



Klinika Neurologii Dziecięcej

Uniwersytet Medyczny w Lublinie

ul. Prof. Antoniego Gębała 6, 20-093 Lublin
tel. 81 71 85 484

Kierownik Kliniki

dr hab. n. med. Magdalena Chrościńska-Krawczyk, prof. UM

Ocena Rozprawy Doktorskiej lek. med. Karoliny Aragon-Gawińskiej

Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa Doktorska lek. med. Katarzyny Aragon-Gawińskiej nosi tytuł: *"Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience)"*

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) stanowi rzadką i ciężką, uwarunkowaną genetycznie chorobę nerwowo-mięśniową, która w swoim naturalnym rozwoju prowadzi do postępującej niepełnosprawności ruchowej, niewydolności oddechowej i zgonu w pierwszych latach życia w przypadku postaci o wczesnym początku. SMA występuje z częstością 1: 9000 urodzeń i wiąże się z mutacją genu SMN1, dziedziczną w sposób autosomalny recesywny. Wśród czynników determinujących przebieg choroby jest liczba kopii genu SMN2. Od kilku lat istnieje możliwość leczenia tej ciężkiej, postępującej choroby. Pierwszym zarejestrowanym lekiem w terapii SMA był Nusinersen. Mechanizm działania leku polega na zwiększeniu produkcji białka SMN poprzez korektę splicingu genu SMN2.

Celem przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej lek.med. Karoliny Aragon- Gawińskiej były analiza danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej stosowania Nusinersenu u pacjentów z SMA t.I powyżej 7 miesiąca życia, określenie czynników wpływających na osiągnięcie pozycji siedzącej u pacjentów z SMA t.I leczonych Nusinersenem oraz analiza wpływu

pandemii COVID-19 na leczenie Nusinersenem pacjentów z różnymi typami SMA na podstawie doświadczeń Kliniki Neurologii WUM.

Przedstawiona do oceny dyzertacja liczy 56 stron i jest podzielona na 10 rozdziałów. Podstawę rozprawy doktorskiej stanowi cykl publikacji trzech prac oryginalnych o łącznym IF 14,147 oraz punktacji MNiSW – 185.

Pozostały dorobek naukowy Doktorantki stanowią trzy prace oryginalne, w jednej z nich lek.med. Katarzyna Aragon-Gawińska jest pierwszym autorem.

Pierwszy rozdział Rozprawy Doktorskiej zawiera wykaz skrótów używanych w tekście. Drugi stanowi streszczenie w języku polskim, trzeci streszczenie w języku angielskim.

Kolejny rozdział dyzertacji obejmuje *Wstęp*, w którym lek.med. Karolina Aragon-Gawińska przedstawia pokrótce opis choroby jaką jest rdzeniowy zanik mięśni (SMA), podtypy zaburzenia oraz jego patogenezę. Następnie Autorka przedstawia mechanizm działania Nusinersenu oraz pokrótce opisuje badania kliniczne, które były prowadzone przed rejestracją leku. Doktorantka wspomina również o skalach funkcjonalnych, które są stosowane w ocenie pacjentów z SMA. Ta część *Wstępu* nie budzi moich zastrzeżeń. Autorka w sposób bardzo syntetyczny i krótki przedstawia podstawę zagadnień swojej Rozprawy Doktorskiej. Warto byłoby wspomnieć w tej części dyzertacji o wprowadzonych w Polsce od 2021 roku badaniach przesiewowych noworodków w kierunku rozpoznania SMA. Praca Doktorska dotyczy jednego, konkretnego leku, jakim jest Nusinersen, jednak we *Wstępie* brakuje czytelnikowi informacji o innych możliwościach terapeutycznych SMA lekami takimi jak Risdiplam czy terapia genowa Onasemnogen Asepargen. Kolejna część *Wstępu* zawiera krótki opis cyklu publikacji, który składa się z 3 prac oryginalnych, w których przedstawiono dane dotyczące skuteczności oraz ograniczeń napotykaných w praktyce klinicznej podczas leczenia nusinersenem pacjentów z SMA. W pierwszej pracy analizie poddano grupę 33 pacjentów z SMA typu 1 leczonych

nusinersenem w wieku powyżej 7 miesięcy, którzy z uwagi na kryteria wiekowe nie byli leczeni w ramach badania klinicznego III fazy. Druga praca cyklu miała na celu analizę potencjalnych czynników rokowniczych dla leczenia nusinersenem. Zauważono, że reakcja na leczenie jest zmienna dla różnych pacjentów. Trzecia praca cyklu przedstawia doświadczenia Ośrodka leczącego SMA nusinersenem w ramach Programu Lekowego – Kliniki Neurologii WUM w aspekcie pandemii COVID-19. Wyniki pracy wykazały jednoznacznie, że pandemia nie wpłynęła na terminowość podań nusinersenu.

Kolejna część przedstawionej do recenzji pracy stanowi *Cel i założenia pracy*. Krótki wstęp poprzedzający trzy zasadnicze cele pracy i dotyczący zbierania danych z rzeczywistej praktyki klinicznej Autorka powinna umieścić w końcowej części rozdziału *Wstęp*, co w spójny sposób zamykałoby tę część dyzertacji. Przedstawione trzy cele pracy, stanowiące założenia publikacji składających się na cykl prac Rozprawy Doktorskiej lek. med. Karolina Aragon-Gawińska przedstawia klarownie i spójnie zgodnie z wymogami stawianymi pracy doktorskiej.

Rozdział szósty stanowią trzy prace składające się na cykl publikacji, będący podstawą rozprawy doktorskiej.

W pierwszej pracy analizie poddano grupę 33 pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem w wieku powyżej 7 miesięcy, którzy z uwagi na kryteria wiekowe nie byli leczeni w ramach badania klinicznego III fazy. Badanie objęło okres bezpośrednio po wprowadzeniu nusinersenu do programu rozszerzonego dostępu (EAP), włączeni zostali wszyscy kolejno leczeni pacjenci, a okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy. Mediana wieku w momencie rozpoczynania terapii wyniosła 21 miesięcy. W publikacji, stanowiącej wyniki badań wieloośrodkowych wykazano, że w 6-miesięcznej obserwacji pacjenci odnieśli istotnie statystycznie korzyści ruchowe mierzone w skali HINE-2 – poprawa o 1.5 punktu. Pięciu pacjentów uzyskało zdolność samodzielnego

siedzenia, co nigdy nie ma miejsca w naturalnym przebiegu choroby. Publikację oceniam bardzo wysoko, a wyniki badań w niej zawarte pokrywają się z wynikami badania randomizowanego.

Druga praca miała na celu analizę potencjalnych czynników rokowniczych dla leczenia nusinersenem. Badaniem objęto 50 pacjentów z SMA t.I. Przeanalizowano potencjalne czynniki wpływające na osiągnięcie przez pacjentów zdolności samodzielnego siedzenia. Okres badania wynosił 22 m-ce. Wyniki pracy wskazują na osiągnięcie tego kamienia milowego przez pacjentów, którzy mieli wyższą punktację w wyjściowej ocenie fizjoterapeutycznej. Na uwagę zasługuje fakt, że w tej publikacji o charakterze wielośrodkowym i międzynarodowym Doktorantka jest pierwszym autorem.

Trzecia publikacja cyklu dotyczy niezwykle ważnego aspektu jakim jest leczenie pacjentów Nusinersenem w ramach programu lekowego w trakcie pandemii COVID- 19 w Klinice Neurologii WUM. W publikacji Doktorantka jest również pierwszym autorem. Praca ma bardzo nowatorski charakter a jej wyniki wskazują na terminowość podań leku w ramach programu lekowego i brak różnic pomiędzy okresem przed i w trakcie trwania pandemii COVID-19. Na szczególną uwagę zasługuje nowatorski wybór tematu badań, których wyniki zawarto w publikacji. Również ta pozycja nie budzi moich zastrzeżeń.

Kolejny, VII rozdział stanowią *Podsumowanie i Wnioski*, które stanowią odpowiedź na postawione cele. Ta część dyzertacji nie budzi moich zastrzeżeń.

Po przeanalizowaniu przedstawionej do recenzji rozprawy doktorskiej lek.med. Karoliny Aragon-Gwińskiej stwierdzam, że posiada ona nowatorski charakter, cykl publikacji, będący podstawą Dyżertacji stanowi niezwykle cenny wkład w rozwój wiedzy na temat skuteczności leczenia dzieci z SMA oraz rozwiązań systemowych dla pacjentów z tym schorzeniem.

Wnioskuje do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o przyjęcie rozprawy doktorskiej lek. med. Karoliny Aragon-Gawińskiej pod tytułem: *"Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience)"* oraz dopuszczenie Doktorantki do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Biorąc pod uwagę nowatorski charakter cyklu publikacji i całości rozprawy doktorskiej wnioskuję o wyróżnienie recenzowanej Rozprawy Doktorskiej lek. med. Karoliny Aragon-Gawińskiej.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (t.j. Dz.U. z 2023 r., poz.742 ze zm.).

Lublin, 17.11.2023