

Отзыв

Официального оппонента на диссертацию Анны Альбертовны Мосикян «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых 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. Применение биологических лекарственных препаратов способно приводить к образованию антител к препарату, в результате чего в некоторых случаях может изменяться активность препарата, а также могут развиваться общие иммунные реакции. Препараты инсулинов являются биологическими, и при разработке этих препаратов требуется определять их иммуногенность и влияние образования антител на эффективность инсулинотерапии. В то же время, единые критерии клинически значимого иммунного ответа, границы нормальных (фоновых) значений концентрации/титра антител к инсулину у пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом в настоящее время не установлены, а клинически значимые последствия иммуногенности инсулинов практически не описаны, в связи с чем наблюдается противоречие между регуляторными требованиями и клинической значимостью проводимых исследований, в особенности при разработке биоподобных препаратов инсулина.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Анны Альбертовны Мосикян, связанная с разработкой критериев клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина и оценкой практической значимости проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности инсулинов, является актуальной и имеющей важное значение для фармакологии.

Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Предложены референсные интервалы для концентрации антител к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и критерии клинически значимого иммунного ответа, при этом частота его развития по предложенным критериям у пациентов не превышает 5 %. Установлено, что нарастание концентрации антител к инсулину или формирование нейтрализующих антител не влияет на эффективность инсулинотерапии. Выявлено, что параметры иммуногенности биоподобных препаратов инсулинов аспарт и гларгин не отличаются от таковых у оригинальных препаратов. С учетом всех полученных результатов автором делается вывод о нецелесообразности проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности в рамках программы клинической разработки биоподобных лекарственных препаратов инсулина.

Степень достоверности и обоснованности результатов и выводов. Выполнен анализ данных, полученных от достаточного количества пациентов с сахарным

диабетом 1 типа с соблюдением принципов качественной клинической практики в двух проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях. Рандомизация, строгое следование протоколу исследования и адекватная статистическая обработка полученных данных позволяют оценить полученные результаты как достоверные. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации обоснованы и логично вытекают из полученных результатов.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов.

Полученные результаты указывают на ограниченную значимость определения иммуногенности препаратов инсулина, в том числе – биоподобных препаратов инсулина, и подтверждают существующую точку зрения о большей значимости доклинических тестов с точки зрения оценки иммуногенности в связи с низкой чувствительностью клинических испытаний по этому параметру. На основе данных о низкой клинической значимости развития иммунного ответа на инсулинотерапию могут быть скорректированы регуляторные подходы к разработке биоподобных препаратов инсулинов, а клинические решения о выборе препарата инсулина могут приниматься без учета параметров иммуногенности препаратов.

Общая характеристика работы. Диссертация изложена на 141 странице 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 176 научных публикаций и нормативно-правовых документов (13 отечественных и 163 зарубежных). Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками.

Во введении обоснована актуальность выбранной темы с учетом современного статуса ее разработанности. Цель и задачи исследования четко сформулированы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Приведены сведения об апробации результатов и об их публикации. Соблюдены основные требования, предъявляемые к этому разделу диссертационной работы.

В обзоре литературы описаны проблемы разработки биотехнологических лекарственных препаратов, возможные клинические последствия развития иммунного ответа, параметры иммуногенности референтных и биоподобных лекарственных препаратов инсулина, вопросы определения клинически значимого иммунного ответа при инсулинотерапии и неудовлетворенные потребности регуляторных органов.

В главе «Материалы и методы» подробно описаны используемые в работе методы сбора необходимых клинических и лабораторных данных, приведено описание популяции, представлены сведения об одобрении плана исследования регуляторными органами и независимым этическим комитетом, приведено детальное описание процесса определения концентрации антител к инсулину методом иммуноферментного анализа, а также описание статистических методов и способов расчета необходимого размера выборки.

Глава 3 объединяет результаты собственных исследований автора по статусу пациентов с сахарным диабетом 1 типа в отношении различных параметров иммуногенности (общей концентрации анти-инсулиновых антител и наличия нейтрализующих антител к инсулину). Установлены концентрации антител к инсулину и рассчитаны референсные значения для данного параметра, определена доля пациентов с наличием нейтрализующих инсулин антител, показано отсутствие различий по этим параметрам у пациентов, получающих различные аналоги человеческого инсулина, а также приведены расчеты размера выборки, необходимого для выявления различий между параметрами иммуногенности этих инсулинов.

Глава 4 включает в себя предложение и обоснование критериев развития клинически значимого иммунного ответа у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и определение частоты его развития при лечении препаратами инсулинов гларгин и аспарт. Показано, что частота развития клинически значимого иммунного ответа по предложенным критериям (отсутствие снижения гликированного гемоглобина, необходимость в повышении дозы инсулина для поддержания удовлетворительного гликемического контроля, а также повышение концентрации антител к инсулину или появление нейтрализующих антител) не превышает 5 %.

Глава 5 содержит результаты собственных исследований автора по влиянию различных параметров иммуногенности и факта развития иммунного ответа на эффективность инсулинотерапии и изменение дозы инсулина. Показано, что нарастание концентрации антител и образование нейтрализующих антител не влияет на эффективность терапии и дозу инсулина.

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.

В главе 7 содержится обсуждение полученных результатов и сопоставление их с имеющимися литературными данными. При несовпадении с результатами других исследователей были даны возможные объяснения различий, приведен анализ параметров исследований, которые могли к ним привести. Также приведен детальный разбор существующих в настоящее время точек зрения на необходимость проведения исследований иммуногенности при разработке биоподобных препаратов инсулинов.

Выводы и научно-практические рекомендации обоснованы и представлены в соответствии с целью и задачами исследования.

Результаты исследований отражены в 9 публикациях, включая 6 статей, опубликованных в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из них 2 – индексируемых в базе данных Scopus.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями.

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

При ознакомлении с диссертацией возникли следующие вопросы:

1. Насколько заключение об отсутствии различий биоподобных и оригинальных препаратов инсулинов гларгин и аспарт, полученное в проведенных исследованиях, может быть экстраполировано на другие популяции пациентов (например, с сахарным диабетом 2 типа)?
2. Какие доклинические тесты являются наиболее чувствительными для выявления различий в иммуногенности инсулинов?
3. Насколько специфично можно выявить нарастание концентрации анти-инсулиновых антител к определенному препарату с учетом того, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа обычно получают два инсулина в рамках базис-болюсной инсулинотерапии?

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 проведенных исследований диссертация полностью соответствует критериям, указанным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 01 октября 2018 года, с изменениями от 26 мая 2020 года, а её автор А.А. Мосикян достойна присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

2021 г.

Ших Евгения Валерьевна



Конюхова О.В.

Председателю 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, Ших Евгения Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» 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 и пропедевтики внутренних болезней
ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

«__» _____ 202__ г.



Е.В. Ших



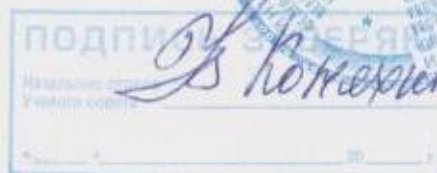
СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Мосикян 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.	Дата рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание	Шифр специальности и отрасль науки	Основные 3 работы (за последние 5 лет)
Ших Евгения Валерьевна	2 января 1962, РФ	ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней	Доктор медицинских наук, 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	Профессор	14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология	1. Ших Е.В., Петунина Н.А., Недосугова Л.В., и соавт. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы // Сахарный диабет – 2020. – Том 23. – № 3. – С. 210-222 2. Остроумова О.Д., Суркова Е.В., Ших Е.В., и соавт. Когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2 типа: распространенность, патогенетические механизмы, влияние противодиабетических препаратов // Сахарный диабет – 2018. – Том 21. - № 4. – С. 307-318 3. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Олефир Ю.В., Ших Е.В., и соавт. Персонализированная медицина в клинике внутренних болезней // Клиническая медицина – 2017. – Том 95. - № 3. – С. 197-200

Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

« » 2021 г.



Е.В. Ших