МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ГЕМАТОЛОГИИ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России)
Новый Зыковский проезд, дом 4, Москва, 125167
тел.: (495) 612-21-23, факс: (495) 612-42-52
E-mail: director@blood.ru
ОКПО 01897529, ОГРН 1027739419014
ИНН 7714061756, КПП 771401001

УТВЕРЖДАЮ
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
доктор медицинских наук
Паровичникова Елена Николаевна

«10» апреля 2023 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Федоровой Людмилы Валерьевны на тему: «Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. Гематология и переливание крови.

Актуальность темы. Повышение эффективности терапии пациентов с рефрактерным и рецидивирующим течением классической лимфомы Ходжкина остается важной задачей, требующей дальнейшего изучения. Принимая во внимания результаты, которые были достигнуты в лечении этой группы больных после появления иммунотерапии PD-1 ингибиторами, решение вопросов оптимизации терапии ингибиторами иммунных контрольных точек является важным направлением для реальной клинической практики и улучшения прогноза пациентов. В рамках диссертационной работы были изучены такие вопросы, как возможность использования низких доз ниволумаба в лечении рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, возможность прекращения иммунотерапии, а также ее возобновления в случае рецидива заболевания. Кроме того, была проведена оценка

эффективности комбинированной терапии, включающей ниволумаб и химио- или таргетные агенты в терапии пациентов, не достигших оптимального ответа на монотерапию PD-1 ингибиторами. Полученные результаты обладают практической и научной ценностью и могут быть внедрены в рутинную практику.

Работа выполнена на большом клиническом материале: проведен анализ 166 пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомой Ходжкина. Размер выборки достаточен для формулировки достоверных и обоснованных выводов.

Научная новизна основных выводов и результатов диссертационной работы состоит в том, что впервые у больных с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина в проспективном исследовании продемонстрированы эффективность и безопасность терапии ниволумабом в фиксированной дозе 40 мг, сопоставимые со стандартной терапевтической дозой 3 мг/кг. Были подтверждены данные о возможности достижения длительной ремиссии заболевания у пациентов после прекращения терапии ниволумабом в полном ответе, а также впервые изучены клинические прогностические факторы, влияющие на длительность ремиссии. Была показана эффективность и описан профиль токсичности повторной монотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина, ранее достигших ответа на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек. Впервые проанализированы результаты комбинированной терапии с использованием ниволумаба и химио- или таргетных препаратов после неудачи монотерапии PD-1 ингибиторами.

Ценность для науки и практики выводов и рекомендаций, вытекающих из диссертационного исследования, заключается в определении эффективности и безопасности терапии ниволумабом в дозе 40 мг у пациентов с рефрактерной и рецидивирующей классической лимфомы Ходжкина, возможности прекращения терапии ниволумабом при достижении полного ответа, эффективности и безопасности повторной терапии PD-1 ингибиторами у пациентов, ранее демонстрировавших ответ на терапию ингибиторами иммунных контрольных точек, а также комбинированной терапии ниволумабом с химиопрепаратами или

брентуксимабом ведотином после неэффективности монотерапии PD-1 ингибиторами.

Достоверность научных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается большим объемом выборки пациентов в проспективном и ретроспективном анализе. В процессе работы использованы адекватные методы статистической обработки. Полученные выводы обоснованы и вытекают из поставленных задач.

Структура и содержание диссертации. Диссертация четко структурирована, состоит из введения, 5 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа изложена на 122 страницах машинописного текста, содержит 12 таблиц и 19 рисунков. Библиографический список включает 34 источника на русском языке и 173 на иностранных языках.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Выводы и практические рекомендации возражений не вызывают, они логично вытекают из содержания работы. Личный вклад соискателя в разработку научной проблемы несомненен. Автореферат Федоровой Л.В. полностью соответствует содержанию диссертации.

Вышеизложенное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Федоровой Людмилы Валерьевны «Эффективность модифицированных режимов иммунотерапии у пациентов с рефрактерной классической лимфомой Ходжкина с помощью PD-1 ингибитора ниволумаба», выполненная при научном руководстве доктора медицинских наук, доцента, Кулагина А.Д., является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая проблема оптимизации иммунотерапии PD-1 ингибиторами у пациентов с рефрактерной лимфомой Ходжкина, что имеет важное значение для гематологии.

Диссертация соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ N 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями и дополнениями) в редакции от 11

сентября 2021 года, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а сама автор, Федорова Людмила Валерьевна, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.28. - гематология и переливание крови.

Отзыв о научно-практической ценности диссертационной работы обсуждён и одобрен на заседании Проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 3 от «10» апреля 2023 года.

Заведующий отделением химиотерапии лимфатических опухолей с блоком трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток с дневным стационаром, кандидат медицинских наук
Яна Константиновна Мангасарова

Подпись к.м.н. Мангасаровой Яны Константиновны, заверяю,
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
кандидат медицинских наук, У.Л. Джулакян

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской федерации
125167, Москва, Новый Зыковский проезд, дом 4
Тел +7 (495) 616-13-31
E-mail: director@blood.ru