

## Recenzja pracy na stopień doktora nauk medycznych lek. med. Anny Pękali zatytułowanej:

---

### **„ Określenie optymalnego czasu pomiaru poziomu infiximabu w trakcie leczenia biologicznego u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit”**

---

Temat dysertacji doktorskiej, powierzonej mi aktualnie do recenzji a napisanej przez Panią lek. med. Anną Pękala powstał w erze coraz częstszego występowania nieswoistych chorób zapalnych jelit (NChZJ). Nieswoiste choroby zapalne jelit – choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) występują coraz częściej zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, coraz częściej też dotyczą osób młodych i w sile wieku, ograniczając ich możliwości samorealizacji rodzinnej i profesjonalnej. Klinicznie stanowią obraz przewlekłego stanu zapalnego w przewodzie pokarmowym o różnym stopniu nasilenia, a zasięg ich występowania to około 5 milionów ludzi w skali globalnej.

Pomimo ogromnych postępów, które nastąpiły w ostatnich latach , wielu pacjentów z IBD (Inflammatory Bowel Diseases, NChZJ) nadal nie w pełni reaguje, traci odpowiedź lub nie toleruje dostępnych obecnie metod leczenia, w tym biologicznego. Co więcej, stosowanie niektórych z dostępnych metod leczniczych wykorzystywanych w leczeniu IBD wiązało się z istotnymi problemami w zakresie bezpieczeństwa. Wniosek z dotychczasowych doświadczeń jest taki, że opracowanie i wdrożenie do terapii wysoce skutecznych leków o korzystnym dla chorych profilu aktywności oraz niewielkim zakresie działań niepożądanych jest ważną i na miarę czasów wciąż niezaspokojoną potrzebą. Wprowadzenie terapii z zastosowaniem leków biologicznych to prawdziwy przełom, zwiększający szanse na uzyskanie remisji u chorych opornych na terapie konwencjonalne, jednakże w toku leczenia obserwowana jest duża osobnicza zmienność odpowiedzi. Jak wynika z badań klinicznych, aż jedna trzecia pacjentów stosujących infiximab nie odpowiada na leczenie indukcyjne, zaś u chorych pierwotnie odpowiadających na leczenie grupa aż do 50 procent z czasem traci

odpowiedź na lek i wymaga modyfikacji. Jedną z możliwości poprawy wyników leczenia jest indywidualizacja dawkowania leku biologicznego, co stworzyło podstawy do terapeutycznego monitorowania leczenia (TDM).

Autorka ocenianej dysertacji na stopień doktora nauk medycznych, Pani lek. med. Anna Pękała wybrała więc słusznie temat swojej pracy i postawiła sobie za cel ocenę użyteczności klinicznej pomiarów poziomu infliximabu w trakcie i po zakończeniu leczenia indukcyjnego (w 6, 10, 12 i 14 tygodniu stosowania przy standardowym dawkowaniu w indukcji 5 mg/kg masy ciała) u chorych z chorobą Leśniowskiego-CRohna (CD) i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (UC). **W tym miejscu zwrócę się do Autorki z prośbą o merytoryczne uzasadnienie tego doboru terminów pomiarów kontrolnych.**

Ponadto, analizowane były czynniki ryzyka oraz związek pomiędzy uzyskanym poziomem leku w poszczególnych punktach czasowych a odpowiedzią na terapię indukcyjną oraz wystąpieniem wtórnej utraty odpowiedzi. Podjęto także próbę wyznaczenia optymalnego poziomu infliximabu jako predyktora uzyskania odpowiedzi pierwotnej, zapewniającego też niewystąpienie wtórnej utraty odpowiedzi.

Realizując wyznaczone cele Autorka, będąca doświadczonym klinicystą, wykazała także dużą dojrzałość naukową oraz dowiodła umiejętności stworzenia warsztatu badawczego.

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

Składa się ona bowiem w swej głównej treści z trzech bardzo dobrych artykułów opublikowanych w renomowanych czasopismach. Artykuły są spójne tematycznie, w dwóch z nich Doktorantka jest pierwszym Autorem (współautorzy złożyli stosowne oświadczenia dotyczące ich udziału w tych opracowaniach), a w trzecim – jedynym Autorem. Cykl publikacji obejmuje dwie prace oryginalne, zaś trzecia z nich to artykuł podsumowujący wyniki badań z uwzględnieniem podstaw monitorowania leczenia biologicznego infliximabem.

Opublikowane artykuły to kolejno :

1. Badanie oryginalne, prospektywne, oceniające w populacji polskiej odpowiedź na leczenie NChZJ w zależności od stężenia biopodobnego infliximabu w wybranych punktach kontrolnych, zatytułowane : „Levels of biosimilar infliximab during and after induction treatment in Crohn’s disease and ulcerative colitis – a prospective polish population study” J.Clin. Med. 2021,10,5311.

2. Oryginalne kohortowe badanie prospektywne oceniające częstość występowania przeciwciał przeciwelekowych (ADA) u pacjentów z NChZJ podczas leczenia indukcyjnego i podtrzymującego biopodobnym infliximabem (CT-P13) przy użyciu metody ELISA, zatytułowane „Anti-drug antibodies in patients with inflammatory bowel diseases treated with biosimilar Infliximab: a prospective cohort study”, J. Clin. Med. 2021, 10, 2653.
3. Praca podsumowująca wyniki przeprowadzonych badań z uwzględnieniem podstaw monitorowania leczenia biologicznego infliximabem, gdzie na podstawie przeglądu literatury opisane zostały podstawy monitorowania leczenia biologicznego z zastosowaniem tego leku. Nosi ona tytuł: „Monitoring of infliximab treatment in inflammatory bowel diseases - basic knowledge and current data based on clinical trials in a population of polish patients”, Eur J Clin Exp Med. 2022; 20(3):251-259.

Wszystkie publikacje zaprezentowane zostały w recenzowanych czasopismach o szerokim zasięgu i wysokich wymaganiach publikacyjnych, co samo przez się świadczy o wysokiej ich jakości.

Wykaz tych prac (zamieszczonych w pełnej oryginalnej wersji w dalszej kolejności w dysertacji) poprzedzony jest spisem treści, zawierającym zestawienie omawianych publikacji, oraz wykaz skrótów używanych w pracy, streszczeniami w języku polskim i angielskim, **komentarzem do pracy ze wstępem oraz określeniem celu i metod przeprowadzenia pracy oraz oceną przydatności klinicznej w świetle zaleceń ekspertów**. Następnie przedstawiony został wykaz piśmiennictwa, kopie omawianych publikacji, oświadczenia współautorów i załączniki (decyzja Komisji Bioetycznej, karta wywiadu i leczenia pacjenta, plan badania, informacja dla pacjenta, schematy leczenia obu NChZJ).

W bardzo dobrze zaplanowanych badaniach obejmujących jednakże na razie umiarkowanie liczną choć reprezentatywną grupę pacjentów uzyskano wiele bardzo interesujących wyników, opublikowanych w cytowanych artykułach oryginalnych. Podkreślić należy ich istotne znaczenie w implikacji klinicznej. Autorka stwierdziła, że pomiary poziomu infliximabu w 6 oraz dodatkowo w 14 tygodniu terapii są optymalne dla podjęcia decyzji terapeutycznych. Największe korzyści kliniczne przejawia wykrycie stężeń nieterapeutycznych leku w tygodniu 14. bo w tej stwierdzonej sytuacji wszyscy chorzy z CD oraz ponad połowa z UC utraciła odpowiedź na terapię. Pośrednie pomiary stężeń leku w 10 i 12 tygodniu nie wykazały istotnych różnic stężenia infliximabu w porównaniu z tygodniem 6 i 14, ani w grupie CD ani UC, nie są więc przydatne w postępowaniu leczniczym. Uzyskane wyniki sugerują natomiast wyraźnie, że pacjenci z nieterapeutycznymi stężeniami leku w tygodniu 14 wymagają monitorowania i nadzoru z racji znacznego ryzyka utraty odpowiedzi.

Dalsze wyniki wykazują, że stężenia badanego leku biopodobnego CT-P13 poniżej poziomu minimalnego (3 mikrogramy/ml), a w szczególności poziom niewykrywalny w tygodniu 6 przestrzega przed znacznym ryzykiem pierwotnego braku odpowiedzi oraz obecnością przeciwciał przeciwko infliximabowi. Zaznaczyć należy jednak, że miana przeciwciał (ADA) nie były krytyczne dla jakości odpowiedzi na leczenie i Autorka nie stwierdziła statystycznie istotnego związku między pierwotną i wtórną utratą odpowiedzi a ich mianem.

Praca powstała w Ośrodku klinicznym z wypracowanym dużym doświadczeniem w zakresie leczenia pacjentów z NChZJ z całego kraju i promowana jest przez uznany autorytet w osobie Profesora Rafała Filipa.

Napisana została z dużą starannością i stanowi bardzo cenne opracowanie trudnego problemu walki z NChZJ stanowiącego „signum temporis” naszych czasów.

Rzeczowa i kreatywna oraz wszechstronna dyskusja w każdej z przedstawionych publikacji spełnia wymogi surowych ocen recenzentów i omawia nowatorsko uzyskane wyniki w zestawieniu z rezultatami innych dotychczasowych doniesień. Temat badań podyktowany trudną sytuacją w obliczu narastającej częstości występowania zachorowań na NChZJ i oporności na leczenie konwencjonalne, ale też na stosowane formy leczenia biologicznego wpisuje się w potrzeby współczesnych usiłowań poprawy skuteczności działań terapeutycznych i zachęca do kontynuacji.

Z rezultatów przeprowadzonych badań Autorka wyciągnęła słuszne wnioski przydatne w podejmowaniu działań dla opracowania przyszłych strategii postępowania. Wnioski te zawarte są w formie opisowej w streszczeniu dysertacji i oczywiście w każdej z publikacji, ale z pozycji recenzenta postrzegam potrzebę ich wyeksponowania w końcowym podrozdziale dysertacji, zatytułowanym „Wnioski z badań”.

Jest to bardzo ważna w obecnej dobie praca, niezaprzeczalnie wartościowa przede wszystkim z praktycznego, klinicznego punktu widzenia. W świetle tych stwierdzeń wnoszę więc o wyróżnienie ocenianej pracy na stopień doktora nauk medycznych.

Dysertacja stworzona przez Panią lek. med. Annę Pękala w pełni spełnia 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 zasługuje na wysoką ocenę, wnoszę zatem do Wysokiej Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o

dopuszczenie jej Autorki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Z uwagi na wartość implikacji klinicznej uzyskanych wyników podtrzymuję wniosek o wyróżnienie tej rozprawy.

**Barbara Skrzydło-Radomańska**