

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ФГБНУ «НИИ фармакологии
имени В.В. Закусова»
член.-корр. РАН, профессор, д.м.н.
Дурнев Андрей Дмитриевич



«02» 10 2020 года

ОТЗЫВ

ведущей организации – Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова» о научно-практической ценности диссертации Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы

Диссертация посвящена изучению требований к сравнительной оценке фармакокинетики лекарственных средств (ЛС), характеризующихся высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном или являющихся аналогами эндогенных соединений и разработке рекомендаций к оценке их биоэквивалентности по фармакокинетическим конечным точкам. Исследования биоэквивалентности с оценкой фармакокинетики в настоящее время являются основным видом регистрационных исследований воспроизведённых лекарственных препаратов (ЛП) для подтверждения их терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости. Установление биоэквивалентности указанных категорий ЛС затруднено в связи с отсутствием достаточных отечественных нормативных требований, связанных с особенностями их фармакокинетики и фармакологического действия.

В настоящее время в России отсутствуют сведения о том, какие ЛС могут быть отнесены к данной категории лекарств, что требует проведения метаанализа исследований и данных литературы для создания перечней ЛС с высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и аналогов эндогенных соединений.

В Российской Федерации приняты стратегические государственные программы развития фармацевтической промышленности, лекарственного обеспечения населения и развития конкуренции в здравоохранении. Одними из ключевых задач данных программ является совершенствование нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения ЛС, ускорение выхода на рынок отечественных воспроизведённых препаратов. Таким образом, важной задачей является разработка национальных подходов и нормативных требований по вопросам подтверждения биоэквивалентности воспроизведённых препаратов, для которых необходимы индивидуальные критерии оценки.

Разработка подобных рекомендаций требует выполнения систематического анализа результатов ранее выполненных исследований в рамках каждого международного наименования ЛС. К настоящему времени в России не проводились работы, посвящённые обобщению и анализу данных фармакокинетических исследований воспроизведённых препаратов.

Помимо описанных проблем, связанных с оценкой биоэквивалентности ЛС, существует проблема половых фармакокинетических различий ЛС, в том числе связанных с фармацевтическими различиями между воспроизведёнными и референтными препаратами, которой в настоящее время не уделяется достаточного внимания.

В настоящее время спрогнозировать результаты исследования биоэквивалентности с достаточной степенью точности не представляется возможным. При планировании исследований биоэквивалентности принято опираться на значения внутрииндивидуальной вариабельности параметров фармакокинетики, которые позволяют спрогнозировать необходимый объём

выборки, исходя из минимальной мощности исследования 80%. В связи с этим, важной задачей является поиск дополнительных прогностических факторов, которые могли бы прогнозировать результат исследований биоэквивалентности.

В связи с изложенным диссертационное исследование Д.П. Ромодановского, несомненно, представляется актуальным.

Новизна исследования

Новизна диссертационного исследования не вызывает сомнений, т.к. впервые проведён комплексный анализ оценки проблем подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий ЛП с позиций определения взаимозаменяемости в России, предложены подходы к гармонизации с международными требованиями и пути по внедрению актуальных способов оценки биоэквивалентности особых категорий препаратов в России.

При выполнении работы были разработаны алгоритм, методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведённых препаратов с учётом их коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности, наличия базовой эндогенной концентрации, узкого терапевтического диапазона, возможных гендерных различий.

Впервые разработаны алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности и программа для ЭВМ на его основе для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности.

Впервые в России разработаны перечни ЛП с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений и «препарат-специфические» руководства, содержащие рекомендации к проведению исследований биоэквивалентности и *in vitro* исследований.

Впервые сформулирована риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведённых ЛП в рамках концепции терапевтической эквивалентности.

Научно-практическая значимость

Полученные в ходе выполнения диссертационной работы результаты имеют важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии. В результате комплексного анализа подробно изучены основные проблемные ситуации в исследованиях биоэквивалентности особых категорий воспроизведённых ЛП, и предложены реальные подходы и пути их решения. Разработаны перечни особых категорий ЛП, методические руководства к их изучению и учебно-методические пособия.

Созданы алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований фармакокинетической эквивалентности особых категорий воспроизведённых ЛП, включая оценку влияния гендерных различий на фармакокинетику между воспроизведёнными и референтными ЛП.

Разработанная модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности (БЭ) позволяет научно подходить к планированию исследований и позволит усовершенствовать систему принятия решений о необходимости проведения исследований фармакокинетической эквивалентности, фармакодинамической эквивалентности или сравнительных клинических исследований согласно риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований.

Высокую практическую значимость в области клинической фармакологии и практической медицины имеют результаты систематического анализа исследований БЭ, использованные для создания реестра взаимозаменяемых препаратов на базе Государственного реестра ЛС, поскольку способствуют оптимизации фармакотерапии воспроизведёнными лекарственными препаратами.

Достоверность результатов

Достоверность результатов научного исследования определена достаточным объёмом материала. Осуществлён сравнительный анализ 537 источников информации, выполнен SWOT-анализ рисков неблагоприятных исходов исследований и систематический обзор результатов 290 официальных рандомизированных исследований БЭ воспроизведённых препаратов, были проанализированы более 31940 наборов данных (для параметров C_{max} и AUC для каждого препарата и каждого субъекта исследования).

Проведена оценка гендерных различий 193 препаратов в исследованиях с участием субъектов обоего пола. Выполнен анализ статистических различий и поиск корреляционных связей 26 факторов, связанных с результатами исследований БЭ, с последующей оценкой их информативности.

Проведён анализ точности, чувствительности и специфичности модели прогнозирования результатов для основной выборки 290 исследований и контрольная выборка 65 исследований БЭ по данным литературы. Выводы сделаны на основании статистически обработанных данных результатов исследований.

В работе использован комплекс статистических методов оценки (проверка нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, сравнение групп данных с помощью критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни; сравнение частот с помощью критериев χ^2 Пирсона или Фишера; также выполнялись дисперсионный анализ ANOVA, корреляционный анализ и анализы чувствительности, специфичности и предсказательной ценности положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов прогноза). Используемые методы являются адекватными и широко используемыми в научных публикациях для анализа данных подобного рода.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 1 главы с 5 подглавами с изложением результатов собственных исследований и их обсуждений, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы и 9 приложений. Главы построены по единому плану. Это позволяет проследить и сопоставить полученные результаты. Основной текст диссертации изложен на 385 страницах машинописного текста, дополнительно 65 страниц занимают приложения. Список литературы и источников включает 83 отечественных и 380 иностранных авторов. По тексту диссертации даны 83 подстрочные ссылки на электронные ресурсы. Текст диссертации иллюстрирован 236 таблицами, 57 рисунками и 3 схемами. Рисунки и таблицы составлены с соблюдением всех необходимых требований. Их объем обоснован количеством и видом проанализированных данных.

Во введении обосновывается актуальность диссертационного исследования, формулируется цель и основные задачи работы; описывается предлагаемый автором подход к решению поставленных задач, характеризуется степень новизны полученных результатов и их апробация, теоретическая и практическая значимость, формулируются положения, выносимые на защиту. Цель диссертационного исследования сформулирована чётко. Поставленные задачи сформулированы логично, вытекают из представленной актуальности исследования и соответствуют цели исследования.

В главе «Обзор литературы» содержится логический и чётко изложенный материал, свидетельствующий о том, что автор в достаточной мере владеет методами научного анализа, обладает достаточно высоким уровнем подготовленности к проведению глубоких научных изысканий, имеет широкую эрудицию в области клинической фармакологии и нормативных документов, регулирующих обращение ЛС. В обзоре литературы приводится достаточное количество работ отечественных и

иностранных авторов, посвящённых вопросам оценки фармакокинетики воспроизведённых ЛП, вопросам определения их взаимозаменяемости, а также проблемам, связанным с планированием и оценкой результатов исследований препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций. Изложение данных литературы приводится последовательно и взвешено.

Во второй главе в соответствии с основными законодательными и нормативными требованиями представлено описание материалов и методов. Автором приведены исчерпывающие данные о применённых методах исследования. Для каждого этапа анализа приводятся детальное описание дизайна и схемы исследований. Представлены основные инструменты для отбора, оценки полученных данных, расчёта результатов. В качестве первичных материалов были использованы 290 официальных отчётов рандомизированных исследований БЭ воспроизведённых препаратов и 537 источника информации (в виде научных публикаций, российских и зарубежных нормативных правовых документов); характер сбора данных был проспективно-ретроспективным. В 290 исследованиях были изучены 28 наименований ЛС. Количество использованных в работе данных достаточно для получения достоверных результатов. Статистическая обработка полученных результатов соответствует современным требованиям.

Третья глава посвящена результатам комплексного аналитического исследования на основе систематического обзора результатов исследований БЭ воспроизведённых препаратов и содержит 5 основных разделов с изложением результатов собственных исследований:

- В первом разделе представлены итоги анализа нормативных документов и научных публикаций, результаты выполненного SWOT анализа риск-ассоциированных факторов с исследованиями БЭ. Описаны существенные различия принципов оценки и критериев оценки

терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости в России и за рубежом.

- Во втором и третьем разделах представлены разработанные автором алгоритмы и методологические принципы планирования и оценки исследований препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций, включая оценку наличия половых различий.

- В четвёртом разделе методом проспективно-ретроспективного анализа данных отчетов исследований БЭ воспроизведённых препаратов, зарегистрированных на территории РФ, выполнен систематический анализ препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций. Приведены значения основных фармакокинетических параметров, усреднённые фармакокинетические профили, значения внутрииндивидуальной вариабельности и выявленные случаи наличия гендерных различий для 290 воспроизведённых препаратов.

- В пятом разделе представлены результаты последовательного статического анализа А. Вальда в модификации Е.В. Гублера наиболее информативных факторов, ассоциированных с исходами результатов исследований БЭ. Автором разработаны несколько моделей прогнозирования результатов исследований БЭ, которые демонстрировали приемлемые значения правильных прогнозов на основной и контрольной выборке, а также адекватные значения чувствительности и специфичности. На основе модели с наиболее точными прогнозами автором разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03). По итогам SWOT-анализа риск-ассоциированных факторов и с применением модели прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности автором представлен алгоритм принятия решений в пользу целесообразности подтверждения терапевтической эквивалентности воспроизведённых

препаратов путём выполнения сравнительных фармакокинетических исследований.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» проводится детальное обсуждение полученных результатов, их сопоставление с современными литературными данными, на основании чего сделаны важные заключения о перспективности разработки перечней особых категорий ЛП, целесообразности выполнения исследований у субъектов обоего пола для оценки гендерных различий, а также о необходимости создания «препарат-специфичных» руководств к исследованиям БЭ для конкретных наименований ЛС. Представленная в диссертации концепция риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведённых ЛП свидетельствует о высокой ценности работы для планирования будущих фармакокинетических исследований и дальнейшей гармонизации Российского законодательства в области регуляции обращения ЛС с международными подходами, в частности оценки терапевтической эквивалентности. Заключение подробно и логично обобщает результаты проведённого исследования.

Выводы, сформулированные автором по результатам проведенных исследований, а также положения, выносимые на защиту, и практические рекомендации адекватно резюмируют полученные результаты, соответствуют цели и задачам работы. Объём проведённых исследований и их дизайн полностью соответствуют требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат отражает содержание диссертации. Материал изложен в логичной последовательности соответственно главам и разделам диссертации. Автореферат иллюстрирован 4 рисунками и 5 схемами, включает 11 таблиц для облегчения восприятия фактических данных. Автореферат оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний по автореферату нет.

Материалы диссертации опубликованы в 14 печатных работах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. В журналах, индексируемых Web of Science и Scopus опубликовано 6 статей. По результатам выполнения исследований также опубликованы 1 глава в «Научно-практическом руководстве для фармацевтической отрасли», по 3 главы в двух монографиях по клиническим исследованиям ЛП, 1 глава в «Руководстве по экспертизе ЛС».

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Материалы проведенного исследования, выводы и практические рекомендации представляют интерес для практического здравоохранения, т.к. результаты исследования внедрены в информационную систему Минздрава России «Государственный реестр ЛС Российской Федерации» (результаты определения взаимозаменяемости воспроизведённых препаратов и определение референтных ЛП).

Полученные автором результаты и выводы могут быть использованы при планировании и оценке результатов сравнительных фармакокинетических исследований.

Результаты и выводы могут быть использованы в учебно-методическом процессе на кафедрах фармакологии, клинической фармакологии, и терапии учреждений высшего медицинского образования, в программах циклов повышения квалификации и тематических семинарах.

Принципиальных замечаний по работе нет. В процессе ознакомления с работой возникли замечания и вопросы дискуссионного характера:

1. В главе "Результаты собственных исследований..." избыточно много информации, которая либо уже дублирует информацию из «Литобзора», либо является справочной и по логике должна быть приведена в «Литобзоре».

2. При оценке гендерных особенностей, влияющих на фармакокинетику, следует доказать, что симуляционная оценка доверительных интервалов отражает возможную неэквивалентность препаратов. Вероятно, что правильнее было бы использовать термин «возможная неэквивалентность» или «предполагаемая эквивалентность».

3. В чем отличие терминов «биоэквивалентность» и «взаимозаменяемость»? В литературном обзоре практически отсутствует информация о взаимозаменяемости ЛП, приводится только информация об эквивалентности.

4. Как исследователь должен определить коэффициент внутрииндивидуальной вариации (CV_{intra}) для проведения исследований биоэквивалентности?

5. Как заявителю воспроизведённого ЛП в РФ определить имеет ли препарат узкий терапевтический диапазон или нет?

Указанные замечания и вопросы не снижают общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертация Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как новое крупное достижение в решении актуальной научной проблемы фармакологии и клинической фармакологии – оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости ЛС.

По актуальности, методическому уровню, теоретической и практической значимости диссертация «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции

терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» полностью соответствует требованиям «Положения о присуждении учёных степеней» ВАК РФ, утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 01.10.2018 г., с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», протокол №5 от 01 октября 2020 года.

Заведующий лабораторией
фармакокинетики ФГБНУ «НИИ
фармакологии имени В.В. Закусова»
доктор медицинских наук, профессор

Владимир Павлович Жердев

Адрес: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д.8

Тел.: 8(499)1511881 e-mail:

zakusovpharm@mail.ru

Подпись В.П. Жердева заверяю

Учёный секретарь

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова,

к.б.н.

Крайнева Валентина Александровна



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФАРМАКОЛОГИИ имени В.В. ЗАКУСОВА»
(ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»)

Балтийская ул., д. 8, Москва, 125315

Тел.: +7(499) 151-18-81, +7(495) 601-23-62 Бухг.: +7(499) 262-12-07, +7(495) 601-22-92

Факс: +7(499) 151-12-61

E-mail: zakusovpharm@mail.ru www.academpharm.ru

ОКПО 01897340 ОГРН 1027739881179 ИНН 7712020313 КПП 774301001

26.08.2020 № 01-255

На № _____ № _____

Диссертационный совет

Д 208.008.02 ФГБОУ ВО

«Волгоградский государственный
медицинский университет» Минздрава
России, пл. Павших Борцов, 1., г.
Волгоград, 400131.

Ученому секретарю, проф., д.б.н.
Бугаевой Л.И.

О назначении ведущей организации по диссертации

Уважаемая Любовь Ивановна!

Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова согласен выступить в качестве ведущей организации по диссертации Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Приложение: Сведения о ведущей организации по диссертации - 2 экз на 2 листах.

Директор, член-корр. РАН,
д.м.н., профессор РАН



Дурнев Андрей Дмитриевич

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

по диссертации Ромодановского Дмитрия Павловича на тему: «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Полное название ведущей организации	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание руководителя ведущей организации.	Дурнев Андрей Дмитриевич Доктор медицинских наук Специальность 14.03.06 - «фармакология, клиническая фармакология»; 03.02.07 - «генетика». Профессор Член-корреспондент РАН
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание утвердившего отзыв ведущей организации.	Дурнев Андрей Дмитриевич Доктор медицинских наук Специальность 14.03.06 - «фармакология, клиническая фармакология»; 03.02.07 - «генетика». Профессор Член-корреспондент РАН
Фамилия Имя Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации	Жердев Владимир Павлович, Доктор медицинских наук Специальность 14.03.06 – «фармакология, клиническая фармакология» Профессор Заслуженный деятель науки РФ
Список основных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Жердев В.П. , Бойко С.С., Константинопольский М.А., Раскин С.Ю., Алексеев К.В., Гудашева Т.А., Мартъянов В.А., Колик Л.Г. Фармакокинетика и фармакодинамика фармацевтических композиций дипептидного анксиолитика гб-115. Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 5. С. 42-46. 2. Бочков П.О., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Жердев В.П. , Шевченко Р.В. Влияние высокомолекулярных вспомогательных веществ на оптимизацию фармакокинетических свойств

	<p>лекарственных препаратов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 3-11.</p> <p>3. Бочков П.О., Шевченко Р.В., Литвин А.А., Колыванов Г.Б., Жердев В.П. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2016. № 1. С. 12-20.</p> <p>4. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А., Бочков П.О., Шевченко Р.В., Грибакина О.Г., Ганьшина Т.С. Сравнительное изучение фармакокинетики метаболита тропоксина у различных видов животных и человека. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 2. С. 30-34.</p> <p>5. Бочков П.О., Шевченко Р.В., Бойко С.С., Раскин С.Ю., Новицкий А.А., Жердев В.П. Фармакокинетические исследования при разработке новых лекарственных препаратов и оптимизации их лекарственных форм. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81. № 5. С. 34.</p>
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	125315
Объект	ФГБУ «НИИ фармакологии им В.В. Закусова»
город	г. Москва
Улица	ул. Балтийская
Дом	д.8.
Телефон	8 (499) 151-18-81
e-mail	zakusovpharm@mail.ru
Web-сайт	https://www.academpharm.ru/

Ведущая организация подтверждает, что соискатель ученой степени не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации, подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

Директор
ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»,
член-корр. РАН
д.м.н., профессор



Дурнев Андрей Дмитриевич