

RECENZJA

Rozprawy na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne lekarz Karoliny Aragon-Gawińskiej pt. „Ocena skuteczności i ograniczeń terapii nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni - dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience)”

Promotor: Dr hab. n. med. Anna Potulska-Chromik, Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA) jest uwarunkowaną genetycznie chorobą o ciężkim i postępującym przebiegu, której skutkiem jest narastająca w czasie niepełnosprawność ruchowa i niewydolność oddechowa. SMA występuje z częstością ok. 1:9000 urodzeń i jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Spowodowana jest nieprawidłową funkcją genu SMN1, kodującego białko przeżycia neuronów (survival motor neuron). U ponad 95% chorych przyczyną defektu genu SMN1 jest delecja w obydwu allelach tego genu. Niedobór białka SMN skutkuje uszkodzeniem motoneuronów i wtórnie do tego procesu postępującym zespołem wiotkim.

Obraz kliniczny SMA zależy od wieku wystąpienia pierwszych objawów choroby oraz najwyższej osiągniętej umiejętności w rozwoju ruchowym. Klasyczna klasyfikacja wyróżnia 3 typy SMA. W typie 1 objawy pojawiają się w pierwszych 6 miesiącach życia, niemowlęta nie osiągają zdolności samodzielnego siedzenia, a choroba prowadzi do zgonu prawie wszystkich pacjentów przed ukończeniem 2 roku życia. W SMA typu 2 objawy występują zwykle między 6 a 18 miesiącem życia, w rozwoju ruchowym osiągnięta jest umiejętność utrzymywania pozycji siedzącej, ale pacjent nie nabywa samodzielnego chodu. SMA typ 3 rozpoznaje się u pacjentów, u których doszło do wystąpienia objawów po osiągnięciu zdolności chodzenia, najczęściej po 18 miesiącu życia.

Diagnostyka SMA opiera się na badaniu genetycznym, w którym identyfikuje się konkretną mutację genu SMN. Najczęściej stosuje się test z wykorzystaniem techniki MLPA, który daje informację o liczbie kopii genu SMN1 i SMN2. Brak obu alleli SMN1 potwierdza rozpoznanie kliniczne choroby, podczas gdy obecność jednej kopii jest wskazówką do

dalszych badań, celem ewentualnej identyfikacji mutacji punktowej. Liczba kopii SMN2 jest traktowana jako główny modyfikator fenotypu.

W grudniu 2016r. dokonał się prawdziwy przełom w leczeniu SMA, kiedy na rynku medycznym pojawił się pierwszy oficjalnie zarejestrowany lek – nusinersen. Mechanizm jego działania opiera się na zwiększeniu produkcji funkcjonalnego białka SMN z genu SMN2 poprzez korektę splicingu.

Klinika Neurologii WUM, w której Doktorantka jest zatrudniona, stała się w Polsce ośrodkiem pionierskim w leczeniu nusinersenem. Pierwsi pacjenci z SMA otrzymywali lek w ramach programu rozszerzonego dostępu, a następnie już jako lek refundowany przez NFZ.

W okresie, kiedy Kandydatka prowadziła badania przedstawione w niniejszej dysertacji doktorskiej, doświadczenia ośrodków leczących SMA tym nowatorskim preparatem były jeszcze stosunkowo skąpe. Dlatego też podjęty przez Doktorantkę temat pracy uważam za niezwykle istotny w codziennej praktyce klinicznej. Osobiście, również jako neurolog leczący na co dzień chorych z SMA, dane z rzeczywistej praktyki (real-world experience) uważam za szczególnie cenne i interesujące.

Rozprawa doktorska lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej została przygotowana w oparciu o trzy monotematyczne prace oryginalne, których Doktorantka jest pierwszym autorem:

1. Aragon-Gawinska K, Seferian AM, Daron A, Gargaun E, Vuillerot C, Cances C, Ropars J, Chouchane M, Cuppen I, Hughes I, Illingworth M, Marini-Bettolo C, Rambaud J, Taytard J, Anoussamy M, Scoto M, Gidaro T, Servais L. Nusinersen in patients older than 7 months with spinal muscular atrophy type 1: A cohort study. *Neurology*. 2018 Oct 2;91(14):e1312-e1318. doi: 10.1212/WNL.0000000000006281. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30158155.
2. Aragon-Gawinska K, Daron A, Ulinici A, Vanden Brande L, Seferian A, Gidaro T, Scoto M, Deconinck N, Servais L; SMA-Registry Study Group. Sitting in patients with spinal muscular atrophy type 1 treated with nusinersen. *Dev Med Child Neurol*. 2020 Mar;62(3):310-314. doi: 10.1111/dmcn.14412. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31799720.
3. Aragon-Gawińska K, John I, Łusakowska A, Frączek A, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A. Leczenie nusinersenem pacjentów z rdzeniowym zanikiem mięśni w trakcie pandemii COVID-19 — własne doświadczenia i wnioski. *Pol. Przegl. Neurol* 2022;18(2):120-126.

Powyższe artykuły zostały opublikowane w renomowanych czasopismach, po wcześniejszych opiniach niezależnych recenzentów. Sumaryczna wartość współczynnika oddziaływania (IF) wymienionych prac wynosi 14.138 punktów, a punktacja MEiN ma wartość 185 punktów. Wkład własny Doktorantki w powstanie w/w prac był wiodący w zespole Współautorów i wyniósł od 40% do 45%.

Przedłożona mi do oceny praca doktorska ma układ typowy dla dysertacji przygotowywanych w oparciu o dorobek publikacyjny. Liczy 56 stron i obejmuje słowa kluczowe, wykaz publikacji stanowiących cykl tematyczny pracy doktorskiej, spis treści, wykaz stosowanych skrótów, streszczenie w języku polskim i w języku angielskim, wstęp, założenia i cel pracy, kopie opublikowanych prac, podsumowanie i wnioski, bibliografię oraz oświadczenia współautorów publikacji określające indywidualny wkład w ich powstanie.

We wstępie Kandydatka omawia patofizjologię oraz obraz kliniczny SMA z podziałem na typy kliniczne, podkreśla znaczenie ważnego czynnika prognostycznego ciężkości choroby tj. liczby kopii genu SMN2. Następnie opisuje mechanizm działania nusinersenu i zwraca uwagę na przełom terapeutyczny, jaki dokonał się za jego przyczyną. W dalszej części wstępu zwięźle streszcza 3 prace składające się na cykl recenzowanej pracy doktorskiej.

Doktorantka przyjęła następujące cele badawcze:

1. Analiza danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej stosowania nusinersenu u pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia
2. Określenie czynników wpływających na osiągnięcie pozycji siedzącej u pacjentów z SMA typu 1 leczonych nusinersenem
3. Analiza wpływu pandemii COVID-19 na leczenie nusinersenem pacjentów z różnymi typami SMA – doświadczenia Kliniki Neurologii WUM

W pierwszej pracy oryginalnej Doktorantka wraz ze współautorami analizowała skuteczność kliniczną oraz bezpieczeństwo terapii nusinersenem w grupie 33 pacjentów z SMA typu 1 w wieku powyżej 7 miesięcy. Oceny dokonano w okresie półrocznym w trzech punktach czasowych: 0, w 2 i w 6 miesiącu leczenia. 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. Status wsparcia żywieniowego nie zmienił się istotnie dla obserwowanych pacjentów. Żaden z pacjentów nie zmarł w trakcie obserwacji, nie

wykazano istotnych statystycznie różnic dla poprawy ruchowej lub zmiany statusu oddechowego w zależności od liczby kopii genu SMN2.

W drugiej pracy oryginalnej Doktorantka wraz ze współautorami analizowała potencjalne czynniki rokownicze pacjentów leczonych nusinersenem. Obserwowano grupę 50 chorych z SMA typu 1 w trakcie 14 miesięcy leczenia tj. do czasu podania 7 dawek nusinersenu. W badanej kohorcie 15 pacjentów uzyskało zdolność samodzielnego siedzenia. Wykazano, że pacjenci, którzy mieli wyższą punktację w wyjściowej ocenie fizjoterapeutycznej w skalach fizjoterapeutycznych HINE-2 oraz CHOP-Intend oraz progres o 2 punkty lub więcej w skali HINE-2 po 6 miesiącach leczenia, mieli 3-krotnie większe prawdopodobieństwo osiągnięcia pozycji siedzącej po 14 miesiącach leczenia.

W trzeciej publikacji Kandydatka ze współautorami opisali doświadczenia własnego ośrodka – Kliniki Neurologii WUM w aspekcie wpływu pandemii COVID-19 i związanych z nią codziennych trudności i ograniczeń na proces leczenia nusinersenem pacjentów z SMA.

W pracy analizowano dane dla 62 pacjentów w okresie od maja 2020 do maja 2021. Obserwowano zarówno dzieci jak i dorosłych ze wszystkimi typami SMA. W analizie brano pod uwagę terminowość podawania kolejnych dawek nusinersenu, odstępów między podaniami, odchylenia od zakładanej daty podania. Pomimo że, w trakcie pandemii dawki leku ulegały częstszym modyfikacjom, nie spowodowało to znaczącego opóźnienia harmonogramu leczenia. Największe wyzwania stanowiły okresy zamknięcia Oddziału z powodów epidemiologicznych lub absencje spowodowane kwarantanną lub zakażeniem wśród personelu. Dzięki nadaniu priorytetu programowi leczenia SMA, pacjenci otrzymywali nusinersen praktycznie przez cały okres pandemii. W analizie statystycznej terminowości podawania dawek leku nie było istotnych różnic pomiędzy okresem przed i w trakcie trwania pandemii COVID-19.

Na podstawie przeprowadzonych badań Doktorantka zrealizowała założone cele badawcze, co pozwoliło jej na sformułowanie następujących wniosków:

1. potwierdzono, że leczenie nusinersenem pacjentów z SMA typu 1 powyżej 7 miesiąca życia jest skuteczne i bezpieczne – nie obserwowano zgonów, pięciu pacjentów osiągnęło możliwość samodzielnego siedzenia, a mediana poprawy w skali HINE wyniosła 1,5 punkta dla badanej populacji. Osiągnięcie takich wyników nigdy nie byłoby możliwe bez leczenia, co wiemy z historii naturalnej choroby.

2. wykazano, że lepszy wyjściowo status ruchowy oraz wyższa odpowiedź na leczenie po 6 miesiącach są pozytywnymi czynnikami prognostycznymi pozycji siedzącej u chorych. Wśród 50 analizowanych przypadków 15 (30%) osiągnęło tę umiejętność co stanowi dodatkowo wyjątkową informację dotyczącą skuteczności leczenia.

3. wprowadzenie odpowiednich działań organizacyjnych oraz dostosowanie harmonogramu leczenia, a przede wszystkim, mobilizacja środowiska medycznego i priorytetowość nadawana leczeniu SMA w trakcie trwania pandemii COVID 19 sprawiły, że pacjenci nie doświadczyli istotnych opóźnień w podawaniu leku w tym okresie. Ponadto wskazano również wysokie tempo włączania pacjentów do leczenia – ponad 50 pacjentów w pierwszym roku trwania Programu lekowego w Polsce, w tym włączanie nowych pacjentów do leczenia nawet w okresie trwania pandemii.

Z ogromnym zainteresowaniem przeczytałem przedłożoną mi do oceny dysertację. Muszę jednoznacznie stwierdzić, że jak dotąd nie miałem przyjemności recenzowania tak „kompakto” napisanej pracy doktorskiej.

Doktorantka przedstawia najważniejsze informacje na temat SMA i towarzyszących chorobie wyzwań terapeutycznych bez „uciekania się” do nadmiernie rozbudowanych opisów dyskusji naukowej. Bardzo sobie cenię logiczną zwięzłość recenzowanej pracy.

Oczywiście największą jej wartością jest znakomity cykl prac opublikowanych w cenionych i wysoko punktowanych czasopismach. Na szczególne podkreślenie zasługuje fakt, że pierwsze 2 publikacje są wynikiem pracy wieloośrodkowej i międzynarodowej. Współpraca Doktorantki z jednymi z najlepszych ośrodków europejskiej neurologii budzi mój szczególny szacunek. Trzecia publikacja przedstawia niezwykle cenne wyniki wiodącego ośrodka polskiego leczącego pacjentów z chorobami nerwowo-mięśniowymi w okresie specyficznego uwarunkowania zewnętrznego, jakim była pandemia COVID-19. Udowodniono, że nawet w tak trudnym czasie, dzięki determinacji personelu, proces leczenia ze ściśle określonymi programem punktami i czasowymi może być prowadzony w sposób sprawny i gwarantujący bezpieczeństwo ciężko chorego pacjenta z SMA.

Dobór grup pacjentów, metodyka, opracowania statystyczne wyników nie budzą moich zastrzeżeń.

Za dodatkową wartość pracy uważam fakt, że prowadzone przez Kandydatkę badania prowadzone były w pionierskim okresie stosowania nusinersenu, kiedy doświadczenia z

rzeczywistej praktyki klinicznej w całej Europie były jeszcze niezwykle skąpe, a potrzeba ich zebrania i opublikowania - wyjątkowo pilna. Wyniki Doktorantki potwierdziły skuteczność oraz bezpieczeństwo terapii nusinersenem u pacjentów z SMA.

Doktorantka na podstawie przeprowadzonych badań wyciągnęła powyżej zacytowane trzy konkretne wnioski, które odpowiadają wynikom opisanym w poszczególnych trzech publikacjach cyklu. Wnioski w sposób wyczerpujący stanowią odpowiedź na założone cele badawcze. Stwierdzam jednoznacznie, że nie mam istotnych uwag do kształtu i treści recenzowanej przeze mnie rozprawy. W mojej opinii stanowi ona niezwykle cenny materiał edukacyjny dla lekarzy i personelu medycznego zajmującego się w codziennej praktyce pacjentami z SMA.

Reasumując, Doktorantka w ramach budzącej szacunek współpracy międzynarodowej przeprowadziła badania w sposób poprawny pod względem metodologicznym, wykazała się dużą wiedzą teoretyczną i umiejętnościami praktycznymi. Pierwsze autorstwo oraz wysoki udział procentowy lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej w przygotowaniu cyklu publikacji wskazuje na jej kluczową rolę w ich powstaniu. Ważne i konkretne wnioski z implikacjami praktycznymi dla lekarzy, potwierdzają fakt, że Doktorantka jest nie tylko dojrzałym pracownikiem naukowym, ale również znakomitym klinicystą. Z przyjemnością zauważyłem również, że Kandydatka z powodzeniem kontynuuje badania naukowe u pacjentów z SMA, o czym świadczą kolejne publikacje Doktorantki w renomowanych czasopismach naukowych zarejestrowane w bazie PubMed.

Uważam, że przedłożona mi do recenzji praca spełnia wszelkie wymagania stawiane rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu, określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668). Z przyjemnością zwracam się więc do Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. Karoliny Aragon-Gawińskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n. med. Krzysztof Sendrowski