

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, заведующего научным отделом - 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 Семиглазовой Татьяны Юрьевны на диссертационную работу Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы исследования

Актуальность научно-квалификационного исследования Орловой Кристины Вячеславовны на тему «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» не вызывает сомнения, так как меланома кожи входит в пятерку онкологической заболеваемости среди мужчин (пятое место) и среди женщин (шестое место). Классификация Всемирной организации здравоохранения выделила 9 основных молекулярных путей развития меланомы, учитывающие влияние ультрафиолетового излучения и молекулярно-генетические особенности. Крайне важным для выбора лекарственной терапии является определение мутации в гене *BRAF* и других. Однако распространенность и определение ключевых предикторов ответа и факторов прогноза при меланоме отличается в зависимости от страны. Актуальным является оценка распространенности различных мутаций среди пациентов с меланомой в РФ. Несмотря на достижение последних десятилетий в таргетной и иммунотерапии, у части пациентов развивается прогрессирование заболевания при проведении таргетной терапии преимущественно за счет приобретенной резистентности, при проведении иммунотерапии – первичной нечувствительности. Отдельным аспектом работы является важность фармакоэкономической оценки и анализа выбора последовательности с учетом отечественных иммуноонкологических препаратов, применительно к российскому здравоохранению. Пролголимаб - моноклональное антитело, специфически

связывающее рецептор программируемой клеточной смерти PD-1 и блокирующее его взаимодействие с лигандами PD-L1 и PD-L2, был зарегистрирован в Российской Федерации в 2020 году, когда и было инициировано в рамках диссертационной работы проспективное исследование. Кроме того, важным аспектом работы было изучение эффективности и переносимости нового оригинального российского иммунотерапевтического препарата пролголимаб на большей популяции пациентов в рутинной практике. Потенциальные маркеры прогноза течения заболевания, одним из которых может стать цоДНК, изучается в данной работе в рамках пилотного исследования. Все выше изложенное определило цель настоящего исследования, которая заключается в повышении эффективности лечения больных метастатической меланомой за счет индивидуализации лечебных подходов.

Научная новизна

Диссертационная работа Орловой К.В. комплексно решает проблему выбора лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи с оценкой частоты встречаемости различных молекулярно-генетических подтипов меланомы, ключевых факторов прогноза, систематического обзор и сетевого метаанализа исследований первой линии терапии метастатической меланомы с мутацией в гене BRAF, оценкой эффективности и фармакоэкономики режимов противоопухолевой терапии в рутинной практике.

Проведен анализ эффективности и безопасности анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаба по данным российского многоцентрового проспективного исследования. Выполнен анализ эффективности таргетной терапии и в целом оценка лечебных подходов на основании результатов многоцентрового исследования рутинной практики для пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* на территории Российской Федерации.

Проведена валидация тест-системы для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой, проведено исследование

лечебных подходов и доступности лекарственной терапии при меланоме в реальной клинической практике.

Степень обоснованности и достоверности научных положений и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Полученные в диссертационном исследовании данные репрезентативны, так как основаны на результатах обследования и лечения 1083 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой, получавших лекарственное противоопухолевое лечение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других учреждениях страны в период с 2018 по 2022 годы. В соответствии с задачами в исследование вошли 382 пациента из многоцентрового ретроспективного исследования «ADMIRE» оценки эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной практике, а также 693 пациента из проспективного многоцентрового исследования «FORA» эффективности и переносимости иммунотерапии анти-PD1 (пролголимаб) в рутинной практике. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов (15 пациентов из исследования «ADMIRE» и 8 пациентов были включены дополнительно) с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Работа выполнена на высоком методическом уровне, в соответствии с принятыми стандартами проведения клинических исследований и молекулярно-биологических исследований, полученные автором новые данные согласуются с имеющимися в литературе данными о различной эффективности таргетной и иммунотерапии в подгруппах пациентов с различными молекулярно-генетическими особенностями и факторами риска неблагоприятного прогноза.

В рамках исследования применены современные инструменты статистического анализа. Проведение диссертационного исследования одобрено ученым и независимым локальным комитетом по этике научных исследований.

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Направление исследований: пункт 2 – «Исследования на молекулярном,

клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; пункт 5 – «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»; пункт 10 – «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации, обусловлена проведением исследований и анализа в строгом соответствии с принципами научной работы. Выбор методов исследования соответствует поставленным задачам, логично и обоснованно распределение пациентов по группам исследования. Полученные выводы соответствуют поставленным задачам, написаны корректно и доказательно, представляют научный и практический интерес.

Полученные результаты внедрены в клиническую и лабораторную практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, в образовательную деятельность кафедры последипломного образования департамента профессионального образования, а также в клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России.

По материалам диссертационной работы опубликовано 18 научных статей, из которых 10 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. В данных публикациях представлены фактические материалы, отражающие основные положения работы. Материалы диссертации представлены и обсуждены на ведущих российских и на международных научных конференциях.

Научно-практическая значимость работы

Научно-практическая значимость заключается в решении наиболее актуальных и важных проблем при планировании лекарственного лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Полученные в ходе

исследования результаты и разработанные конкретные практические рекомендации позволяют индивидуализировать терапию, использовать наиболее современные методы молекулярно-генетических исследований, позволяющих определять подтипы мутаций. Следует особо отметить целесообразность проведения систематического обзора и сетевого метаанализа исследований у пациентов именно с мутацией в гене *BRAF*, а также фармакоэкономического исследования.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно выполнены все этапы научно-квалификационного исследования на соискание ученой степени доктора медицинских наук: подробно изучена мировая и отечественная литература по теме научной работы; разработана необходимая документация; проведены исследования рутинной клинической практики по оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии (таргетной и иммунотерапии) в Российской Федерации; выполнен набор пациентов (лечение и консультации), анализ и проверка базы данных, набор пациентов и образцов в пилотное исследование по оценке роли цоДНК; разработаны и валидированы опросники; осуществлена работа с медицинской документацией, создана общая база данных, выполнен статистический анализ результатов исследований, их интерпретации и формулировка выводов; написаны статьи по теме диссертационной работы.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Орловой К.В. написана в традиционном стиле хорошим русским языком, изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав (обзор литературы, описание материалов и методов, описание полученных результатов в 4 главах и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка литературы, включающего 320 источников. Работа иллюстрирована 73 таблицами и 76 рисунками.

Работа написана хорошим литературным языком, собственные результаты исследования хорошо иллюстрированы. Введение содержит исчерпывающее обоснование актуальности исследования, проведена оценка степени разработанности темы, сформулированы цель и задачи работы. Изложена научная новизна, практическая значимость. Положения, выносимые на защиту, полностью раскрывают суть проделанной работы.

Во **введении** описана степень разработанности проблемы, научная новизна исследования, теоретическая и практическая значимость работы, а также поставлены цель и задачи исследования. Определена распространённость молекулярно-генетических характеристик метастатической меланомы в реальной клинической практике в РФ. Продемонстрированы важность назначения терапии в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а также очередность выбора терапии с преимуществом назначения в качестве терапии 1-ой линии – иммунотерапии. Оценены эффективность и переносимость иммунотерапии препаратом пролголимаб для лечения метастатической меланомы независимо от линии терапии и факторов прогноза, превосходство пролголимаба и ИПК BRAF+МЕК над монотерапией ИПК BRAF по данным непрямого сравнения проведенных исследований в реальной клинической практике, а также преимущество анти-PD1 (пролголимаба) по сравнению с ИПК BRAF+МЕК в качестве терапии первой линии. Подтверждена важность выявления неблагоприятных прогностических факторов как при назначении таргетной терапии, так и при назначении иммунотерапии: уровня ЛДГ, статуса по шкале ECOG, локализации метастазов и количества органов с метастазами, показаны возможности и значимость определения цоДНК у пациентов с метастатической меланомой как до, так и на фоне терапии для определения прогноза течения болезни. По результатам работы сформирован алгоритм назначения терапии пациентам с метастатической меланомой в зависимости от статуса мутации в гене BRAF и наличия неблагоприятных прогностических факторов.

В обзоре литературы (глава 1) автор представляет современное состояние изучаемой проблемы и основных направлений исследований в этой области, что

позволило сформулировать цели и задачи исследования, выполнить сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований. В главе на 85 страницах подробно представлена статистика заболеваемости меланомой в мире и в Российской Федерации, дана характеристика молекулярных подтипов меланомы. Также подробно описаны клинические и морфологические факторы прогноза у пациентов с метастатической меланомой, описана лекарственная терапия первой и последующих линий при метастатической и/или неоперабельной меланоме по данным клинических рекомендаций в различных странах, в том числе в РФ, и прогностические факторы, ассоциированные с успешностью терапии. Проведена оценка роли циркулирующей опухолевой ДНК для оценки распространенности болезни и эффективности проводимой терапии при меланоме, а также клинической и фармакологической эффективности современной лекарственной терапии.

В главе 2 «Материалы и методы» на 3 страницах кратко изложены материалы и методы исследования. В диссертационное исследование включены сведения о 1083 пациентах с метастатической меланомой, которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других онкологических учреждениях РФ в период с 2018 по 2022 гг. Оценка и сравнение эффективности 1-ой линии лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене BRAF путем выполнения сетевого метаанализа была проведена на основании данных рандомизированных клинических исследований. Доказательная база для ОВ включала 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 14 опций терапии с данными по 3004 событиям для 5019 пациентов, для ВБП - 10 РКИ и 13 опций терапии с данными по 2831 событиям ВБП для 4130 пациентов.

Для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.4.1, для оцифровки кривых выживаемости для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v. 12.1. В соответствии с задачами была проведена оценка эффективности и переносимости режимов лекарственной терапии в рутинной клинической практике в РФ в рамках исследований: ADMIRE – в многоцентровое ретроспективное исследование оценки эффективности и переносимости таргетной

терапии в рутинной практике в РФ включено 382 пациента; FORA – в проспективное многоцентровое исследование оценки эффективности и переносимости иммунотерапии оригинальным российским препаратом пролголимаб в рутинной практике в РФ включено 693 пациента. Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были ВБП и ОВ, а также объективный ответ.

Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов (15 пациентов из исследования ADMIRE и 8 пациентов были включены дополнительно) с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Для проведения клинико-экономического анализа применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF V600 использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность». Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет. В исследовании использовалась комплексная модель Маркова и дерева решений.

В главе 3 «Метастатическая меланома: клинические и молекулярно-биологические особенности» на 14 страницах представлена оценка распространенности мутаций в генах *BRAF* (и ее подтипов), *C-KIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1 в популяции пациентов в Российской Федерации на основании проведенных исследований. Важно отметить, что тестирование на мутационный статус гена *BRAF* в рутинной практике не проводится у 11,2% пациентов, а указание локализации мутации неизвестно у 19,8%, что требует изменения клинической и лабораторной практики, назначения тестирования всем пациентам с метастатической меланомой и внедрения тестов, позволяющих различать мутации V600 между собой.

В главе 4 «Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой на основании результатов рандомизированных исследований» на 12 страницах представлен сетевой мета-анализ сравнения эффективности различных видов терапии метастатической меланомы у пациентов

с мутацией в гене BRAF, включая все доступные опции из клинических рекомендаций: таргетная терапия, иммунотерапия и химиотерапии. По результатам метаанализа РКИ показатели 5-летней ОВ при применении в 1-ой линии лечения пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене BRAF были наилучшими при комбинированной иммунотерапии (ипилимуаб с ниволумабом) и составили 57%.

В главе 5 «Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации» на 95 страницах представлены основные данные клинических исследований с оценкой эффективности и переносимости различных вариантов лекарственной терапии (таргетной терапии ИПК BRAF и MEK, иммунотерапии антиPD1 ингибитора пролголимаб) у пациентов с метастатической меланомой.

Проведено сравнение эффективности таргетной терапии и анти-PD1 иммунотерапии 1-ой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* на основании популяции пациентов из проведенных выше исследований. Наилучшие показатели выживаемости при применении таргетной терапии (ИПК BRAF+/- ИПК MEK) в рутинной клинической практике достигнуты при подтипе BRAF V600E vs с др. V600 мутациями – 24-мес. ОВ 43% (34,7-51,0) vs с 36,8% (15,7 – 58,3), соответственно (ОР 0,57 (0,34-0,94), $p < 0,05$); при использовании в первой линии (24-мес. ВБП – 18,6% в 1-ой линии и 7,6% в 3 и более линии (ОР 1,59 (1,18 – 2,15), $p < 0,05$), 24-мес. ОВ в 1-ой линии – 50,2% (40,8 – 58,9) и 32,7% (18,8 – 47,2) в 3 и более линии (ОР 1,58 (1,08 – 2,32, $p < 0,05$)), значимых различий между 1-ой и 2-ой линиями не получено (ОР 1,33 (0,91 – 1,94).

Повторное назначение таргетной терапии после ранее зарегистрированного прогрессирования заболевания на ИПК BRAF+/- ИПК MEK приводит к медиане ВБП 5.0 мес. (95% ДИ, 2.5-7.0) и медиане ОВ 13.2 мес. (95% ДИ, 10.5-НД).

Подробно описаны результаты оценки прогностических факторов, ассоциированных с выживаемостью без прогрессирования и общей выживаемостью при использовании различных режимов лекарственной терапии, разработан алгоритм выбора лекарственной терапии на основании факторов

прогноза и мутации в гене *BRAF*. Выявлены следующие факторы негативного прогноза при проведении таргетной терапии ИПК BRAF+МЕК в отношении ОБ: мужской пол (ОР 1,54; $p < 0,05$), уровень ЛДГ > 2 ВГН (ОР 2,73; $p < 0,05$), поражении более 1 органа метастазами (ОР 1,23; $p < 0,05$). При проведении иммунотерапии шанс достижения объективного ответа ниже при проведении 3-ей линии и последующих по сравнению с 1-ой (ОШ 1,24; $p < 0,05$).

Проведена оценка применимости тест-системы для качественного и количественного определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии. Конкордантность с опухолевым материалом составила 87,5%.

В главе 6 «Анализ медицинской помощи пациентам с метастатической меланомой» на 17 страницах описаны возможности достижения преимуществ лечения и сокращения расходов за счет выполнения оптимальной последовательности лечения на основании проведения клинико-экономического анализа последовательностей терапии и оценки доступности современной лекарственной терапии в России. В отсутствие доступа к комбинированной иммунотерапии с включением анти-CTLA4 антител эффективным подходом у пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* признано применение монотерапии анти-PD1 в 1-ой линии и при прогрессировании назначение комбинированной таргетной терапии.

Представленный в главах собственных исследований материал изложен четко и в логической последовательности согласно поставленным задачам. Прделанная работа выполнена на высоком теоретическом и методическом уровне, текст хорошо структурирован, объем результатов является достаточным для формулирования и обоснования представленных выводов.

В главе «Обсуждение» на 10 страницах автор детально сопоставляет полученные результаты с данными других исследователей, уделяет особое внимание описанию возможностей практического применения результатов данного исследования. Выполненная работа в целом значимо дополнила общую картину выбора последовательности назначения иммунотерапии и таргетных

препаратов в лечении пациентов с метастатической меланомой в зависимости от мутации в гене BRAF.

Завершается работа заключением, выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют полученным результатам. В целом, автором получены очень интересные и перспективные данные, открывающие возможности совершенствования онкологической помощи пациентам с метастатической меланомой, решив актуальную научную проблему совершенствования лекарственной терапии метастатической меланомы.

Автореферат составлен в соответствии с существующими требованиями и полностью отражает содержание диссертации.

Немногочисленные замечания в основном относятся к оформлению работы и списку литературы. **Замечаний принципиального характера к работе нет.**

Заключение

Диссертационная работа Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной проблемы совершенствования лекарственной терапии метастатической меланомы. Работа выполнена с использованием современных методов на высоком научном уровне, а ее результаты представляют ценность как для науки, так и для практического здравоохранения.

По своей актуальности, новизне и научно-практической значимости диссертация Орловой Кристины Вячеславовны «Метастатическая меланома кожи: совершенствование лекарственной терапии на основании биологических особенностей опухоли» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора

наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Даю согласие на сбор, обработку, хранение и передачу персональных данных в диссертационный совет 21.1.032.01, созданный на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук

(3.1.6. Онкология, лучевая терапия, 1.5.4 Биохимия),

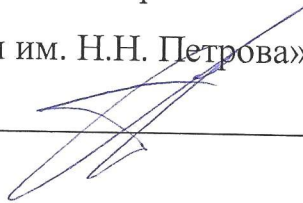
профессор, заведующий научным отделом –

ведущий научный сотрудник научного

отдела инновационных методов терапевтической онкологии

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России



Семиглазова Татьяна Юрьевна

20.05.2025г.

Подпись профессора, доктора медицинских наук Семиглазовой Татьяны Юрьевны «заверяю»

Ученый секретарь

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова»

Минздрава России

доктор медицинских наук



Иванцов Александр Олегович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68, Тел. +7(812)43-99-555, center.petrova@niioncologii.ru, www.niioncologii.ru