



Recenzja pracy doktorskiej magister Marty Polkowskiej wykonanej pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Małgorzaty Kozłowskiej-Wojciechowskiej

Praca doktorska Pani magister Marty Polkowskiej pt: „*Efficacy and safety of targeted therapies and immunotherapy in advanced melanoma. A dissertation in the form of a commentary to the original papers*” wykonana została na Wydziale Farmaceutycznym z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Ma ona formę spójnego tematycznie zbioru trzech artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych w latach 2016-2018. Wszystkie trzy prace, dwie oryginalne i jedna pogładowa, znalazły się w czasopismach o zasięgu międzynarodowym, posiadających IF o wartościach: 3,282; 2,679 oraz 2,82. Daje to łączną punktację IF= 8,781.

Oprócz wyżej wymienionych pozycji doktorantka jest współautorem jednej publikacji naukowej z IF, dwóch publikacji w czasopiśmie internetowym, dwóch publikacji książkowych, w tym jednej wydanej na uczelni. Wykaz przedstawionych przez doktorantkę publikacji zamyka się dorobkiem o łącznym wskaźniku oddziaływania równym 10,709. Uzupełniają go cztery abstrakty, trzy o zasięgu krajowym i jeden o zasięgu europejskim (wyróżniony) oraz trzy wystąpienia na konferencjach w Polsce.

Część opisowa pracy, poprzedzająca kopie artykułów liczy 19 stron wraz z bibliografią i zgodnie z zasadami zawiera wstęp, cel pracy, hipotezy badawcze oraz wnioski. Opis materiałów, metod oraz wyniki zostały zaprezentowane osobno w krótkich opisach każdego z artykułów odpowiednio na 4, 2 i 3 stronach. Streszczenia w języku polskim i angielskim stanowią również integralne części opracowania. Piśmiennictwo obejmuje 52 pozycje.

We wstępie autorka w interesujący i zwarty sposób opisuje czerniaka skóry wraz z podstawowymi danymi epidemiologicznymi, czynnikami ryzyka, rokowaniem, metodami leczenia ze szczególnym uwzględnieniem farmakoterapii.

Tę ostatnią doktorantka analizuje nieco szerzej więcej miejsca poświęcając terapiom ukierunkowanym molekularnie oraz immunoterapii stosowanym w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry. Leki te, zarówno przeciwciała monoklonalne anty-CTLA4, jak i inhibitory kinaz stanowią istotny postęp terapeutyczny w leczeniu tego, do niedawna praktycznie nieuleczalnego, nowotworu.

Pod względem merytorycznym ten fragment pracy doktorskiej należy ocenić pozytywnie, zawiera on najbardziej istotne informacje.

Cel pracy został wybrany prawidłowo i właściwie sformułowany, wpisuje się w światowy trend analizy danych pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (*Real World Evidence*).

Część zawierająca hipotezy została sformułowana jasno i przejrzysto, choć częściowo zawiera opis źródeł danych do analizy, będący częścią metodyki badań. Z zadowoleniem należy przyjąć wykorzystanie danych płatnika obejmujących raportowanie programów lekowych. Z drugiej strony należy mieć w świadomości ograniczenia związane z wykorzystaniem systemów stworzonych do raportowania realizowanych świadczeń dla celów rozliczeniowych (SMPT). W tym kontekście trudno uniknąć heterogeniczności porównywanych subpopulacji leczonych trzema analizowanymi lekami. Mało wiadomo o stanie klinicznym i stosowanych schematach leczenia przed wejściem do programów lekowych/ terapeutycznych (są one jedynie ramowo określone w opisie programu). Różne są liczebności grup, pozostałe czynniki ryzyka, choroby współistniejące, inne terapie. Poważne zastrzeżenia może budzić kompletność danych, mniej w zakresie efektywności (OS, PFS), bardziej działań niepożądanych i bezpieczeństwa.

W tym kontekście oraz w ocenie całej rozprawy wątpliwość budzi możliwość udowodnienia (lub obalenia) hipotezy trzeciej i czwartej. Czy rzeczywiście restrykcje terapeutyczne wpisane w programy lekowe zarejestrowanych przez EMA wskazań nie wpływają na wyniki leczenia? Co stanowiło tu grupę kontrolną, porównawczą?

Czy rzeczywiście dane pochodzące z SMPT pozwalają na ocenę prognostyczną przeżycia w czerniaku (oprócz dość oczywistych, trzech wymienionych)?

Autorka w części opisowej nie zdecydowała się na przeprowadzenie dyskusji. Można ją znaleźć w opisach załączonych artykułów. Zamiast tego jest podsumowanie pełniące podobną rolę. Tu autorka nie ustrzegła się braku dokładności np. pisząc o immunoterapii, która, jak pisze autorka, może łączyć się z lepszymi rezultatami leczenia dla pacjentów po „jakimś” (jakim?!) czasie. Głębsza dyskusja metodologiczna biorąca pod uwagę podobne podejścia mogłaby np. wskazać jeszcze inne źródła heterogeniczności np. schematy leczenia uwzględniające poprzednie terapie, inne czynniki rokownicze.

Z drugiej strony jednak podnieść należy fakt publikacji w czasopismach posiadających wskaźnik oddziaływania i wysoką punktację Ministerstwa Nauki. Nie każdy kandydat ubiegający się o stopień doktora może poszczycić się takim dorobkiem, szczególnie, że wiele opracowań z dziedziny szeroko rozumianej oceny technologii medycznych (choć nie „czystych” danych klinicznych, jak jest w tym przypadku) ma bardzo lokalny charakter. Nie dotyczy to danych medycznych, które mają bardziej uniwersalny, transferowalny charakter, choć częściowo zależny od organizacji systemu.

Otrzymane w pracach wyniki potwierdzają biegłość autorki w zakresie posługiwania się wybraną metodyką i upoważniają do przedstawienia wniosków, są one oryginalne i uzupełniające bieżący stan wiedzy.

Układ tak opisu jak i załączonych prac jest prawidłowy, kolejność poszczególnych części właściwa, tezy kompletne, tematy zostały omówione w sposób wyczerpujący.

Pod względem formalnym opracowanie nie budzi zastrzeżeń.

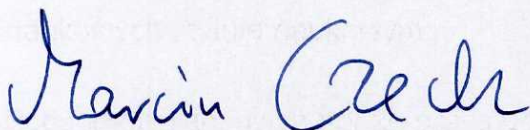
Opisowa część pracy napisana jest językiem jasnym i czytelnym.

Podsumowując, uważam, że praca doktorska Pani magister Marty Polkowskiej niesie dużą wartość poznawczą. Potknięcia i wady podniesione w tej recenzji nie zmniejszają wartości pracy, wiele z nich jest pochodną ograniczeń związanych z jakością i charakterem danych użytych w analizach.

Stawiam wniosek i proszę Wysoką Radę Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie kandydatki do dalszych etapów przewodu doktorskiego, ponieważ moim zdaniem omawiana praca doktorska spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy o stopniach naukowych i tytule naukowym.

Z uwagi na uwzględnienie aktualnych, rzadko wykorzystywanych danych pochodzących z praktyki klinicznej, dorobek publikacyjny doktorantki, nie częsty w dysertacjach doktorskich w dziedzinie nauk farmaceutycznych, pomimo przedstawionych powyżej uwag krytycznych, wnoszę również o wyróżnienie rozprawy, jeżeli jest to możliwe w świetle regulaminu wyróżnień obowiązującego w Państwie Radzie Wydziału.

Łączę wyrazy najwyższego szacunku,



Dr hab. Marcin Czech, prof. PW, prof. IMiD

Szkoła Biznesu Politechniki Warszawskiej
Instytut Matki i Dziecka

27.12.2018r.