

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc
Klinika Chirurgii Onkologicznej UM w Łodzi
ul. Paderewskiego 4
93-509 Łódź

Ocena rozprawy doktorskiej w formie monotematycznego cyklu publikacji

lek. Pawła Rogali

„Nowe sytuacje kliniczne w leczeniu chorych
na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych”

W ostatnich latach obserwujemy olbrzymi postęp w leczeniu chorych na czerniaka. Istotne zmiany dotyczą algorytmów leczenia chirurgicznego i leczenia ogólnoustrojowego. W leczeniu ogólnoustrojowym chorych na czerniaki zmiany polegają na przejściu od nieefektywnej chemioterapii do zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie. Do leczenia chorych na czerniaka w stadium choroby uogólnionej zarejestrowano nowe terapie: 1) immunoterapię inhibitorami punktów kontrolnych – ipilimumabem (anty-CTLA-4) oraz niwolumabem, pembrolizumabem (przeciwciała anty PD1) oraz 2) terapię ukierunkowaną molekularnie – inhibitory kinaz BRAF i MEK – dabrafenib z trametynibem, wemurafenib z kobimetynibem oraz enkorafenib z binimetynibem. Optymalna sekwencja stosowania powyższych terapii pozostaje wciąż przedmiotem badań. Obecne wytyczne i zalecenia nie precyzują odpowiedniej sekwencji leczenia chorych na zaawansowane czerniaki skóry i błon śluzowych.

Wybór tematu rozprawy doktorskiej uważam za trafny i uzasadniony.

Przedstawiona mi zgodnie z uchwałą Rady Naukowej Narodowego Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego rozprawa w formie monotematycznego cyklu publikacji autorstwa lek. Pawła Rogali pt.: „Nowe sytuacje kliniczne w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych” celem oceny jako rozprawa na stopień doktora nauk medycznych, została wydana w Warszawie w 2022 roku. Rozprawa doktorska powstała w oparciu o cztery tematycznie powiązane artykuły opublikowane w recenzowanych czasopismach, których łączny **impact factor** wyniósł **14,169, MEiN 480pkt.** W trzech publikacjach lek. Paweł Rogala jest pierwszym autorem. Praca, poza artykułami wchodzącymi w skład cyklu, zawiera listę aktywności naukowych powiązanych z cyklem prac – 16 publikacji pełnotekstowych i 17 doniesień zjazdowych.

W skład cyklu wchodzi następujące publikacje:

1.

“Efficacy of ipilimumab after anti-PD-1 therapy in sequential treatment of metastatic melanoma patients - Real world evidence.”

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.
Advances in Medical Sciences, 2020 vol.65:316-323.

2.

Long-Term Outcomes of Targeted Therapy after First-Line Immunotherapy in BRAF-Mutated Advanced Cutaneous Melanoma Patients-Real-World Evidence.

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, Zemełka T, Bal W, Kamycka A, Świtaj T, Kamińska-Winciorek G, Suwiński R, Mackiewicz J, Rutkowski P.
Journal of Clinical Medicine, 2022 vol.11(8):1-12.

3.

Long term results and prognostic biomarkers for anti-PD1 immunotherapy used after BRAFi/MEKi combination in advanced cutaneous melanoma patients.

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.
Cancers, 2022 vol.14(9):1-16.

4.

The activity of pembrolizumab in therapy of pretreated metastatic melanomas — two centres' experience.

Rogala P., Stępiak J., Świtaj T., Kalinka-Warzocha E., Kozak K., Kosela-Paterczyk H., Rutkowski P.
Oncology in Clinical Practice, 2016 vol. 12(5):161-166.

Powyższy cykl publikacji pozwala na wgląd w czas wolny od progresji (PFS), czas przeżycia całkowitego (OS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) u chorych z zaawansowanym czerniakiem, którzy nie zakwalifikowali się do badań klinicznych. Oceniani są chorzy leczeni sekwencyjnie niwolumabem i pembrolizumabem oraz kombinacjami dabrafenibu z trametynibem, wemurafenibu z kobimetynibem i enkorafenibu z binimetynibem lub ipilimumabem.

Niewiele analiz opisuje długoterminowe przeżycie chorych na czerniaka z mutacją BRAF oraz skuteczność terapii drugiej lub trzeciej linii, rzadko prowadzone są badania drugiej linii leczenia chorych na czerniaka – dlatego przedstawiona analiza chorych, którzy ukończyli

leczenie sekwencyjne, pomoże w identyfikacji chorych mogących odnieść korzyść z dostępnej terapii sekwencyjnej BRAFi/MEKi – anty-PD1 lub anty-PD1 – BRAFi/MEKi.

W pracy postawiono hipotezę badawczą, że długoterminowa skuteczność leczenia zaawansowanego lub uogólnionego czerniaka jest zależna od sekwencji zastosowanych leków.

Celem pracy jest ocena leczenia sekwencyjnego chorych na zaawansowanego czerniaka w sytuacjach nie opisanych przez badania kliniczne. Cele szczegółowe obejmują: 1) analizę skuteczności terapii ukierunkowanej molekularnie BRAFi/MEKi w drugiej linii po niepowodzeniu terapii anty-PD1 u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka BRAF + i scharakteryzowanie chorych na czerniaka, którzy odnoszą korzyści z powyższej sekwencji leczenia; 2) analizę skuteczności immunoterapii anty-PD1 w drugiej linii u chorych na nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka BRAF + po niepowodzeniu terapii ukierunkowanej molekularnie BRAFi/MEKi i scharakteryzowanie chorych na czerniaka, którzy odnoszą korzyści z powyższej sekwencji leczenia; 3) analiza skuteczności leczenia anty-CTLA-4 (ipilimumabem) po terapii anty-PD-1; 4) analiza skuteczności leczenia anty-PD1 jako kolejnej linii leczenia u chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Autor dla potrzeb tego obserwacyjnego badania analizował dane z dokumentacji dorosłych chorych na zaawansowanego uogólnionego czerniaka, którzy rozpoczęli leczenie systemowe od 1.12.2015 do 31.12.2020, z obserwacją prowadzoną do 31.01.2022. Do badania zostali włączeni chorzy z centrów onkologicznych w Polsce, którzy otrzymywali w pierwszej linii immunoterapię anty-PD-19 (niwolumab lub pembrolizumab), a w drugiej przynajmniej jeden cykl BRAFi/MEKi oraz chorych otrzymujących w pierwszej linii BRAFi/MEKi a następnie immunoterapię anty-PD-1. Do oceny skuteczności pembrolizumabu oceniano chorych leczonych w ramach programu rozszerzonego dostępu w Centrum Onkologii w Warszawie i Ośrodku Onkologicznym w Łodzi od marca 2015 roku do lipca 2016 roku; głównym kryterium było rozpoznanie zaawansowanego lub uogólnionego czerniaka z progresją po leczeniu ipilimumabem.

W ocenie skuteczności terapii BRAFi/MEKi w drugiej linii leczenia chorych na czerniaka w stadium rozsiewu: do badania włączono 42 kobiety i 55 mężczyzn o średniej wieku 62 lat; u 51% chorych leczeniem w pierwszej linii był niwolumab, u pozostałych pembrolizumab; mediana OS od rozpoczęcia leczenia pierwszego rzutu wyniosła 19,9 miesiąca i 12,8 miesiąca od rozpoczęcia leczenia BRAFi/MEKi; mediana PFS dla immunoterapii wyniosła 3 miesiące i 7,5 miesiąca dla leczenia BRAFi/MEKi; nie stwierdzono różnic w ORR między grupami leczenia z różnymi kombinacjami BRAFi/MEKi, medianą PFS dla BRAFi/MEKi oraz medianą OS dla różnych kombinacji BRAFi/MEKi; czynnikiem korelującym z OS po leczeniu

drugiej linii w analizie jednoczynnikowej i wieloczynnikowej był stan sprawności wg skali ECOG.

W ocenie skuteczności immunoterapii anty-PD-1 w drugiej linii leczenia chorych na czerniaka w stadium rozsiewu: do badania włączono 106 kobiet i 101 mężczyzn o średniej wieku 57 lat; w pierwszej linii leczenia u 68% chorych stosowano dabrafenib z trametynibem; mediana OS w pierwszej linii leczenia wyniosła 18,7 miesiąca i 6 miesięcy od rozpoczęcia immunoterapii; nie odnotowano różnic w ORR i medianie PFS pomiędzy grupami chorych leczonymi niwolumabem i pembrolizumabem (3 miesiące vs 2,7miesiąca); OS dla niwolumabu wyniósł 6,6 miesiąca a dla pembrolizumabu 5 miesięcy; obecność przerzutów do wątroby gorsza sprawność wg ECOG i wysoka aktywność LDH w surowicy korelowały z PFS w drugiej linii immunoterapii; obecność przerzutów do mózgowia i aktywność LDH korelowały z medianą OS ; obecność przerzutów do wątroby na początku drugiej linii leczenia immunoterapią negatywnie korelowała z OS; największą korzyść kliniczną z immunoterapii stosowanej w drugiej linii leczenia i najdłuższy OS odnotowano u chorych a LDH poniżej górnej granicy normy i bez przerzutów do wątroby lub mózgu na początku leczenia.

W ocenie skuteczności terapii ipilimumabem w drugiej linii leczenia chorych na czerniaka w stadium rozsiewu: do badania włączono 116 chorych leczonych w pierwszej linii immunoterapią anty-PD-1 (niwolumabem lub pembrolizumabem) a w drugiej linii ipilimumabem; mediana PFS dla chorych leczonych ipilimumabem wyniosła 2,8 miesiąca, OS wyniósł 5,1 miesiąca od rozpoczęcia leczenia w drugiej linii; odpowiedź całkowitą odnotowano u 2% , częściową u 6% a stabilizację choroby u 34% leczonych; prawidłowa aktywność LDH była związana z dłuższą medianą OSi PFS, liczba lokalizacji przerzutów do 2 oraz obecność mutacji BRAF korelowały z dłuższym OS.

W ocenie skuteczności immunoterapii anty-PD-1 w dalszych liniach leczenia chorych na czerniaka w stadium rozsiewu: do badania włączono 54 chorych leczonych pembrolizumabem w drugiej i dalszej linii leczenia; każdy chory leczony był ipilimumab w pierwszej lub drugiej linii leczenia; korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem odniosło 50% chorych (1 całkowita, 7 częściowych remisji i 19 stabilizacji choroby); nie zanotowano różnic w OS dla chorych z mutacją BRAF i bez mutacji; gorsze przeżycia odnotowano u chorych z podwyższoną wyjściowo aktywnością LDH, mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca, szacowany odsetek PFS wyniósł 40%.

Doktorant na podstawie analizy wnioskuje: 1) Terapia BRAFi/MEKi jest skuteczna w drugiej linii leczenia chorych na czerniaka w stadium rozsiewu; chorzy w stanie sprawności ECOG 0 i 1 osiągają znaczące korzyści względem OS i PFS dzięki sekwencyjnemu leczeniu; badanie po raz pierwszy pokazuje skuteczność wszystkich dostępnych kombinacji BRAFi/MEKi w leczeniu drugiej linii. 2) Leczenie w drugiej linii immunoterapią anty-PD-1 (po zakończeniu

leczenia BRAFi/MEKi) wydłuża OS u wybranych chorych na zaawansowanego lub uogólnionego czerniaka z mutacją BRAF, po raz pierwszy nie wykazano różnic w ORR, PSF i OS między grupami leczonymi niwolumabem i pembrolizumabem w drugiej linii. 3) leczenie ipilimumabem po leczeniu anty-PD-1 jest najskuteczniejsze u chorych z prawidłową aktywnością LDH i lokalizacją przerzutów do 2 miejsc, jest skuteczne u chorych na czerniaka z mutacją BRAF; nie ma wzrostu toksyczności w przypadku zastosowania ipilimumabu po terapii anty-PD-1 w porównaniu do danych z badania rejestracyjnego. 4) „Badanie potwierdza aktywność i bezpieczeństwo stosowania pembrolizumabu u chorych leczonych poza badaniami klinicznymi z powodu przerzutowego czerniaka. 50% chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii odniosło korzyść kliniczną z leczenia pembrolizumabem, a u około 30% z nich była ona długotrwała”

W podsumowaniu Autor stwierdza, że „leczenie sekwencyjne jest preferowaną opcją terapeutyczną u chorych na zaawansowanego i przerzutowego czerniaka. Najdłuższe przeżycie całkowite mogą uzyskać chorzy o wyjściowej niskiej aktywności LDH i bez przerzutów do mózgowia...”, „w opisanych badaniach po raz pierwszy opisana została skuteczność wszystkich kombinacji BRAFi/MEK i jako terapii drugiej linii.”

Doktorant stwierdza, że wyniki przedstawionego cyklu prac „wskazują na użyteczność obu sekwencji terapeutycznych immunoterapii oraz blokady szlaku kinazy B-Raf w rutynowej praktyce klinicznej oraz potwierdzają korzyść kliniczną z obu strategii terapeutycznych”

Przedstawioną do recenzji rozprawę doktorską w formie cyklu publikacji autorstwa lek. Pawła Rogali pt.: „Nowe sytuacje kliniczne w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych” **oceniam bardzo wysoko.**

Z obowiązku recenzenta muszę wskazać drobne nieścisłości jakie wkradły się w tekst rozprawy:

1. Autor używa w tekście rozprawy określenia „leczenie czerniaka”- sądzę, że prawidłowe stwierdzenie brzmi - leczenie chorych na czerniaka.
 2. W pracy, nie zamieszczono oświadczeń wszystkich współautorów, które określają indywidualny wkład pracy w powstanie publikacji wchodzących w skład cyklu.
- Muszę podkreślić że poczynione przeze mnie uwagi nie umniejszają mojej **pozytywnej ocenie** recenzowanej rozprawy.

Stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny praca doktorska w formie cyklu publikacji pt.: „Nowe sytuacje kliniczne w leczeniu chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych” odpowiada ustawowym wymogom stawianym rozprawie na stopień doktora nauk medycznych i niniejszym przedkładam Wysokiej Radzie Naukowej Narodowego Instytutu

Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie – Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie
wniosek o dopuszczenie lek. Pawła Rogali do dalszych etapów obrony rozprawy doktorskiej.
Biorąc pod uwagę wysoki poziom merytoryczny, wagę przedstawionego tematu oraz
obszerność przedstawianego w rozprawie materiału i dogłębnosc jego analizy, wnioskuję o jej
wyróżnienie.

Łódź 14.09.2022

dr hab. n. med. prof. uczelni Dariusz Nejc

