

Отзыв

Официального оппонента на диссертацию Анны Альбертовны Мосикян «Оценка клинической значимости формирования антиинсулиновых антител при лечении препаратами инсулина», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет Д.208.008.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Разработка биотехнологических лекарственных препаратов, как оригинальных, так и биоподобных, является трендом современного развития фармакологии в связи с существенными возможностями получения целевых фармакологических свойств за счет широкого спектра доступных модификаций молекулы. Одним из ограничений применения биотехнологических препаратов в клинической практике является риск развития иммуногенности, что может вести к тяжелым клиническим состояниям, которые включают в себя генерализованные аллергические реакции, снижение эффективности либо повышение токсичности препарата (за счет изменения его экспозиции), а также к перекрестной реактивности с эндогенным сходным белком. Препараты инсулина по своим основным свойствам и современному способу их получения относятся к биотехнологическим препаратам, поэтому к ним применяют требования по оценке иммуногенности. Однако, в настоящее время данные о клинической значимости образования антиинсулиновых антител противоречивы, а базовый статус пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отношении концентрации антиинсулиновых антител не изучен.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Анны Альбертовны Мосикян, связанная с разработкой критериев клинической значимости формирования антиинсулиновых антител при лечении препаратами инсулина с оценкой практической значимости проведения сравнительных клинических

исследований иммуногенности инсулинов, является актуальной и имеющей важное значение для клинической практики.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автор работы проанализировал данные 444 пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отношении концентрации у них анти-ансулиновых антител и предложил референсные интервалы, в которые укладываются 95% значений.

На основании лабораторного и клинического подхода предложены критерии клинически значимого иммунного ответа. При этом показано, что частота его развития не превышает 5 %.

В исследовании установлено отсутствие корреляции между увеличением концентрации антител к инсулину с формированием нейтрализующих антител и эффективностью инсулинотерапии. Выявлено, что параметры иммуногенности биоподобных препаратов инсулинов аспарт и гларгин не отличаются от таковых у оригинальных препаратов.

С учетом полученных результатов обоснована низкая чувствительность клинических исследований для оценки иммуногенности инсулинов с необходимостью повысить значимость доклинической оценки.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов.

Данные получены от достаточного количества пациентов с сахарным диабетом 1 типа в двух проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях «КИ аспарт» (лечение инсулином аспарт) и «КИ гларгин» (лечение инсулином гларгин). Автором написаны протоколы и отчеты о проведении клинических исследований, а также проводился медицинский мониторинг получаемых данных для контроля безопасности пациентов, целостности и валидности получаемых данных. Рандомизация, строгое следование протоколу исследования, применение адекватных методов статистической обработки полученных данных позволяют считать полученные результаты дос-

товерными. В работе проведена статистическая обработка результатов в зависимости от типа данных (модель линейной регрессии, t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна-Уитни, критерий Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера, критерий МакНемара). Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов.

Полученные в работе данные говорят в пользу ограниченной чувствительности клинических исследований для определения иммуногенности и ее клинических последствий при разработке препаратов инсулина. Автор обращает внимание на чувствительность доклинических тестов, а также на ограниченную клиническую значимость оценки концентрации анти-инсулиновых антител в рамках клинических испытаний. На основе полученных данных могут быть скорректированы регуляторные подходы к разработке биоподобных препаратов инсулинов, а клинические решения о выборе препарата инсулина могут приниматься на основании их фармакокинетического и фармакодинамического профиля без учета риска иммуногенности.

Общая характеристика работы.

Диссертация изложена на 141 страницах и состоит из введения, обзора литературных источников, описания материалов и методов исследований, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы.

Литературный указатель содержит ссылки на нормативно-правовые документы и 176 публикаций (13 отечественных и 163 зарубежных).

Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками.

Во введении обоснована актуальность темы, приведены данные по основным направлениям разработки. Приведены основные положения, выноси-

мые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Представлены сведения об апробации результатов и об их публикации.

В обзоре литературы описаны проблемы разработки биотехнологических лекарственных препаратов, существующие варианты патогенеза и клинические последствия развития иммунного ответа, изученные ранее параметры иммуногенности референтных и биоподобных лекарственных препаратов инсулина, подходы к определению клинической значимости иммунного ответа при инсулинотерапии, а также актуальный статус обсуждения вопроса о необходимости проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности при разработке биоподобных препаратов инсулинов.

Глава «Материалы и методы» содержит описание методов сбора и обработки данных, описание популяции пациентов, чьи данные были включены в исследование, указаны условия определения концентрации антител к инсулину, наличия в образцах антител, нейтрализующих инсулин, определение размера выборки для выявления различий иммуногенности между препаратами инсулина.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований автора в отношении концентрации анти-инсулиновых антител и наличия нейтрализующих антител к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне применения базис-болюсной инсулинотерапии, назначенной в рутинной клинической практике. На основании полученных данных рассчитаны границы значений концентрации антител, которые встречаются у 95 % данной популяции, показано количество пациентов, у которых определяются нейтрализующие инсулин антитела и приведена оценка размера выборки, которая должна быть запланирована в сравнительном клиническом исследовании для выявления различий между инсулинами по параметрам их иммуногенности.

Глава 4 включает обоснование критериев развития клинически значимого иммунного ответа при лечении препаратами инсулина, необходимость комплексного обследования пациента для исключения иных причин неэффективности инсулинотерапии. Определена частота развития клинически значимого иммунного ответа по предложенным критериям (отсутствие снижения глики-

рованного гемоглобина, необходимость в повышении дозы инсулина для поддержания удовлетворительного гликемического контроля, а также повышение концентрации антител к инсулину или появление нейтрализующих антител), показано, что она не превышает 5 % в популяции исследования.

Глава 5 содержит результаты оценки наличия корреляции между повышением концентрации анти-инсулиновых антител и образованием нейтрализующих антител с изменением гликированного гемоглобина и дозы инсулина. Показано отсутствие таких корреляций.

В главе 6 приведены результаты рандомизированных проспективных сравнительных контролируемых исследований иммуногенности биосимиляров инсулинов гларгин и аспарт в сравнении с референтными препаратами и показано отсутствие различий биоподобных препаратов и соответствующих им оригинальных продуктов.

Глава 7 включает обсуждение полученных результатов и их оценку в контексте существующей опубликованной информации. Показано, что большинство публикаций подтверждают отсутствие корреляций между развитием иммунного ответа и эффективностью инсулинотерапии. Приведено обоснование низкой чувствительности клинических исследований для оценки иммуногенности инсулинов.

Выводы соответствуют поставленным задачам, при формулировке достаточно подробно отражают результаты исследования.

Научно-практические рекомендации обоснованы и представлены в соответствии с целью и задачами исследования, основное содержание рекомендаций отражает перспективность использования полученных данных в отношении дальнейшей разработки и внедрения в клиническую практику препаратов инсулина. Это имеет особое значение в условиях импортозамещения.

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 2 работы в рецензируемых журналах, индексируемых в SCOPUS, 4 работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 работа в научном издании, входящем в базу РИНЦ и 2 тезиса зарубежной научной конференции

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Чем обоснован выбор для исследования препаратов инсулина, включая 4 МНН базального инсулина (гларгин, детемир, деглудек, инсулин-изофан) и 4 МНН болюсного инсулина (лизпро, аспарт, глулизин, человеческий растворимый)?

2. Почему доля пациентов, у которых обнаруживаются нейтрализующие антитела к инсулину, выше среди тех, кто получал генно-инженерные инсулины человека, по сравнению с теми, кто получал аналоги инсулина человека?

3. По результатам выполненных исследований препарат инсулина гларгин зарегистрирован в Российской Федерации и Республике Казахстан, а биоподобный инсулин аспарт зарегистрирован в Российской Федерации. Каковы перспективы дальнейших исследований?

Данные вопросы не умаляют высокую научно-практическую значимость представленной диссертационной работы.

Заключение

Диссертация Мосикян Анны Альбертовны «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина» является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи, связанной с разработкой критериев клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина и оценкой практической значимости проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности инсулинов, что имеет существенное значение для фармакологии, фундаментальной и практической медицины. По актуальности темы, научной новизне, теоретической и научно-практической значимости, объему

Официальный оппонент
доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, профессор,
заведующий кафедрой клинической фармакологии
ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.Н. Бурденко»
Минздрава России


Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой удостоверяю:
Секретарь Ученого совета ФГБОУ ВО
«Воронежский государственный
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Минздрава России доктор медицинских наук Л.А. Титова

«4» марта 2021 г.



СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Москвин Анны Альбертовны «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

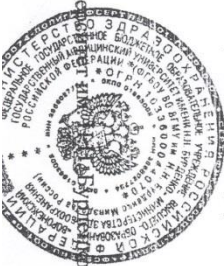
Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием цифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Батищева Галина Александровна	1959, РФ	ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии	Доктор медицинских наук, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	1. Хамбуров В.В., Батищева Г.А., Чернов Ю.Н., и соавт. Критические звенья патогенеза сахарного диабета 2 типа и современные подходы к фармакологической коррекции // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2019. – Том 18. – № 1. – С. 23-29 2. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Черенкова О.В., Елизарова И.О. Современные подходы к фармакотерапии сахарного диабета типа 2 // Справочник поликлинического врача – 2016. – № 6. – С. 33-35 3. Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Черенкова О.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола // Consilium medicum – 2016. – Том 18. – № 10. – С. 50-54

Заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, профессор, доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология) Г.А. Батищева

Подпись Д.М.Н., профессора Г.А. Батищевой заверяю

Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России С.И. Скорыгин

18.01.2021



(Signature)

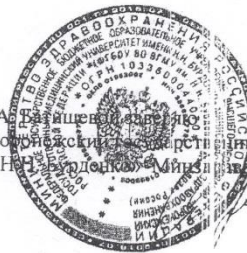
Председителю совета Д.208.008.02 на базе
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования
«Волгоградский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академику РАН, д.м.н., профессору
Петрову В.И.

Я, Батищева Галина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежского Государственного Медицинского Университета им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, согласна быть официальным оппонентом по диссертации Мосикян Анны Альбертовны «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук
(14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология)
профессор, заведующая кафедрой клинической
фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский
Государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России


Г.А. Батищева

Подпись д.м.н., профессора Г.А. Батищевой
Начальник УК ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России




С.И. Скорынин

18 01 2021-