

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента на диссертационную работу Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук в диссертационный совет Д 208.008.02 при Волгоградском государственном медицинском университете по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология**

### **Актуальность темы исследования**

Вопросы изучения фармакокинетики лекарственных препаратов занимают центральное место в экспериментальной и клинической фармакологии. Исследования биоэквивалентности с оценкой фармакокинетики в настоящее время являются основным видом регистрационных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов для подтверждения их терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости.

Диссертация Ромодановского Д.П. посвящена разработке требований к сравнительной оценке фармакокинетики лекарственных средств, характеризующихся высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном или являющихся аналогами эндогенных соединений. Актуальность работы определена целесообразностью проведения оценки фармакокинетики особых категорий лекарственных препаратов, а также необходимостью разработки рекомендаций по планированию и оценке биоэквивалентности отдельных лекарственных препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений с учетом риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований в рамках концепции терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов.

Помимо описанных проблем, связанных с оценкой биоэквивалентности лекарственных средств, существует проблема гендерных фармакокинетических различий лекарственных средств, в том числе связанных с фармацевтическими различиями между воспроизведенными и оригинальными препаратами, которой в настоящее время не уделяется достаточного внимания.

Также важной задачей является поиск дополнительных факторов, которые могли бы прогнозировать результат исследований биоэквивалентности, т.к. правильное планирование исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, особенно вышеуказанных категорий, на основе моделей прогнозирования результатов исследований позволит получить наиболее точные результаты оценки сопоставимости в сравнении с оригинальными препаратами.

Таким образом, диссертационное исследование Д.П. Ромодановского «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» посвящено актуальной теме.

### **Научная новизна полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе**

Автором впервые проведен комплексный анализ проблем подтверждения терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов с позиций определения взаимозаменяемости в России, предложены подходы к гармонизации с международными требованиями и пути по внедрению новых способов оценки биоэквивалентности в России. Впервые в мире предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «biowaiver» для особых категорий лекарственных препаратов. Предложены системные и частные подходы к решению проблемных вопросов исследований биоэквивалентности особых категорий лекарственных препаратов. Разработан алгоритм прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности и программа для ЭВМ на его основе, для обоснованного выбора пути подтверждения терапевтической эквивалентности. Впервые сформулирована концепция риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований воспроизведенных лекарственных препаратов.

### **Научная и практическая значимость исследования**

Диссертационное исследование выполнено по проблемам «Разработка подходов и требований для оценки биоэквивалентности синтетических высоковариабельных препаратов, препаратов аналогов эндогенных соединений и препаратов с узким терапевтическим диапазоном», «Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств», которые включены, соответственно, в планы НИР ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В диссертационном исследовании приведены подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов в Российской Федерации, гармонизированные с международными требованиями, что позволяет применить актуальную модель определения «взаимозаменяемости» лекарственных препаратов. Предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «biowaiver» для особых категорий лекарственных препаратов. Разработаны методические рекомендации «Руководство по планированию исследований биоэквивалентности высоковариабельных препаратов».

Созданные алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований фармакокинетической эквивалентности *in vivo* особых категорий воспроизведенных препаратов, включая оценку влияния гендерных различий на фармакокинетику между воспроизведенными и

референтными препаратами, позволят усовершенствовать систему экспертизы воспроизведенных препаратов и повысить преемственность решений.

Применение указанных методик позволяет изучить частоту встречаемости высоковариабельных лекарственных препаратов и частоту выявления гендерных фармакокинетических различий между воспроизведенными и референтными препаратами.

Результаты исследования позволили подробно изучить и определить основные проблемные места в дизайне исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов и предложить подходы и пути их решения.

Разработанная модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности позволит 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.

Результаты анализа исследований биоэквивалентности использованы для создания реестра взаимозаменяемых препаратов на базе Государственного реестра лекарственных средств. Разработанный алгоритм оценки используется для обновления реестра.

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

Результаты исследования позволяют решить ряд научно-практических проблем фармакологии и клинической фармакологии, а именно разработать перечни особых категорий лекарственных препаратов, «препарат-специфические» руководства к изучению биоэквивалентности, создать перечень взаимозаменяемых препаратов. Положения диссертации соответствуют пунктам паспорта специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология: п.7 «Исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п.9 «Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов», п.12 «Проведение метаанализа и систематического анализа».

Таким образом, высокая научно-практическая значимость результатов диссертационного исследования не вызывает сомнений.

#### **Общая оценка структуры и содержания работы**

Диссертация изложена на 450 страницах машинописного текста (385 страниц основного текста и 65 страниц приложений). Работа написана в традиционном ключе и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 1 главы с 5 подглавами с изложением результатов собственных исследований, обсуждений результатов и заключения, выводов, практических

рекомендаций, списка литературы и 9 приложений. Главы построены по единому плану, что позволяет проследить и сопоставить полученные результаты. Текст диссертации иллюстрирован 236 таблицами, 57 рисунками и 3 схемами. Количество таблиц адекватно отражает количество проанализированного материала.

Во введении представлено обоснование актуальности темы, освещена степень разработанности проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробация результатов; личный вклад автора.

В обзоре литературы представлено детальное описание состояния проблемы оценки фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций. В обзоре литературы приводится достаточное количество работ отечественных и иностранных авторов, а также текущих Российский и международных нормативных документов, регулирующих обращение воспроизведённых лекарственных средств (список литературы включает 83 отечественных и 380 иностранных авторов, также по тексту диссертации даны 83 подстрочные ссылки на электронные ресурсы). Материал изложен логически правильно и чётко.

В главе «Материалы и методы» приведены исчерпывающие данные о примененных методах исследования. Для каждого этапа анализа приведены описание и графические схемы дизайна исследований. Представлены основные инструменты для отбора, оценки полученных данных, расчета результатов. В качестве первичных материалов были использованы 290 официальных отчетов рандомизированных исследований биоэквивалентности воспроизведенных 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 лекарственных средств. Количество использованных в работе данных достаточно для получения достоверных результатов. Статистическая обработка полученных результатов соответствует современным требованиям для анализа данных подобного рода (автором применялись: проверка нормальности распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, сравнение групп данных с помощью критерия Стьюдента или критерия Манна-Уитни; сравнение частот с помощью критериев  $\chi^2$  Пирсона или Фишера; также выполнялись дисперсионный анализ ANOVA, корреляционный анализ и анализы чувствительности, специфичности и предсказательной ценности результатов прогнозов).

Глава «Результаты собственных исследований» содержит результаты собственных исследований и включает 5 подглав.

В первой подглаве представлены итоги анализа нормативных документов и научных публикаций, результаты выполненного SWOT анализа

риск-ассоциированных факторов с исследованиями биоэквивалентности. Описаны существенные различия принципов оценки и критериев оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости в России и за рубежом. По итогам анализа нормативных документов и научных публикаций выполнены SWOT анализ риск-ассоциированных факторов, разработаны алгоритм и методологические принципы планирования и оценки исследований биоэквивалентности.

Во второй и третьей подглавах 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. Представлены соответствующие графические схемы.

В четвертой подглаве методом проспективно-ретроспективного анализа данных 290 отчетов исследований биоэквивалентности 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, усредненные фармакокинетические профили, значения внутрииндивидуальной вариабельности и выявленные случаи наличия гендерных различий. В результате фармакокинетического анализа выявлены 65 высоковариабельных лекарственных препаратов (8 наименований лекарственных средств); 36 препаратов с узким терапевтическим диапазоном (7 наименований лекарственных средств); 27 препаратов аналогов эндогенных соединений (5 наименований лекарственных средств). Результаты анализа гендерных различий показали наличие статистически значимых различий в 63 исследованиях.

В пятой подглаве представлены результаты последовательного статического анализа А.Вальда в модификации Е.В.Гублера 12 наиболее информативных факторов, ассоциированных с исходами результатов исследований биоэквивалентности. Автором разработана модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности, которая продемонстрировала приемлемые значения правильных прогнозов (92%) на основной ( $n=290$ ) и контрольной выборке ( $n=65$ ), а также адекватные значения чувствительности и специфичности. На основе модели прогнозирования сформулирована стратегия принятия решений в отношении целесообразности выполнения сравнительных фармакокинетических исследований воспроизведённых препаратов для подтверждения терапевтической эквивалентности.

В главе «Обсуждение результатов и заключение» проводится подробное обсуждение полученных результатов и их сопоставление с актуальными данными описанными в литературе. Сделаны важные заключения о перспективности разработки перечней особых категорий лекарственных препаратов, целесообразности оценки гендерных различий, а также о

необходимости создания «препарат-специфичных» руководств к исследованиям биоэквивалентности. В главе сформулированы основные положения концепции риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных препаратов, что свидетельствует о высокой ценности работы для планирования будущих фармакокинетических исследований и дальнейшей гармонизации Российского законодательства в области регуляции обращения лекарственных средств с международными подходами, в частности оценки терапевтической эквивалентности. Заключение логично обобщает все полученные результаты и завершает исследование.

Диссертация заканчивается 7 выводами и 5 практическими рекомендациями, которые соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов.

Материалы диссертации опубликованы в 36 печатных работах, из них 14 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертационных работ. В журналах, индексируемых Web of Science и Scopus опубликовано 6 работ. По результатам исследований также опубликованы 1 глава в Научно-практическом руководстве для фармацевтической отрасли, по 3 главы в двух монографиях по клиническим исследованиям лекарственных препаратов, 1 глава в Руководстве по экспертизе лекарственных средств.

Автореферат диссертации полностью отвечает содержанию работы и оформлен в соответствии с ГОСТом, замечаний к автореферату нет.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования представляют большой интерес для клинической фармакологии и практического здравоохранения, т.к. они могут быть использованы при планировании и оценке результатов сравнительных фармакокинетических исследований, обновления перечня взаимозаменяемых препаратов.

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, в работе научно-исследовательских центров и лабораторий, выполняющих исследования биоэквивалентности.

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

Материалы исследования включены в лекционный курс и практические занятия для обучающихся по программам подготовки кадров высшей квалификации (программам ординатуры), программам дополнительного профессионального образования на кафедре клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России.

## Принципиальные замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

## 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 по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой содержится актуальное решение научной проблемы, связанной с разработкой новых подходов и требований к изучению фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций, и имеющей существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии.

Работа полностью отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК РФ, утвержденного 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 ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Ромодановский Дмитрий Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая  
фармакология,

доцент, заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова  
Минздрава России



Заборовский  
Андрей  
Владимирович

9.11.2020

*Зорин Заборовский А.В.  
подтверждает зам. зав. к. ф.  
В. Керасов 11/10*

127473, Москва, Делегатская, д. 21  
Тел. +7 (916) 989-75-43  
Электронная почта: azabor@mail.ru

## СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Заборовский Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России даю своё согласие выступить в качестве официального оппонента по диссертации Ромодановского Дмитрий Павловича «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.

Согласен на обработку моих персональных данных.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая  
фармакология,

доцент, заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет им.  
А.И. Евдокимова» Минздрава России

Заборовский  
Андрей  
Владимирович



Подпись Заборовского Андрея Владимировича заверяю

127473, Москва, Делегатская, д. 21  
Тел. +7 (916) 989-75-43  
Электронная почта: azabor@mail.ru



### СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

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.

ФИО оппонента	<b>Заборовский Андрей Владимирович</b>
Учёная степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология
Учёное звание (по специальности, кафедре)	доцент
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии
Почтовый индекс, адрес	127473, Москва, Делегатская, д. 21
Телефон	+7 (916) 989-75-43
Адрес электронной почты	azabor@mail.ru
Список основных публикаций оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<p>1. Pyataev, N.A., Petrov, P.S., Burtasov, A.A., Minaeva O.V., Kulikov O.A., Kokorev A.V., Stolyarov G.S., Zyrnyaeva N.N., Gurevich K.G., <b>Zaborovskii A.V.</b>, Krasnov V.P. Method Development for Quantitative Determination of Ormustine in Biological Fluids by High Performance Liquid Chromatography with Mass-Spectrometric Detection. Pharm Chem J. 2016. №49, 838–842 (). <a href="https://doi.org/10.1007/s11094-016-1383-4">https://doi.org/10.1007/s11094-016-1383-4</a>.</p> <p>2. <b>Заборовский А.В.</b>, Гуревич К.Г., Фирсов С.А., Бродовская Е.П., Червякова Н.Н., Игнатов Н.Г., Пятаев Н.А. Фармакокинетическая оптимизация терапии разработанным новым отечественным противоопухолевым препаратом. Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. 2017. № 1 (15). С. 4-10.</p> <p>3. Гуленченко Ю.С., Парцванна-Виноградова Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., <b>Заборовский А.В.</b>, Тарарина Л.А. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в рамках терапии внутрпеченочного холестаза беременных. Фарматека. 2016. № 15 (328). С. 54-57.</p> <p>4. <b>Заборовский А.В.</b>, Пятаев Н.А., Тарарина Л.А., Гуревич К.Г., Маев И.В., Крысанов И.С., Юдина Д.В. Использование носителей лекарственных средств для доставки противоопухолевых препаратов. Молекулярная медицина. – 2017. – Т.15. – № 4. – С. 8-13.</p>

5. **Заборовский А.В.**, Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть I. Однократное введение. Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 1 (16). – С. 59-65.  
6. **Заборовский А.В.**, Гуревич К.Г. Моделирование направленного транспорта лекарственных веществ. Часть II. Многократное введение. Сибирский онкологический журнал. – 2017. – № 2 (16). – С. 36-41.

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,  
доцент, заведующий кафедрой фармакологии  
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет  
им. А.И.  
Евдокимова» Минздрава России

*Андрей Владимирович*



Заборовский  
Андрей  
Владимирович

127473, Москва, Делегатская, д. 21  
+7 (916) 989-75-43  
Электронная почта: azabor@mail.ru