

POSUDEK OPONENTA HABILITAČNÍ PRÁCE

Masarykova univerzita

Uchazeč

Habilitační práce

Oponent

**Pracoviště opONENTA,
institute**

MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D.

Chronická myeloidní leukemie: od dlouhodobé léčby k jejímu úplnému vysazení

Prof. MUDr. Tomáš Papajík, CSc.

Hemato-onkologická klinika FNOL a LF UP v Olomouci

Spectabilis, vážený pane děkane,

Honorabilis, vážený pane předsedo habilitační komise,

k oponentuře mi byla předložena habilitační práce odborné asistentky Interní hematologické a onkologické kliniky LF MU a FN Brno MUDr. Daniely Žáčkové, Ph.D. nazvaná „Chronická myeloidní leukemie: od dlouhodobé léčby k jejímu úplnému vysazení“.

Předložený spis o 296 stranách představuje úctyhodný komentovaný soubor 15 prací na zmíněnou problematiku, které kolegyně Žáčková publikovala v renomovaných mezinárodních periodících s IF (impact factor) dle Journal Citation Report, a to jako hlavní / korespondující autor nebo jako významný člen autorského kolektivu. Součástí díla jsou také 2 práce v českých odborných časopisech, 3 kapitoly v knihách a 3 další odborné materiály. Zde je nutné zdůraznit, že celková publikační aktivita uchazečky k danému tématu je ještě obsáhlejší a celkově čítá 62 článků, z nichž 34 je zahrnutých ve Web of Science (WOS) Core Collection se souhrnným IF dnes již přesahujícím 100 a celkovým počtem citací přes 200 (bez autocitací). U 15 publikací figuruje uchazečka jako první či korespondenční autor. Celkem 10 kapitol publikovala aspirantka v recenzovaných knihách či učebnicích a rovněž je autorkou monografie určené nejen pro pacienty s CML a jejich blízké.

Vlastní habilitační práce je členěna do 7 kapitol, které jsou standardně doplněny seznamem použité literatury se 114 citacemi, seznamem zkratk a seznamem obrázků, tabulek a příloh. Jádrem habilitační práce jsou pak 4 tematické okruhy, resp. cíle, které odrážejí hlavní oblasti léčby pacientů s chronickou myeloidní leukémií (CML). Prvním cílem bylo vytvořit detailní a kvalitní databázi pacientů s CML léčených TKI v podmínkách každodenní praxe. Dalším pak systematicky analyzovat data z této databáze a výsledky z praxe porovnat s

výsledky z klinických studií. V třetím cíli se uchazečka pokusila odhalit mechanismy, které vedou k rezistenci na léčbu TKI či jejich nesnášenlivosti ve snaze o následné účinné léčebné ovlivnění. Posledním cílem pak bylo edukací a osvětou zaměřenou na pacienty a jejich blízké posílit jejich informovanost a také adhezenci coby významného faktoru účinnosti léčby.

V úvodní kapitole celého spisu uchazečka fundovaně a detailně popisuje podstatu onemocnění, jeho diagnostiku, a především vývoj léčebného konceptu, založeném na poznání patogeneze choroby. Autorka popisuje revoluční obrat v léčbě CML pomocí inhibitorů tyrozinkinázy BCR-ABL (TKI) a zároveň kriticky diskutuje a vznáší řadu otázek, které s léčbou toho typu nově vyvstávají a souvisí. Kapitola s doloženými přílohami svědčí o detailním přehledu vyplývajícím z dlouhodobého zájmu odb. as. MUDr. Daniely Žáčkové, Ph.D. o podstatu, diagnostiku, klinický průběh a léčbu této choroby.

V rámci prvního cíle uchazečka popisuje vznik databáze pacientů s CML nazvané INFINITY, kterou sama pomáhala vytvořit v rámci svého doktorského studia v roce 2007. V roce 2008 byla databáze začleněna do Evropského CML registru pod záštitou Evropské leukemické sítě (The European LeukemiaNet, ELN) a v roce 2019 spojením s registrem CAMELIA dosáhla celorepublikového působení. Databáze unikátně mapuje období stanovení diagnózy onemocnění, zvolenou léčbu, sledování její účinnosti a snášenlivosti a přehled o aktuálním stavu pacienta a jeho léčebné odpovědi. K 1. 8. 2020 obsahovala databáze INFINITY více než 39 530 formulářů s údaji o celkem 1905 zařazených pacientech. Databáze INFINITY se za roky své existence etablovala mezi nejvýznamnější evropské a světové registry shromažďující údaje o pacientech s CML. Její analytické výstupy byly nejen publikovány a citovány v renomovaných časopisech, ale díky inovativním parametrům analýz přežití významnou měrou přispěly k optimalizaci statistického hodnocení výsledků dosahovaných léčbou TKI u pacientů s CML, což dokladují i následně uvedené přílohy.

Druhá oblast práce systematicky analyzuje data z této databáze a výsledky z praxe porovnává s výsledky z klinických studií. Uchazečka se zaměřila na hodnocení účinnosti a snášenlivosti léčby imatinibem v první linii v každodenní klinické praxi, zavedení nových způsobů statistického hodnocení výsledků léčby TKI u pacientů s CML a roli dasatinibu ve druhé linii po selhání a/nebo intoleranci imatinibu. Výsledky analýz účinnosti a bezpečnosti TKI u pacientů s CML léčených v podmínkách každodenní klinické praxe v rámci kvalitní centralizované péče podpořené vysoce senzitivními a standardizovanými metodami molekulárního monitoringu a s pomocí detailního a pečlivě vedeného sběru dat významně

přispěly jednak ke stavu vědění na tomto poli a dále přinesly nový pohled na zavedené způsoby statistického hodnocení výsledků léčby. Odhadované 4leté pravděpodobnosti přežití byly následující: OS 91,5 %, TFS 88,4 % a PFS 78,1 %. To dokládá velmi dobrou účinnost a toleranci imatinibu v první linii i u pacientů léčených mimo rámec klinických studií v centrech specializované hematologické péče v ČR. Pravděpodobnost setrvání na imatinibu bez událostí selhání terapie definovaných dle platných doporučení, či bez ukončení léčby pro intoleranci ve 4 letech, vyjádřená parametrem event-free survival (EFS), však byla jen 60,7 %. Nově definovaný parametr, tzv. alternative treatment-free survival (ATFS), vyjadřující setrvání na dané terapii nehledě na výskyt události selhání, jehož 4letý odhad v hodnoceném souboru byl 67,6 %, reflektuje pozici daného léku v každodenní klinické praxi realističtěji než tradiční analýzy přežití. Mezinárodní dopad uvedených výsledků pak dokladuje jak citační ohlas vybraných příspěvků, tak uznání nově navržených parametrů „time-to-event“ analýz odbornou komunitou a jejich začlenění do oficiálních mezinárodních doporučení pro statistické analýzy u CML. Uchazečka dále potvrdila, že dosažení kompletní cytogenetické remise během terapie TKI je zásadním prognostickým ukazatelem pacienta nehledě na jeho úvodní prognostickou stratifikaci. Poslední uvedená analýza této části práce pak vyhodnotila dobrou účinnost a bezpečnost dasatinibu ve druhé linii u pacientů léčených převážně mimo rámec klinických studií, kdy 2letá pravděpodobnost přežití bez události byly v chronické fázi CML následující: OS 92 %, TFS 95 %, PFS 89 %, ATFS 68 %, FFS 63 % a TFFS 61 %. Analogické hodnoty pro pacienty v akcelerované a blastické fázi byly 39 %, 53 %, 40 %, 28 %, 19 % a 19 %.

Tématem třetí části práce byl výzkum mechanismů rezistence k TKI a jejich intolerance. Uchazečka rozebírá hlavní příčiny a mechanismy rezistence k TKI (BCR-ABL závislé a na BCR-ABL nezávislé) a konstatuje, že rezistence na TKI je multifaktoriální proces, kdy se i přes pokročilé znalosti o řadě mechanismů jejího vzniku v současné době asi v 50 % případů nepodaří příčinu odhalit. K tomuto tématu opět dokládá řadu prací, na kterých se podílela a také výsledky výzkumného projektu podpořeného Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky (AZV ČR), nazvaného „Identifikace nových možností léčby chronické myeloidní leukemie pomocí systematické analýzy BCR-ABL interaktomu“, jehož výsledky publikované ve vysoce kvalitních mezinárodních periodických významně přispěly k porozumění struktury a dynamiky BCR-ABL interaktomu a důležitých aspektů pro vývoj cílené léčby s ambicí úplné eradikace leukemie. Uchazečka se spolu se svými kolegy dále zabývala příčinami intolerance TKI a dále velmi detailně poruchami metabolismu glukózy a lipidů při léčbě nilotinibem, což je doloženo řadou kvalitních prací na toto téma. Tým, jehož členkou uchazečka

byla, mimo jiné prioritně odhalil mechanismus poruchy glukózové tolerance při léčbě nilotinibem, což má ve světle jeho podílu na vzniku latentního metabolického syndromu a zvýšení rizika vzniku cévních NÚ velký význam s implikacemi jak pro volbu příslušného TKI, tak pro sledování a management těchto NÚ

Již při diskuzi o rezistenci k TKI a jejich intoleranci uchazečka upozornila na zásadní význam ochoty pacienta spolupracovat (compliance, adherence k léčebnému režimu), což se ukazuje být pro účinnost léčby TKI naprosto klíčovým faktorem. Nezbytnost dostatečného přísunu informací, potřeba adekvátní psychologické podpory a kvalita vztahu mezi ošetřujícím lékařem a pacientem hrají velmi důležitou roli i v kontextu nového trendu v péči o pacienty s CML, a sice při vysazování dlouhodobé terapie TKI ve snaze docílit remisi bez nutnosti užívání léčby (treatment-free remission, TFR). Rozpoznání nesmírné důležitosti dostatečné a srozumitelné informovanosti vedlo uchazečku k systematické edukační činnosti a osvětě zaměřené jak na odbornou veřejnost, tak zejména na samotné pacienty a jejich blízké, a to nejen v rámci naší republiky, ale i na mezinárodní úrovni. To je také posledním tématem a cílem předložené habilitační práce. Odb. as. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D. od roku 2007 spolupracuje s občanským sdružením „Diagnóza CML“, který byl založen v roce 2006 a v roce 2015 se transformoval ve spolek „Diagnóza leukemie, z.s.“. Pro pacienty připravila uchazečka řadu odborných přednášek, audiovizuálních materiálů a sepsala edukační brožuru. Na mezinárodní úrovni uchazečka spolupracuje s „CML Advocates Network“, která je podporována švýcarskou nadací „Leukemia Patient Advocates Foundation“. Jedním z vrcholů spolupráce uchazečky s patientskou komunitou na mezinárodní úrovni byly dvě vyzvané přednášky na světovém summitu představitelů patientských organizací „CML Horizons 2016“ konaném ve slovinské Ljubljani. Pozvání uchazečky do Poradní rady mezinárodní osvětové kampaně „What If? What Now?“ jako jediné zástupkyně zemí bývalého východního bloku bylo odrazem jejího systematického úsilí na poli spolupráce s patientskou komunitou a jejího mezinárodního renomé. Společné úsilí členů Poradní rady vyústilo v unikátní publikaci v časopise Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia na téma vysazování dlouhodobé terapie TKI s cílem dosažení TFR, které prezentuje sdílené stanovisko odborníků z řad lékařů na straně jedné a reprezentantů patientských organizací, mnohdy samotných pacientů se zkušeností s TFR, na straně druhé.

V kapitole „Závěr“ odb. as. MUDr. Daniela Žáčková, Ph.D. jasně a výstižně shrnuje jak celý habilitační spis, tak i roky výzkumu, na kterém se významným způsobem podílela. Zároveň nastiňuje i další směry své vědecko-výzkumné a organizační aktivity, kterým je téma vysazení

TKI po předchozí dvoustupňové redukci jejich dávky ve snaze dosáhnout setrvalé TFR. Tento inovativní koncept je ověřován v nedávno otevřené unikátní akademické celonárodní studii HALF, kde je uchazečka spoluautorkou jejího konceptu, hlavní investigátorkou a národní koordinátorkou.

Habilitační práci odb. as. MUDr. Daniely Žáčkové, Ph.D., hodnotím jednoznačně kladně a s velkým respektem. Uchazečce se beze zbytku podařilo naplnit všechny vytyčené cíle, a tím přispět k vysoké úrovni a následně i další optimalizaci péče o pacienty s CML, a to v mezinárodním měřítku. Vzhledem k vysoké úrovni práce vynechám drobné připomínky a k diskuzi si dovolím položit následující otázky:

1. Jaké je současné postavení nilotinibu v iniciální léčbě pacientů s CML, a to jak ve světle jeho účinnosti, tak i nežádoucích účinků zejména spojených se vznikem či akcelerací aterosklerózy a diabetu? Jsou známy dlouhodobější výsledky původně sledovaných pacientů ze zde citovaných publikací týmu uchazečky?

2. Po vysazení TKI bude každý pacient velmi pečlivě sledován, a to samozřejmě zejména s ohledem na trvání hluboké molekulárně genetické odpovědi hodnocené pomocí vysoce senzitivních a standardizovaných PCR vyšetření. Pokud dojde ke ztrátě této odpovědi bude TKI nasazen ihned po prvním diagnostickém zjištění „relapsu“ či bude tento nález s nějakým odstupem konfirmován a teprve při potvrzení či dynamice vzestupu BCR/ABL bude léčba nasazena?

3. Bude pacientovi při „relapsu“ nasazen stejný TKI nebo bude existovat skupina definovaných pacientů, kterým bude nasazen odlišný TKI, tzn. například TKI vyšší generace?

Předložená habilitační práce MUDr. Daniely Žáčkové, Ph.D. má celkově vynikající úroveň, a to včetně formální úpravy, stejně tak i po stránce jazykové. Uchazečka prokázala hlubokou znalost řešené problematiky a výborné předpoklady pro koncepční, systematickou vědeckou a výzkumnou práci, což dokládá soubor prací, který je jádrem habilitačního spisu. Ty přinášejí celou řadu nových a významných vědeckých poznatků v oboru Onkologie. Uchazečka prokázala schopnost začlenění vlastních poznatků do rámce dosavadních znalostí v řešené problematice i harmonické propojení použitých diagnostických a léčebných postupů s reálnou klinickou praxí a potřebami jednotlivých pacientů.

Vzhledem k tomu, že předložený spis odpovídá nárokům kladeným na habilitační práci, doporučuji VR LF MU v souladu s §72 odstavcem 8 Zákona č. 111/1998 Sb., o

vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, aby předložená habilitační práce byla přijata jako podklad pro habilitační řízení a na jejím základě po splnění ostatních náležitostí řízení byla odborné asistentce MUDr. Daniele Žáčkové, Ph.D. udělena hodnost docenta v oboru Onkologie.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Jaké je současné postavení nilotinibu v iniciální léčbě pacientů s CML, a to jak ve světle jeho účinnosti, tak i nežádoucích účinků zejména spojených se vznikem či akcelerací aterosklerózy a diabetu? Jsou známy dlouhodobější výsledky původně sledovaných pacientů ze zde citovaných publikací týmu uchazečky?

2. Po vysazení TKI bude každý pacient velmi pečlivě sledován, a to samozřejmě zejména s ohledem na trvání hluboké molekulárně genetické odpovědi hodnocené pomocí vysoce senzitivních a standardizovaných PCR vyšetření. Pokud dojde ke ztrátě této odpovědi bude TKI nasazen ihned po prvním diagnostickém zjištění „relapsu“ či bude tento nález s nějakým odstupem konfirmován a teprve při potvrzení či dynamice vzestupu BCR/ABL bude léčba nasazena?

3. Bude pacientovi při „relapsu“ nasazen stejný TKI nebo bude existovat skupina definovaných pacientů, kterým bude nasazen odlišný TKI, tzn. například TKI vyšší generace?

Závěr

Habilitační práce odb. as. MUDr. Daniely Žáčkové, Ph.D. „Chronická myeloidní leukemie: od dlouhodobé léčby k jejímu úplnému vysazení“ splňuje požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru Onkologie.

V Olomouci dne 17.5.2021

podpis