

Kraków, dn. 14.04.2024r

Dr hab. n. med. Dorota Cibor

Katedra Gastroenterologii i Hepatologii UJ CM

ul. Jakubowskiego 2, 30- 688 Kraków

**Recenzja rozprawy doktorskiej lekarz medycyny Sylwii Fabiszewskiej
pt. "Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wedolizumabu w leczeniu nieswoistych
zapaleń jelit u dzieci".**

Nieswoiste zapalenia jelit (NZJ) to schorzenia o potencjalnie ciężkim przebiegu, wymagające przewlekłego leczenia farmakologicznego. W skali globalnej zapadalność na NZJ, w tym zarówno chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChL-C), jak i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG), wzrasta w ciągu ostatnich dziesięcioleci. Dotyczy to również populacji pediatrycznej, jak i wczesno pediatrycznej, dla której szybka diagnoza i skuteczne leczenie są niezbędne, aby złagodzić długoterminowy wpływ choroby na wzrost, rozwój i jakość życia dotkniętych chorobą dzieci.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska została wykonana w Klinice Gastroenterologii, Hepatologii, Zaburzeń Odżywiania i Pediatrii Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie pod opieką naukową Prof. dr. hab. n. med. Jarosława Kierkusia. Rozprawa doktorska oparta jest o cykl 3 powiązanych tematycznie publikacji, w tym 2 prac oryginalnych i jednej poglądowej, opublikowanych w latach 2021-2023. Łączny *Impact factor* dla cyklu wynosi 4,964, a łączna liczba punktów MNiSW wynosi 260. We wszystkich publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem, a dodatkowo w jednej z publikacji autorem korespondencyjnym.

Praca doktorska składa się ze streszczeń w języku polskim i angielskim, wstępu, przedstawienia celów pracy, syntetycznego omówienia poszczególnych publikacji, wniosków wynikających z przeprowadzonych badań, spisu piśmiennictwa oraz kopii publikacji stanowiących podstawę pracy. Dodatkowo zawarte są oświadczenia współautorów artykułów wchodzących w skład cyklu, wskazujące ich udział w tworzeniu poszczególnych publikacji.

Doktorantka podjęła się opracowania istotnego z klinicznego punktu widzenia zagadnienia, jakim jest bezpieczeństwo i skuteczność stosowania wedolizumabu w leczeniu NZJ u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem populacji z wczesnym (poniżej 6 r.ż.) początkiem choroby. We wstępie Autorka zwraca uwagę na fakt, iż u dzieci NZJ wykazują większą predyspozycję do ciężkiego przebiegu choroby, a także często obserwuje się brak lub utratę odpowiedzi na standardowe strategie lecznicze. W ostatnim okresie w terapii NZJ za najbardziej skuteczne uznaje się zastosowanie leków biologicznych i małych cząstek, z których liczne preparaty zostały zarejestrowane w terapii osób dorosłych. Autorka, biorąc pod uwagę populację pediatryczną, podkreśliła, że wciąż brakuje dużych, prospektywnych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo powyższych terapii. Dlatego z uznaniem należy odnieść się do podjętego w rozprawie doktorskiej zadania. Doktorantka w jasny sposób sformułowała zarówno główny cel, jakim była ocena skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu w populacji pediatrycznej z NZJ, jak i szczegółowe cele rozprawy, uwzględniające podsumowanie aktualnej wiedzy wynikającej z badań klinicznych na temat terapii wedolizumabem w populacji dziecięcej oraz wpływ badanego leku na wyniki badań laboratoryjnych, stan odżywienia pacjentów, a także porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania wedolizumabu we WZJG i ChLC oraz porównanie wyników terapii u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, przed 6 r.ż., względem pacjentów z późniejszym początkiem NZJ.

W pracy poglądowej „*Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel diseases*” opublikowanej w Przeglądzie Pediatrycznym w 2021 roku, MNiSW: 20 punktów, Autorka szczegółowo omówiła materiał, metodykę i wyniki największych, w tym w części randomizowanych, badań klinicznych, dotyczących zastosowania wedolizumabu u dorosłych pacjentów z NZJ. Analiza objęła badania: GEMINI (1,2,3,LTS), VARSITY, VISIBLE i EVOLVE. Następnie Doktorantka podsumowała wyniki wybranych, zarówno retrospektywnych, jak i prospektywnych badań dotyczących populacji pediatrycznej. Zauważyła, że otrzymane rezultaty są zbieżne z wynikami uzyskanymi w populacji osób dorosłych, podkreślając większą skuteczność wedolizumabu obserwowaną we WZJG oraz u pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni preparatami anty-TNF alfa. Autorka wyraźnie zaakcentowała ograniczony do przewodu pokarmowego efekt działania wedolizumabu, skutkujący bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa.

W oryginalnej pracy pt. „*Safety and effectiveness of vedolizumab for the treatment of paediatric patients with very early onset inflammatory bowel diseases*” opublikowanej w

2021 roku, w *Journal of Clinical Medicine*, IF: 4.964, MNiSW: 140 punktów, na podstawie retrospektywnej analizy 16 przypadków pacjentów z NZJ o bardzo wczesnym początku, Doktorantka, po zakończeniu fazy indukcyjnej terapii wedolizumabem, zaobserwowała kliniczną odpowiedź u 56,3% chorych, odnotowując także poprawę w zakresie stężenia hemoglobiny, albumin i OB. Nie stwierdziła natomiast poważnych objawów ubocznych ani reakcji alergicznych w trakcie podawania leku. Z uwagi na małą grupę badawczą nie było możliwości dokonania dodatkowych analiz porównawczych. Autorka wysunęła wniosek, że wedolizumab jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w terapii pacjentów pediatrycznych o bardzo wczesnym początku choroby. Na podkreślenie zasługuje fakt, że była to pierwsza tego typu analiza przeprowadzona w grupie chorych, u których NZJ zdiagnozowano przed 6 r.ż.

W kolejnej oryginalnej pracy pt. „*Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease with emphasis on very early onset group*” opublikowanej w 2023 roku na łamach *Pediatrici Polskiej*, MNiSW: 100 punktów, Autorka przeprowadziła retrospektywną analizę skuteczności i bezpieczeństwa terapii wedolizumabem u 72 pacjentów pediatrycznych z NZJ, (w tym 60 z WZJG). Po zakończeniu okresu indukcyjnego leczenia stwierdzono uzyskanie remisji klinicznej u 61,1% pacjentów z WZJG oraz 75% z ChLC, natomiast w fazie podtrzymującej remisję kliniczną osiągnęło 30,6% pacjentów z WZJG i 50% pacjentów z ChLC. Tylko jeden pacjent doświadczył ciężkiej alergicznej reakcji, skutkującej wyłączeniem terapii. Doktorantka przeprowadziła także analizę porównawczą wyników leczenia pomiędzy grupą pacjentów o bardzo wczesnym początku choroby, a pacjentami pediatrycznymi z późniejszym początkiem choroby, nie stwierdzając istotnych różnic pomiędzy tymi grupami. Pozwoliło to na wyciągnięcie wniosku, że w populacji pediatrycznej terapia wedolizumabem jest skuteczna i bezpieczna bez względu na czas wystąpienia NZJ.

Cykl przedstawionych prac stanowi spójny, monotematyczny dorobek naukowy, oparty o wieloletnie doświadczenie ośrodka klinicznego, z którego pochodzi Autorka. Doktorantka wykazała się znajomością aktualnych wyników badań dotyczących terapii wedolizumabem, jasno postawiła główny cel i cele szczegółowe pracy, a w pracach oryginalnych jasno sformułowała punkty końcowe poddawane analizie. Z należytą starannością przeprowadziła analizę danych, a w dyskusji odniosła się do wyników innych badań, dotyczących zarówno populacji osób dorosłych, jak i populacji pediatrycznej. Na uwagę zasługuje fakt, że Doktorantka jako pierwsza podjęła się oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii wedolizumabem w populacji pacjentów z bardzo wczesnym początkiem NZJ. Autorka krytycznie odniosła się do uzyskanych wyników, podkreślając

retrospektywny charakter prac oraz brak możliwości oceny gojenia śluzówkowego. Zwróciła także uwagę na konieczność przeprowadzenia długoterminowych, prospektywnych, wielośrodkowych badań, oceniających miejsce wedolizumabu w terapii pediatrycznych pacjentów z NZJ. Wnioski wyciągnięte na podstawie przeprowadzonych badań mają istotne, praktyczne znaczenie kliniczne i odpowiadają celom badawczym zdefiniowanym na początku pracy.

Biorąc pod uwagę wartość rozprawy, dobrą znajomość literatury przedmiotu oraz dojrzałość naukową Doktorantki, stwierdzam, że przedłożona mi do recenzji praca doktorska lek. med. Sylwii Fabiszewskiej spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 roku Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U z 2018r poz. 1668 ze zm.) i zwracam się do Wysokiej Rady Naukowej Instytutu „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” o przyjęcie rozprawy i dopuszczenie lek. med. Sylwii Fabiszewskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

14.04.2024

Dr med. Dorota Cibor
lekarz
specjalista chorób wewnętrznych
specjalista gastroenterologii
9719906 980635978