

ОТЗЫВ

официального оппонента - доктора медицинских наук, доцента, ведущего научного сотрудника научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Филатовой Ларисы Валентиновны на диссертационную работу Федоровой Людмилы Валерьевны на тему: «Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови

Актуальность темы диссертационного исследования

Классическая лимфома Ходжкина – высококурабельное заболевание. Применение современной терапии первой линии высокоэффективно. Тем не менее, у 20–30% пациентов с лимфомой Ходжкина возникают рецидивы или первично-рефрактерное течение. Терапия рецидивов и рефрактерной классической лимфомы Ходжкина, несмотря на появление новых препаратов, таких как брентуксимаб ведотин и PD-1 ингибиторы, остается нерешенной клинической задачей онкогематологии. Высокая эффективность отмечена у ингибиторов иммунных контрольных точек, активирующих противоопухолевый иммунитет (ниволумаб, пембролизумаб), у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Кроме того, высокая терапевтическая эффективность ингибиторов иммунных контрольных точек у высоко предлеченных пациентов подтверждает отсутствие перекрестной резистентности с цитостатическими препаратами. В последнее время на основании проведенных клинических исследований

расширяются возможности применения ингибиторов иммунных контрольных точек в терапии лимфомы Ходжкина. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек значительно улучшает прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Однако, на сегодняшний день отсутствуют клинические рекомендации по оптимизации терапии ингибиторами иммунных контрольных точек, алгоритмам ведения пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина с рациональным применением ингибиторов иммунных контрольных точек, в том числе, повторным и применением в комбинациях с другими препаратами. Представляет большой научный и клинический интерес изучение эффективности и переносимости ингибиторов иммунных контрольных точек при применении низких (нестандартных) доз, при повторном назначении в монотерапии или комбинациях с другими препаратами, определение оптимальной продолжительности иммунотерапии. Современные методы терапии с высокой эффективностью и низкой токсичностью особенно актуальны для пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. В связи этим, изучение эффективности и безопасности различных модифицированных режимов с применением ниволумаба и разработка алгоритма применения этих режимов у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина для улучшения прогноза определяет актуальность диссертационного исследования Федоровой Л.В.

Научная новизна результатов диссертационного исследования

Впервые в проспективном исследовании Федоровой Л.В. продемонстрирована эффективность и безопасность иммунотерапии ниволумабом в сниженной дозе (40 мг) и сопоставимость результатов иммунотерапии ниволумабом в сниженной и стандартной (3 мг/кг) дозе у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина.

В диссертационном исследовании выявлено прямое влияние полного ответа на продолжительность ответа после отмены ниволумаба.

В диссертации представлены новые данные об эффективности и переносимости повторного применения ниволумаба в монотерапии или комбинациях с другими препаратами (бендамустином, винбластином, гемцитабином, брентуксимабом ведотином) при отсутствии эффекта монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций

Степень достоверности полученных результатов подтверждается достаточным клиническим материалом и длительным периодом наблюдения. В исследование включены данные о 166 пациентах с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Медиана наблюдения за пациентами составила 52 мес. В диссертационном исследовании использованы актуальные методы клинико-лабораторных исследований, диагностики, оценки безопасности проводимой терапии, адекватные современные методы информационного и статистического анализа. Все задачи исследования решены. Приведенные клинические данные получены соискателем лично, что не вызывает сомнений, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Выводы, научные положения, практические рекомендации полностью отражают полученные результаты исследования, соответствуют цели и поставленным задачам.

Значимость для науки и практики результатов диссертационного исследования

Полученные результаты диссертационного исследования, несомненно, имеют большое научно-практическое значение для онкогематологии. В диссертационном исследовании Федоровой Л.В. представлены новые данные по оптимизации и алгоритму применения различных режимов терапии с

использованием ниволумаба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина в условиях реальной клинической практики.

Уникальны данные о сопоставимости эффективности иммунотерапии ниволумабом в сниженной (40 мг) и стандартной (3 мг/кг) дозе у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина. Также эффективность ниволумаба в сниженной дозе (40 мг) подтверждена анализом насыщения PD-1 рецепторов на CD3+ клетках периферической крови. В предложенном алгоритме ниволумаб в сниженной дозе рекомендуется в качестве первого этапа иммунотерапии у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Все последующие этапы алгоритма обоснованы полученными результатами исследования. Предложены различные стратегии ведения пациентов с применением ниволумаба. Определено время обсуждения прекращения терапии ниволумабом. Полный ответ ассоциируется с продолжительностью ответа после отмены ниволумаба. Представлены новые данные о возможности повторного применения ниволумаба в монотерапии или комбинациях с другими препаратами (бендамустином, винбластином, гемцитабином, брентуксимабом ведотином) при отсутствии эффекта монотерапии ингибиторами иммунных контрольных точек. Соискателем предложены эффективные стратегии с применением ниволумаба ведения тяжелой категории пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Предложенные стратегии позволяют преодолевать химиорезистентность. Введение в обычную клиническую практику алгоритма применения различных режимов терапии с использованием ниволумаба позволит улучшить прогноз у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов
диссертационного исследования**

Полученные результаты диссертационного исследования, выводы, практические рекомендации достоверны, научно обоснованы и могут использоваться в дальнейшей научно-исследовательской работе специализированных федеральных центров, практической работе гематологических и онкологических отделений, в учебном процессе на кафедрах гематологии и онкологии в медицинских ВУЗах, учреждениях последипломного медицинского образования.

Оценка содержания, степень завершенности и качество оформления диссертационного исследования

Диссертационное исследование написано в традиционном стиле, состоит из введения, обзора литературы, характеристики исследуемого клинического материала, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы разработки темы, списка сокращений, списка литературы из 34 отечественных и 173 иностранных источников. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 19 рисунков.

Во введении представлены актуальность, степень разработанности темы исследования, цель, задачи, научная новизна, научно-практическая ценность, методология и методы исследования, основные положения, степень достоверности и аprobация результатов, внедрение результатов. Для достижения поставленной цели, соискателем определены 4 задачи, решение которых отражено в результатах собственных исследований.

В первой главе, содержащей обзор литературы, представлены стандартные подходы к терапии классической лимфомы Ходжкина, особенно подробно отражены современные возможности иммунотерапии рецидивов и рефрактерных форм лимфомы Ходжкина, включая биологические предпосылки эффективности современной иммунотерапии, данные клинических исследований, подтверждающие актуальность выбранной темы исследования, особенности оценки ответа терапии ингибиторами иммунных

контрольных точек, решенные и нерешенные вопросы иммунотерапии классической лимфомы Ходжкина.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» подробно представлены клиническая характеристика включенных в исследование пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина, дизайн исследования с учетом поставленных задач, разделение пациентов с различными режимами терапии с применением ниволумаба, различные режимы терапии, методы оценки эффективности и безопасности терапии, используемые методы статистической обработки результатов исследования.

В разделе результаты собственных исследований подробно и последовательно представлены результаты достижения цели и решения поставленных задач.

В третьей главе в проспективном исследовании продемонстрирована эффективность и безопасность иммунотерапии ниволумабом в сниженной (40 мг) дозе у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина. Медиана наблюдения составила 44 мес. Также эффективность ниволумаба в дозе 40 мг подтверждена анализом насыщения PD-1 рецепторов на CD3+ клетках периферической крови. Важно отметить, что при сравнении эффективности иммунотерапии ниволумабом в сниженной (40 мг) и стандартной (3 мг/кг) дозе получены сопоставимые результаты.

В четвертой главе проанализировано влияние основных клинических факторов на продолжительность ответа после отмены ниволумаба в полном ответе. Выявлено прямое влияние полного ответа на продолжительность ответа после отмены ниволумаба. Также в этой главе продемонстрирована эффективность и безопасность повторного применения ниволумаба в монотерапии.

В пятой главе представлены новые данные о возможности повторного применения ниволумаба комбинациях с другими препаратами (бендамустином, винбластином, гемцитабином, брентуксимабом ведотином) при отсутствии эффекта монотерапии ниволумабом.

В заключении соискатель обобщает полученные результаты, сравнивает с данными других исследований, подводит итог проделанной работе. В конце предлагает алгоритм применения различных режимов терапии с использованием ниволумаба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина.

Представленные **выводы** и **практические рекомендации** соответствуют цели и задачам и отражают основные результаты диссертационного исследования.

Отдельно представлены основные перспективы разработки данной темы по оптимизации терапии ингибиторами иммунных контрольных точек у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами лимфомы Ходжкина. Выделенные перспективные направления также подтверждают важное научное значение диссертационного исследования Федоровой Л.В. для онкогематологии.

Содержание автореферата полностью соответствует основным положениям диссертационного исследования. Оформление автореферата соответствует действующим требованиям.

Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 2 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 5 – в зарубежных научных журналах.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к изложению и содержанию диссертационного исследования Федоровой Людмилы Валерьевны нет.

Вопросы для дискуссии:

1. Влияет продолжительность полного ответа (в алгоритме – сохраняется ПО) на принятие решения о прекращении терапии ниволумабом?
2. Какая ниволумаба доза предпочтительна при повторном применении в комбинациях с другими препаратами? Какая ниволумаба доза чаще использовалась при повторном применении в комбинациях с другими препаратами в Вашем исследовании?
3. С учетом полученных результатов применение ниволумаба в стандартных дозах сохраняет свою актуальность? Если да, в каких случаях?
4. Какие комбинированные режимы с ниволумабом наиболее перспективны?

Заключение

Диссертационное исследование Федоровой Людмилы Валерьевны «Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови, является самостоятельной, завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача по оптимизации различных модифицированных режимов с применением ниволумаба у пациентов с рецидивами и рефрактерными формами классической лимфомы Ходжкина для улучшения прогноза.

По своей актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, объему выполненных исследований, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны полностью соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 (в редакции №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №1168 от 01.10.2018, №1539 от 11.09.2021), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой

степени кандидата наук, а автор, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Ведущий научный сотрудник
научного отдела инновационных
методов терапевтической онкологии
и реабилитации
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
д.м.н., доцент



Филатова Л.В.

Подпись Филатовой Ларисы Валентиновны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России,
д.м.н.



Иванцов А.О.

«14» апреля 2023г.



Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

e-mail: oncl@rion.spb.ru; <https://www.niioncologii.ru>

тел. (812) 439-95-55, факс (812) 596-89-47