

ОТЗЫВ

официального оппонента

на диссертационную работу Е.А.Тутер «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности «14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология»

Диссертация Елены Александровны Тутер посвящена определению принципов оценки сравнительной специфической активности биоаналогов моноклональных антител (МАТ).

В настоящее время МАТ используются в терапии заболеваний, которые еще несколько десятков лет назад считались неизлечимыми. Это онкологические, аутоиммунные, сердечно-сосудистые и инфекционные заболевания, воспалительные реакции различного генеза, системный склероз, идиопатический фиброз легких, гепатит В, СПИД, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аллергические реакции, мышечная дистрофия, болезнь Альцгеймера, астма, диабет и др. Препараты на основе МАТ считаются самыми современными препаратами нового поколения. Научный и медицинский опыт доказал возможность их эффективного и безопасного применения в медицине. Актуальность выбранной темы исследования определяется тем, что сейчас на этапе разработки в мире находится более 300 МАТ. Однако, разработка лекарственного средства с использованием МАТ — это очень длительный и дорогостоящий процесс, тем не менее, интерес производителей к разработке новых препаратов на основе МАТ очень высок. В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 37 лекарственных препаратов на основе МАТ и их производных и около 10 препаратов проходят клинические исследования. Пока что длительность и высокая стоимость производства лекарственных средств с использованием МАТ делает их не всегда доступными для пациентов. Одним из подходов, позволяющих снизить стоимость лечения, является разработка и применение биоаналогов МАТ. Поскольку в настоящее время в России отсутствуют конкретные рекомендации по методам определения сравнительной специфической активности биоаналогов МАТ, а также нормативно-правовые акты, регламентирующие требования к доказательству биоаналогичности с учетом международного опыта, которые бы носили обязательный характер, определение принципов проведения таких исследований со стороны экспертного сообщества является весьма актуальным и своевременным.

Таким образом, актуальность выбранной тематики исследований не вызывает сомнений.

Диссертационная работа включает введение, обзор литературы (4 подглавы)), материалы и методы, результаты исследования и обсуждение (3 подглавы), заключение, выводы, рекомендации по использованию научных выводов, список сокращений и условных обозначений. Работа документирована приложениями (5 прил.), таблицами (16 табл) и иллюстрирована рисунками (15 рис.). Список литературы включает 154 источника, в том числе 106 иностранных авторов.

Во введении Е.А.Тутер обосновала актуальность темы исследования, степень разработанности проблемы, четко сформулировала цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Также представлены методология и методы исследования, основные положения, выносимые на защиту, отражена связь темы диссертационной работы с планом научных работ учреждения, степень апробации и представленности в публикациях результатов работы. Определен личный вклад автора. Введение хорошо написано, легко читается и приводит к пониманию важности определения принципов оценки сравнительной специфической активности биоаналогов моноклональных антител (мАТ).

В обзоре литературы достаточно подробно рассмотрены особенности регулирования рынка биоаналогов в России и за рубежом, перспективы их разработки, отражены биологические свойства мАТ и их производных, описаны общие принципы подтверждения биологической аналогичности, а также особенности подтверждения биоаналогичности мАТ. Знакомство с обзором литературы приводит к выводу об актуальности цели и задач, решаемых диссертантом. Обзор написан хорошим литературным языком, логичен, широко привлекаются данные зарубежной литературы и нормативно-правовая регуляторная документация, что в результате дает полное представление о современном состоянии проблемы.

Следует отметить опечатки на стр. 28, 29, 30, 34.

Глава «материалы и методы исследования», дает достаточно подробное представление об использованных методических подходах, объекте и объеме исследования. Подробно представлено описание этапов исследования и методов статистической обработки результатов. Особую ценность диссертации придает использование при проведении анализа 22 регистрационных досье биоаналогов из информационной системы «Документооборот» ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Для работы была использована информация о проведенных исследованиях специфической активности биоаналогов, представленная в разделе «Доклинические исследования» регистрационных досье за период,

начиная с поступления первого потенциального биоаналога (ритуксимаб) на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (2013 год) по июль 2015 года.

В третьей главе диссертации представлены результаты исследования и их обсуждение. Здесь автор отошел от традиционной схемы представления материала – сначала результаты исследования, а затем обсуждение, что также придает особую ценность работе, поскольку Е.А.Тутер каждый этап исследования сопровождала обсуждением и сопоставлением с имеющимися данными литературы, нормативно-правовыми документами и мнением эксперта. В этой главе представлены принципы проведения доклинических исследований сопоставимости по специфической активности биоаналогов мАТ, заявленных к регистрации в России; перечислены возможные методы подтверждения биоаналогичности по специфической активности ритуксимаба, адалимумаба, инфликсимаба, бевацизумаба и трастузумаба; результаты экспериментального изучения сравнительной комплемент-зависимой цитотоксичности ритуксимаба; а также программа изучения сравнительной специфической активности биоаналогов ритуксимаба в рамках подтверждения их биоаналогичности. Все этапы исследования выполнены в закономерной последовательности.

Автор правомочно считает важным отметить, что «дизайн соответствующего доклинического исследования требует четкого понимания свойств ЛП. Результаты исследований по изучению биологической активности всегда необходимо рассматривать с позиций потенциального влияния на безопасность и эффективность биоаналога».

Обнаружены опечатки на стр. 47, 51, 56, 57, 62, 92.

В «Заключении» отражены выводы по результатам проведенного исследования.

Е.А.Тутер отмечает, что разработка и внедрение на рынок биологически аналогичных лекарственных препаратов мАТ позволит снизить затраты здравоохранения на лечение пациентов с тяжелыми заболеваниями, как, например, онкологические и аутоиммунные заболевания.

По результатам работы заключается необходимость разработки программы проведения сравнительных исследований на этапе изучения качества, доклинических и клинических исследований биоаналогов, а также рекомендаций для подтверждения сопоставимости каждого мАТ с учетом результатов, полученных на каждом этапе исследования.

Кроме того, представленный перечень методов определения специфической активности мАТ ритуксимаба, адалимумаба, инфликсимаба, бевацизумаба, трастузумаба на этапе их доклинического фармакодинамического изучения может послужить основой для планирования разработчиком

программы изучения специфической активности, как одного из базовых показателей биоаналогичности.

Выводы соответствуют поставленной цели и задачам. Рекомендации по использованию научных выводов логически вытекают из результатов исследования.

Научная новизна положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнений. В диссертационном исследовании Тутер Е.А. впервые обобщены методы определения сравнительной специфической активности биоаналогов МАТ. Впервые апробирована и воспроизведена одна из методик подтверждения сопоставимости по специфической активности – комплемент-зависимая цитотоксичность. Также впервые разработана программа подтверждения сопоставимости по специфической активности биоаналогов ритуксимаба.

Данные, представленные в диссертационной работе, имеют важное практическое значение, так как могут быть использованы разработчиками на этапе планирования и реализации программы изучения сопоставимости биоаналогов МАТ, что позволит уменьшить расходы и оптимизировать ресурсы на разработку биоаналогичных МАТ, а также в деятельности контрактно-исследовательских организаций, экспертных организаций (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), в учебном процессе медицинских ВУЗов. Апробация и воспроизведение методики определения комплемент-зависимой цитотоксичности на примере биоаналогичного ритуксимаба подтверждает ее пригодность с целью изучения сравнительной специфической активности. Важное практическое значение также заключается в том, что особенности постановки метода комплемент-зависимой цитотоксичности и статистическую обработку полученных результатов возможно использовать при воспроизведении указанного метода не только в рамках подтверждения сравнительной специфической активности биоаналогов МАТ, но и в рамках рутинного подтверждения качества МАТ.

Таким образом, достоверность полученных данных, правильность их обработки и интерпретация не вызывают сомнений. Оценивая в целом качество изложения и содержание диссертации, следует подчеркнуть, что ее выводы, научная новизна и практическая значимость в полной мере отвечают цели и задачам исследования. Основные положения и выводы в процессе описания в целом аргументированы, учитывают современное состояние вопроса по данным научной литературы, подкреплены статистическими выкладками и иллюстративными материалами в форме таблиц и рисунков.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний по работе нет.

В целом, знакомство с диссертационной работой показывает, что мы имеем дело с высококвалифицированным специалистом - фармакологом, способным к постановке и решению задач, стоящих перед здравоохранением.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Заключение

В заключение необходимо отметить, что диссертация Тутер Елены Александровны «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, соответствует специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология и требованиям пп. 9-11 и 13-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Тутер Елена Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор биологических наук, профессор
Наровлянский Александр Наумович
заведующий лабораторией цитокинов
E-mail: Narolyansky_an@mail.gamaleya.org; narovl@yandex.ru
Тел.моб. +79852262895

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России)
123098, Москва, ул.Гамалеи, д.18. Тел.+74991933001; E-mail: info@gamaleya.org

Подпись доктора биологических наук, профессора Наровлянского А.Н. «заверяю».

Ученый секретарь ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, кандидат биологических наук Л.К.Кожевникова

02.05.2017

СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Тугер Елены Александровны
 «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности»
 на соискание ученой степени кандидата биологических 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 шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Членство в диссертационном совете (шифр дисс. совета, шифр специальности и отрасли науки в диссертационном совете)	Основные работы (за последние 3 года)
Наровлянский Александр Наумович	1952, Российская Федерация	федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, заведующий лабораторией цитотоксикон	Доктор биологических наук (14.00.36 – аллергология и иммунология)	Профессор, специальность «аллергология и иммунология»	Член диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.130.01, специальности "03.02.03 - микробиология", "14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология"	1. Противовирусная активность и возможные механизмы действия морфогенетических препаратов при экспериментальной инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1 типа / Наровлянский А.Н., Ожерелков С.В., Санин А.В., Козлов В.В., Салищев А.В., Есьман А.С., Парфенова Т.М., Прошин А.В., Досев А.В., Игнатьева А.В., Коженикова Т.Н., Сосновская О.Ю. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и

1

						antiviral remedy / Pronin A.V., Narovlyansky A.N., Sanin A.V., Sedov A.M., Shulzhenko A.E. // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2016. T. 30. C. 119-126.
--	--	--	--	--	--	--

Директор ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России, академик РАН
 (Председатель диссертационного совета)

Ученый секретарь диссертационного совета, д.м.н., профессор

16 февраля 2017 г

А.Л.П. Писарев
 Е.В. Руденко

3