



WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY

CENTRALNY SZPITAL KLINICZNY MON

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

Klinika Dermatologiczna

Warszawa. 17.06.2022

Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza Pawła Rogali

Praca doktorska w formie monotematycznego cyklu publikacji zawiera wstęp, hipotezę badawczą, cele pracy, listę publikacji wchodzących w skład cyklu, listę aktywności naukowych tj. publikacji pełnotekstowych i doniesień zjazdowych powiązanych z cyklem prac, streszczenia i wnioski z prac wchodzących w skład rozprawy doktorskiej oraz podsumowanie. Materiał zawiera również kopie artykułów stanowiących podstawę cyklu oraz oświadczenia współautorów dotyczące ich wkładu w przygotowanie prac. Treść dokumentacji jest zgodna z wymogami formalnymi zawartymi w Ustawie o Stopniach i Tytułach naukowych (spełnienia wymagania z Art. 186 ust. 1 pkt 1–3) i przygotowana jest bardzo starannie.

Ocena zestawu publikacji przedłożone jako osiągnięcie naukowe:

Jako podstawę rozprawy doktorskiej lek. Paweł Rogala zgłosił cykl powiązanych tematycznie czterech publikacji (artykułów) opublikowanych w latach 2016-2022. Rozprawa doktorska, której podstawą są wyżej wymienione artykuły naukowe, stanowiące osiągnięcie naukowe została zatytułowana „Nowe czynniki sytuacji kliniczne w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych”.

W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1. Cybulska-Stopa B, **Rogala P**, Czarnecka AM, Ługowska I, Teterycz P, Galus Ł, Rajczykowski M, Dawidowska A, Piejko K, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P. Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - Real world evidence. *Adv Med Sci.* 2020 Sep;65(2):316-323. doi: 10.1016/j.advms.2020.05.005.
2. **Rogala P**, Czarnecka AM, Cybulska-Stopa B, Ostaszewski K, Piejko K, Ziętek M, Dziura R, Rutkowska E, Galus Ł, Kempa-Kamińska N, Calik J, Sałek-Zań A, Zemelka T, Bal W, Kamycka A, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P. Long-Term Outcomes of Targeted Therapy after First-Line Immunotherapy in BRAF-Mutated Advanced Cutaneous Melanoma Patients-Real-World Evidence. *J Clin Med.* 2022 Apr 17;11(8):2239. doi: 10.3390/jcm11082239.
3. **Rogala P**, Czarnecka AM, Cybulska-Stopa B, Ostaszewski K, Piejko K, Ziętek M, Dziura R, Rutkowska E, Galus Ł, Kempa-Kamińska N, Seredyńska J, Bal W, Kozak K, Surus-Hyla A, Kubiawski T, Kamińska-Winciorek G, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P. Long Term Results and Prognostic Biomarkers for Anti-PD1 Immunotherapy Used after BRAFi/MEKi Combination in Advanced Cutaneous Melanoma Patients. *Cancers (Basel).* 2022 Apr 24;14(9):2123. doi: 10.3390/cancers14092123.
4. **Rogala P**, Stępnik J, Świtaj T, Kalinka-Warzocho E, Kozak K, Kośeła-Paterczyk H, Rutkowski P. The activity of pembrolizumab in therapy of pretreated metastatic melanomas — two centres' experience. *Oncol Clin Pract* 2016;12(5):161-166. DOI: 10.5603/OCP.2016.0008

Łączna wartość publikacji oceniona wg współczynnika IF według listy Journal Citation Reports (JCR) wynosi 14,169 (480 pkt *MNiSW*). W trzech z czterech prac Doktorant jest pierwszym autorem. Celem przedstawionego cyklu prac jest ocena skuteczności leczenia sekwencyjnego zaawansowanego czerniaka w praktyce klinicznej, w sytuacjach nie opisanych przez badania kliniczne. Realizując cel pracy lek. Paweł Rogala wykonał analizę skuteczności terapii ukierunkowanej na cele molekularne BRAFi/MEKi stosowanej w drugiej linii po niepowodzeniu terapii anti-PD-1 u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka *BRAF*-dodatniego oraz próbę scharakteryzowania chorych na czerniaka, którzy odnoszą korzyści z danej ww. sekwencji leczenia. Dodatkowo przeprowadził analizę skuteczności immunoterapii anti-PD-1 jako terapii drugiej linii u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka *BRAF*-dodatniego po niepowodzeniu terapii ukierunkowanej molekularnie BRAFi/MEKi, jak również próbę scharakteryzowania chorych na czerniaka, którzy odnoszą korzyści z ww. sekwencji leczenia. Lek. Paweł Rogala wykonał również analizę

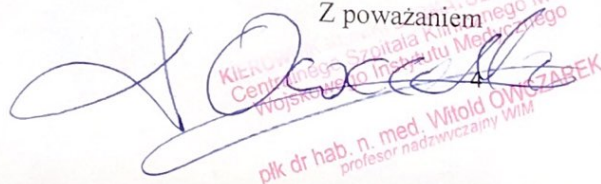
skuteczności leczenia anty-CTLA-4 (ipilimumabem) po terapii anty-PD-1 oraz skuteczności leczenia anty-PD-1 jako kolejnej linii u chorych z zaawansowanym czerniakiem. Doktorant zaznacza, że uzasadnieniem dla podjęcia badań była hipoteza badawcza wskazująca na zależność pomiędzy skutecznością długoterminową terapii a sekwencją stosowanych leków. Lek. Paweł Rogala wskazuje, że optymalna sekwencja leczenia nie została jeszcze w pełni zdefiniowana, chociaż w niektórych przypadkach kombinowana immunoterapia może być preferowanym wyborem. Wysoka toksyczność takiego rozwiązania powoduje jednak, że w praktyce klinicznej nie można zastosować takiego leczenia u wszystkich chorych. Istotną zatem jest ocena skuteczności, jak i walidacja wyników badań klinicznych w warunkach codziennej praktyki klinicznej. Próba scharakteryzowania chorych na czerniaka, którzy odnoszą korzyści z poszczególnych sekwencji leczenia podnosi wartość poznawczą pracy lek. Pawła Rogali. Wybór przez doktoranta tematu pracy uważam zatem za szczególnie trafny i zgodny z moimi oczekiwaniami. Rozprawa ta ma również istotny wymiar praktyczny. Świadczy to, w mojej opinii, o umiejętności Doktoranta planowania badań naukowych. Rozprawa powstała w oparciu o artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, które zawierają oryginalne opracowania danych z elektronicznej dokumentacji dorosłych chorych, którzy rozpoczęli leczenie systemowe z powodu zaawansowanego lub uogólnionego czerniaka między 1 grudnia 2015 roku a 31 grudnia 2020 roku, z obserwacją prowadzoną do 31 stycznia 2022 roku. W trakcie przeprowadzonych badań lek Paweł Rogala wykazał, że zastosowanie terapii BRAFi/MEKi w drugiej linii może przedłużyć życie chorych nawet po niepowodzeniu terapii anty-PD-1 i pojawieniu się przerzutów. Uzyskane wyniki, potwierdzające skuteczność wszystkich kombinacji BRAFi/MEKi w drugiej linii mają charakter nowatorski, ponieważ takie dane nie były wcześniej opisywane w literaturze. Analizując skuteczność immunoterapii anty-PD-1 jako terapii drugiej linii u chorych w stadium rozsiewu lek. Paweł Rogala nie wykazał istotnych różnic w ORR, PFS i OS pomiędzy grupami chorych leczonych niwolumabem i pembrolizumabem. Wykazane dane również nie były wcześniej opisywane w literaturze. Doktorant potwierdził także, że czynnikami negatywnie wpływającymi na czas przeżycia całkowitego jest obecność przerzutów w OUN i w wątrobie, wysoka aktywność LDH oraz zły stan sprawności chorych. Oceniając skuteczność leczenia anty-CTLA-4 (ipilimumabem) po terapii anty-PD-1 lek. Paweł Rogala stwierdził, że w tym przypadku takiej sekwencji ipilimumab jest najskuteczniejszy u chorych z prawidłową aktywnością LDH lub mniejszą liczbą przerzutów. Doktorant wskazuje także, na możliwość zastosowania takiego rozwiązania u chorych z mutacją *BRAF*. W trakcie badań własnych lek. Paweł Rogala nie wykazał wzrostu toksyczności ipilimumabu w takiej sekwencji. Doktorant potwierdził również



skuteczności leczenia anty-PD-1 jako kolejnej linii u chorych z czerniakiem w trakcie rozsiewu w praktyce klinicznej. W podsumowaniu cyklu publikacji lek. Paweł Rogala przedstawił analizę wyników badań własnych jak i uzasadnienie przedstawionych w publikacjach wniosków. Na podkreślenie zasługuje fakt, że w badaniach lek. Pawła Rogali brali udział także pacjenci wykluczani lub niedostatecznie reprezentowani w badaniach klinicznych. Podnosi to istotnie wartość pracy. Przedstawione dane pozwalają na rzetelną ocenę skuteczności zarówno wszystkich kombinacji BRAFi/MEKi oraz immunoterapii w drugiej linii leczenia w codziennej praktyce klinicznej. Różnice w otrzymanych w badaniu wynikach w stosunku do danych z badań klinicznych mogą wynikać z zaawansowania choroby na co w podsumowaniu wskazuje Doktorant. Lek Paweł Rogala stwierdza, że wybór pierwszej linii leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka determinuje jego losy, jednak uzyskane w trakcie badań dane wskazują, że korzyści z zastosowania drugiej linii leczenia można uzyskać chorzy nawet przy postępie choroby. Badania przeprowadzone i opublikowane w cyklu prac pozwalają w pełni na przedstawienie ww. wniosków. W podsumowaniu należy podkreślić, że wyniki pracy stanowią istotny wkład w uzupełnienie wiedzy dotyczącej skuteczności terapii sekwencyjnej, jak i czynników wpływających na przeżycie pacjentów chorych na czerniaka o różnym stopniu zaawansowania. Zaznaczyć należy również, że cykl prac ma charakter nowatorski, ponieważ niektóre dane uzyskane z rejestrów przez lek. Pawła Rogalę nie były wcześniej publikowane. Przedstawione przez Doktoranta wyniki mogą zostać wykorzystane w planowaniu terapii u chorych, co ma bezpośredni wpływ na aktualną praktykę kliniczną. Podnosi to znacznie wartość ocenianej rozprawy. Chciałbym także podkreślić ilość pracy wykonanej przez doktoranta w trakcie zbierania i opracowywania danych, jaki i przygotowywaniu materiału do publikacji. Zakres całego cyklu prac oraz dorobek naukowy doktoranta jest w mojej ocenie wystarczający dla uzyskania stopnia doktora nauk medycznych. Wnoszę więc do Wysokiej Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. Marii Skłodowskiej – Curie Państwowego Instytutu Badawczego o dopuszczenie lek. Pawła Rogali do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Jednocześnie ze względu na jakość przeprowadzonych badań oraz w mojej ocenie istotny wkład otrzymanych wyników do poszerzenia wiedzy medycznej dotyczącej terapii chorych na czerniaki, która będzie mieć znaczenie w praktyce klinicznej, a której odzwierciedleniem jest przyjęcie do publikacji wyników przeprowadzonych badań w czasopiśmie z Listy Filadelfijskiej, składam wniosek o wyróżnienie rozprawy.

WOJSKOWY INSTYTUT MEDYCZNY
CSK MON - Kliniki, Oddziały, Zakłady - 01
Klinika Dermatologiczna
Kod cz. VII - 058 Kod cz. VIII - 4200
04-141 Warszawa 44, ul. Szaserów 12
Regon 015294487, NIP 113-23-93-22
tel. 261 816 241, fax 261 817 187
Kod identyfikacyjny 0000000191P
07-R-R-00855-07-08

Z poważaniem

Klinika Dermatologiczna
Centrum Szpitala Klinicznego MON
Wojskowego Instytutu Medycznego
plk dr hab. n. med. Witold OWCZAREK
profesor nadzwyczajny WiM