

**CENTRUM ONKOLOGII - INSTYTUT im. MARII SKŁODOWSKIEJ – CURIE
KLINIKA NOWOTWORÓW TKANEK MIĘKKICH, KOŚCI I CZERNIAKÓW**

ul. W. K. Roentgena 5, 02- 781 Warszawa

fax: +48 22 643 9791, telefon: +48 22 643 9375; e-mail: miesaki@coi.waw.pl

Klinika stowarzyszona przy **CONTICANET** (Connective Tissue Network of Excellence)

Członek European Reference Network EURACAN

Kierownik Kliniki:

Prof. dr hab. med.
Piotr Rutkowski

Oddział Zabiegowy:

Kierownik -
Lek. Tomasz Goryń

Dr med. Andrzej
Pieńkowski
Dr med. Marcin
Zdzienicki
Dr med. Wirginusz
Dziewirski
Lek. Maciej Salamacha
Lek. Beata Mitrega-
Korab
Lek. Iwona Kalinowska
Lek. Jacek Skoczylas
Lek. Bartłomiej
Szostakowski

Oddział Zachowawczy:

Kierownik –
Dr med. Hanna Kosela-
Paterczyk

Lek. Sławomir Falkowski
Dr med. Tadeusz
Morysiński
Dr med. Tomasz Świtaj
Dr hab. med. Iwona
Ługowska
Dr hab. Med. Anna M.
Czarnecka
Lek. med. Anna
Klimczak
Lek. Katarzyna Kozak
Lek. Paweł Rogala
Lek. Paulina
Jagodzińska-Mucha

Rezydenci:
Lek. Ewelina Jagiello-
Wieczorek
Lek. Paweł Teterycz
Lek. Paweł Sobczuk

Pielęgniarka Oddziałowa:
Mgr Urszula
Czyżykowska

Sekretariat Naukowy:

Mgr Dorota Rataj
Mgr Elżbieta Bylina
Mgr Anna Gluszczyk
Piel. Beata Wielgocka
Katarzyna Rogowiec

Sekretariat Kierownika

Kliniki:
Elżbieta Koć
Anna Michalska

Sekretariat Kliniki:

Katarzyna Grzywacz
Karolina Kaczmarek

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

Centrum Onkologii-Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków

Ul. Roentgena 5 02-781 Warszawa

Ocena rozprawy doktorskiej Marty Polkowskiej pt.:

„Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych oraz immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry”

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie 7 lat, co jest związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 2001 roku. W ostatnich 7 latach w Europie zarejestrowano wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, enkorafenib, binimetynib, ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab oraz Talimogene Laherparepvec (T-VEC). W Polsce w ramach programów lekowych dostępne są obecnie siedem z nowych terapii — wemurafenib, dabrafenib, kobimetynib, trametynib, ipilimumab, pembrolizumab i niwolumab. Niestety ich wskazania refundacyjne odbiegają nadal od tych stosowanych w krajach Europy Zachodniej i Stanach Zjednoczonych. Obecnie podstawą leczenia systemowego stanowi immunoterapia i leczenie skojarzone lekami ukierunkowanymi molekularnie. Zarówno dla immunoterapii anty-PD-1, jak i terapii skojarzonej inhibitora BRAF i MEK, w grupie chorych na przerzutowe czerniaki z obecnością mutacji BRAF, mediana przeżyć całkowitych z badań klinicznych przekracza obecnie 2 lata (czyli około 4-5 razy dłużej niż przed 7 laty). W związku z tym badania nad wynikami leczenia chorych na zaawansowane czerniaki w praktyce klinicznej (tzw. real world evidence) zgodne z trendami światowymi są szczególnie uzasadnione dla oceny praktycznej skuteczności nowych terapii onkologicznych, szczególnie wtedy, gdy są przeprowadzone na dużej grupie

chorych. W związku z tym wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego praca mgr Marty Polkowskiej pt.: „Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych oraz immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk farmaceutycznych, została wydana w Warszawie w 2018 roku w formie komentarza do zbioru 3 publikacji w recenzowanych czasopismach z listy Filadelfijskiej – 2 oryginalne, 1 pogładowa. Komentarz do pracy obejmuje 19 stron i 52 pozycje piśmiennictwa, szkoda, że autorka nie odniosła się w nim do najnowszych wyników badań nad obecnie stosowanym leczeniem skojarzonym inhibitorami BRAF i MEK (m.in. danymi z badania COLUMBUS nad enkorafenibem i binimetynibem) oraz długotrwałych obserwacji z badań z zastosowaniem immunoterapii z monoterapią anti-PD-1 (stanowiących podstawę obecnej praktyki klinicznej) lub skojarzeniem anti-PD-1 z anti-CTLA4, co stanowiłoby uzupełnienie trzeciej z prac (poglądowej) w obrębie zbioru publikacji stanowiących rozprawę doktorską.

Cele pracy są sformułowane jasno. Doktorantka postanowiła przeanalizować wyniki leczenia chorych na zaawansowane czerniaki leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej w naszym kraju w oparciu o dane z systemu sprawozdawczości Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i oceniając pierwsze programy lekowe w przerzutowych czerniakach – immunoterapię z ipilimumabem oraz leczenie ukierunkowane molekularnie z wemurafenibem lub dabrafenibem w porównaniu z wcześniej stosowaną chemioterapią.

Podstawowym wnioskiem i osiągnięciem autorki jest stwierdzenie, że w oparciu o dane NFZ możliwe jest przeprowadzenie wiarygodnej, retrospektywnej analizy wyników leczenia populacji chorych za pomocą nowych terapii, wykazując ich skuteczność w porównaniu do wcześniej stosowanej chemioterapii. Wskazuje to, że takie narzędzie badawcze powinno być częściej wykorzystywane do analizy skuteczności terapii stosowanych w Polsce i refundowanych przez publicznego płatnika. Drugim niezwykle istotnym wnioskiem pracy autorki, jest fakt, że wykazała one błędne wymagania programów lekowych Ministerstwa Zdrowia dotyczące ograniczenia stosowania inhibitorów BRAF jedynie do pierwszej linii terapii, co było szkodliwe dla chorych i prowadziło do suboptymalnej terapii, w późniejszym czasie uległo to korzystnej modyfikacji.

Podobnie nieuzasadnione było stosowanie ipilimumabu jedynie w drugiej linii terapii u polskich pacjentów.

Na koniec zwracam uwagę, że autorka powinna unikać stwierdzenia terapia celowana, gdyż powszechnie przyjęte nazewnictwo to „leczenie ukierunkowane molekularnie”.

Na podkreślenie zasługuje również aktywność naukowa kandydatki w postaci licznych prezentacji na konferencjach naukowych oraz publikacji poza głównym torem badawczym pracy doktorskiej.


Wnioski, w liczbie czterech wynikają z przeprowadzonych badań. Są czytelne i odpowiadają celom postawionym w pracy.

Muszę podkreślić że poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej pozytywnej oceny recenzowanej rozprawy, choć nie wnioskuję o wyróżnienie.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska pt.: „Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych oraz immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego wniosek o dopuszczenie mgr Marty Polkowskiej do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.

Warszawa, 14.12.2018 roku

Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski



KIEROWNIK
Kliniki Nowotworów Tkanek Miękkich
Kości i Czerniaków
Centrum Onkologii-Instytutu
im. Marii Skłodowskiej-Curie
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski

