.

Autorka ocenianej pracy na stopień doktora nauk medycznych, Pani lek. med. Magdalena Kaniewska wybrała więc słusznie bardzo aktualny i ważny temat i postawiła sobie za cel odpowiedź na te pytania biorąc pod uwagę dotychczasowy brak danych na ten temat w dziedzinie gastroenterologii.

Cele pracy sformułowane zostały jako:

1. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku biopodobnego w porównaniu do dwóch innych : leku oryginalnego będącego przeciwciałem monoklonalnym chimerycznym (infliksymab) i drugiego monoklonalnego przeciwciała ludzkiego (adalimumab) w terapii dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego – Crohna w terapii rocznej oraz w 12-miesięcznej obserwacji pod kątem nawrotów.
2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku biopodobnego w porównaniu do oryginalnego (tylko infliksymabu) u pacjentów wcześniej nie poddanych leczeniu biologicznemu w porównaniu do grupy chorych którzy w przeszłości otrzymywali leki anty-TNFalfa.

Realizując wyznaczone cele Autorka wykazała głębokie zaangażowanie w poszukiwania naukowe i umiejętność stworzenia warsztatu badawczego, a także zaprezentowała rozległą wiedzę teoretyczną.

Przedstawiona mi do oceny praca nie ma układu typowego dla tego rodzaju opracowań.

Składa się bowiem w swej głównej treści z trzech bardzo dobrych opracowań w formie artykułów opublikowanych w czasopismach o szerokim zasięgu, spójnych tematycznie w zakresie omawianego zagadnienia, gdzie Doktorantka jest pierwszym Autorem. Artykuły dotyczą kolejno: w sposób poglądowy przedstawionego zagadnienia leków biopodobnych w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit – co stanowi szeroko pojęty wstęp, a następnie skuteczności tolerancji i bezpieczeństwa biopodobnego leku anty-TNF-alfa w porównaniu do leku referencyjnego oraz adalimumabu u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz wreszcie - porównania biosymilary infliksymabu wobec leku referencyjnego u pacjentów z tą chorobą wcześniej leczonych biologicznie z użyciem anty-TNF-alfa i nieleczonych tym lekiem.

Publikacje poprzedza streszczenie w języku polskim i angielskim, wstęp charakteryzujący krótko chorobę Leśniowskiego-Crohna, jej leczenie, przedstawiający dane na temat czynnika martwicy nowotworu alfa, informacje o lekach biologicznych i biopodobnych z ekstrapolacją wskazań do leczenia NChZI i uzasadniający słuszne połączenie publikacji w jeden cykl. Następnie Autorka przedstawia osobno założenia i cel pracy oraz opisuje grupę badanych pacjentów i zastosowane

metody badawcze, z których wynikają następnie rezultaty badania klinicznego opisane w załączonych artykułach. Kopie publikacji uzupełnione są o szczegółowe procentowo wyrażone merytoryczne zaangażowanie (które było wiodące) Autorki w ich realizację. Podsumowanie i wnioski z pracy to ostatnia część dysertacji.

Praca powstała w wiodącym w Polsce Ośrodku - Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii z Pododdziałem Leczenia Nieswoistych Chorób Zapalnych Jelit CSK MSWiA w Warszawie, leczącym bardzo dużą ilość pacjentów z całej Polski, w oparciu o wielkie doświadczenie w tej dziedzinie, napisana została z dużą starannością, pod skrzydłami wybitnego eksperta, jakim jest Promotor w osobie Pani Profesor Grażyny Rydzewskiej i stanowi bardzo cenne opracowanie problemu wdrożenia do leczenia klinicznego bardziej dostępnej finansowo grupy leków jakimi są leki biopodobne (w miejsce oryginalnych biologicznych, często wcześniej niedostępnych w naszej rzeczywistości dla szerokiej grupy pacjentów).

Pierwszy z artykułów, poglądowy, stanowi rozbudowany odpowiednik wstępu, zawierający najnowsze dane na temat leczenia biologicznego z zastosowaniem leków biopodobnych w medycynie oraz ekstrapolacji tych danych dla potrzeb dziedziny jaką jest w gastroenterologii leczenie NChZJ. Dwa pozostałe artykuły to wyniki badania odpowiadającego postawionym celom w założeniu pracy.

Praca jest jednoośrodkowym retrospektywnym badaniem oceniającym kohortę 286 dorosłych pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, którzy byli leczeni w latach 2013-2015 w Klinice Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie. Uważam, że zaletą pracy jest fakt, że była ona przeprowadzona na dużej i różnorodnej co do pochodzenia grupie pacjentów przez cały okres leczenia i następnie rocznej obserwacji (kolejny atut!) w jednym ośrodku zapewniającym porównywalny standard opieki. Charakterystyka porównywanych grup pacjentów nie różniła się w sposób statystycznie istotny (wiek, płeć, czas trwania i zasięg choroby, stosowane dodatkowe leki, palenie tytoniu, objawy pozajelitowe, aktywność choroby w momencie kwalifikacji do leczenia, stężenie kalprotektyny i CRP).

Wszyscy chorzy włączeni do badania otrzymali porównywane leki (Remicade, Inflectrę lub Humirę) w oparciu o te same (znane) kryteria włączenia do Programu Lekowego. Aktywność choroby w skali CDAI była oceniana w momencie kwalifikacji do leczenia biologicznego, po zakończeniu terapii indukcyjnej, po roku leczenia oraz po 12 miesiącach obserwacji od zakończenia terapii. Autorka wykazała taką samą skuteczność i bezpieczeństwo infliksymabu biopodobnego, jak referencyjnego infliksymabu i adalimumabu nie tylko w indukcji leczenia, ale także po rocznej terapii i 12-miesięcznej obserwacji. Z pacy wynika też, że zaostrzenia objawów choroby były nawet częściej występujące w grupie pacjentów otrzymujących lek referencyjny niż lek biopodobny. Nie wykazano

różnicy co do czasu upływającego do momentu zaostżenia w tych trzech grupach pacjentów. Nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic jeśli chodzi o bezpieczeństwo trzech stosowanych leków i powikłania w trakcie terapii (zmiany skórne, reakcja alergiczna w miejscu podania).

Bardzo interesujące informacje wynikają z drugiej części pracy (trzeci artykuł), gdzie wśród 168 osób otrzymujących infliksymab (referencyjny lub biopodobny), 47 leczonych referencyjnym i 68 – biopodobnym nigdy wcześniej nie podlegało terapii biologicznej preparatami anty-TNFalfa. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy między tymi grupami pacjentów w uzyskaniu remisji klinicznej po indukcji i po roku leczenia. Natomiast zaostżenie objawów choroby w trakcie rocznej obserwacji wystąpiło znamienne częściej ($p < 0,001$) w grupie leczonej biologicznie w przeszłości, jednak niezależnie od przyjmowanego aktualnie leku. Również działania niepożądane występowały częściej w grupie pacjentów leczonych w przeszłości biologicznie, choć bez statystycznej znamienności (13,3% vs. 17,6%) – i co więcej: częściej w grupie leczonej lekiem referencyjnym (8,1% vs. 1,9%). Wyniki badań przedstawione zostały w publikacjach recenzowanych, zgodnie z ich wysokimi wymogami oraz wnikliwie omówione.

Niezwykle cenne z punktu widzenia praktyki klinicznej i zalecanego postępowania jest potwierdzenie w omawianym badaniu podobnej skuteczności i bezpieczeństwa leku biopodobnego w porównaniu z referencyjnymi, a niższe koszty takiego leczenia otwierają większą dostępność terapii biologicznej dla szerszej rzeszy potrzebujących pacjentów.

Nasuują mi się dwa pytania : dlaczego Autorka w swoich badaniach objęła tylko grupę pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna? Oraz : czy w dostępnej na chwilę obecną, już po opublikowaniu omawianych prac, literaturze występują nowe doniesienia na temat dalszych prób dotyczących wielokrotnej zamiany leków z referencyjnych na biopodobne oraz ewentualnych zamian pomiędzy nimi?

Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja w każdej z przedstawionych publikacji omawia uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych nielicznych prac badawczych zaangażowanych w tę problematykę na chwilę obecną oraz dostarcza potwierdzonej wiedzy o implikacji klinicznej wielkiego znaczenia, bogata jest w przemyślenia o znaczeniu klinicznym. Z rezultatów przeprowadzonego badania Autorka wyciągnęła słuszne wnioski przydatne w podejmowaniu działań dla opracowania przyszłych strategii postępowania, które pozwoliły zwalczyć pozorną niedostępność leczenia biologicznego i przybliżyć możliwości skutecznego działania terapeutycznego o istotnie niższych kosztach. Podkreślić należy, że jest to pierwsza praca w Polsce obejmująca tak dużą populację chorych z chorobą Leśniowskiego-Crohna w omawianym aspekcie porównawczym.

Całość dokonania oceniam bardzo pozytywnie. Przedstawiona mi do recenzji rzetelna i wnikliwie opracowana praca jest bardzo wartościową przede wszystkim z praktycznego, klinicznego punktu widzenia oraz stanowi pierwsze takie opracowanie na dzisiejszą chwilę. Potwierdza możliwości skutecznego a jednocześnie bardziej przystępnego działania terapeutycznego w szeroko rozpowszechnionej grupie chorób, coraz częściej występujących we wszystkich grupach wiekowych. Właśnie ta wielka wartość dotycząca klinicznej implikacji uzyskanych w badaniu wyników jest powodem, dla którego zgłaszam wniosek o wyróżnienie pracy doktorskiej Pani lek. Med. Magdaleny Kaniewskiej.

Oczywiście spełnia ona warunki przewidziane w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003r. o Stopniach Naukowych i Tytule Naukowym oraz o Stopniach i Tytule w zakresie Sztuki (Dz.U. nr 65, poz. 595 z późniejszymi zmianami) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. oraz w pełni zasługuje na wysoką ocenę , wnoszę zatem do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego z głębokim przekonaniem o uzasadnionym nadaniu stopnia doktora nauk medycznych.

Barbara Skrzydło-Radomańska

Prof. dr hab.
Barbara Skrzydło-Radomańska
specjalista chorób wewnętrznych
GASTROENTEROLOG
376 16 46