

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 диссертационного исследования

Важность разработки современных требований к оценке фармакокинетики воспроизведенных препаратов для подтверждения их терапевтической эквивалентности в сравнении с оригинальными лекарственными препаратами и последующей оценке их взаимозаменяемости не вызывает сомнений. В последние годы Правительством Российской Федерации были утверждены 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 лекарственных средств, ускорение выхода на рынок отечественных воспроизведенных препаратов с целью обеспечения доступа населения к качественным, эффективным и безопасным лекарственным препаратам, а также создание системы взаимозаменяемости лекарственных препаратов. В настоящее время в России для подтверждения терапевтической эквивалентности проводят в основном фармакокинетические исследования биоэквивалентности, и в этой связи важной задачей является разработка актуальных национальных подходов и нормативных требований, соответствующих международным требованиям. Особенно это целесообразно в отношении воспроизведенных препаратов, для которых необходимы индивидуальные критерии оценки подтверждения биоэквивалентности, таких как препараты с высокой вариабельностью фармакокинетических параметров, препараты с узким терапевтическим диапазоном и препараты аналоги эндогенных соединений.

В настоящее время вопросам фармакокинетических гендерных различий уделяется недостаточное внимание. Не принимается в расчет, что различия в составе и технологии производства между воспроизведенным и оригинальным препаратом могут проявляться различиями в фармакокинетике препаратов у мужчин и женщин. Поиск гендерных различий у воспроизведенных препаратов в сравнении с оригинальными препаратами является важной задачей для клинической фармакологии, т.к. эффективность и безопасность фармакотерапии воспроизведенными препаратами в сравнении с

оригинальными у мужчин и женщин может различаться вследствие особенностей фармакокинетики.

Возможность прогнозирования исходов исследований на основании оценки общедоступных в научной литературе управляемых и неуправляемых факторов риска представляет собой решение важной задачи при планировании программы исследований воспроизведённых препаратов.

В связи с вышеизложенным диссертационное исследование Д.П. Ромодановского на тему «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», направленное на поиск новых подходов и разработку оригинальных отечественных требований к изучению фармакокинетики воспроизведённых препаратов, является в высшей степени актуальным и имеющим высокую значимость для клинической фармакологии и практической медицины.

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций

Новизна исследования Д.П. Ромодановского обусловлена результатами впервые проведенного систематического анализа результатов исследований биоэквивалентности воспроизведённых препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и являющихся аналогами эндогенных соединений. Автором впервые разработаны перечни лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, препаратов с узким терапевтическим диапазоном и препаратов – аналогов эндогенных соединений и «препарат-специфические» руководства для 28 наименований лекарственных средств.

В ходе работы был выполнен анализ по выявлению возможных гендерных различий фармакокинетики у воспроизведённых препаратов в сравнении с оригинальными препаратами. Показано, что более чем в 30% проанализированных исследований выявлены статистически значимые гендерные различия фармакокинетических параметров C_{max} и AUC.

Д.П. Ромодановским впервые разработаны модели прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности путем оценки факторов риска, связанных с результатами исследований. Алгоритм прогноза апробирован и валидирован на основной (290 исследований) и контрольной (65 исследований) выборке исследований биоэквивалентности. Показано, что точность прогнозов превышает 90%. Анализ чувствительности и специфичности метода составил соответственно - 92% и 92 % для основной группы, 96% и 77% для контрольной группы.

Также автором впервые предложены алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведённых препаратов с целью подтверждения их

терапевтической эквивалентности и определения взаимозаменяемости, соответствующие международным критериям оценки.

Выполненная работа представляет собой законченный труд, в котором получены решения актуальных научных проблем в клинической фармакологии и практической медицине.

Научно-практическая значимость

Научные положения работы соответствуют 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» паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Высокая практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в разработке перечней особых категорий лекарственных препаратов и «препарат-специфических» руководств к изучению биоэквивалентности. В диссертационной работе разработана модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности, и обоснована перспективность ее применения в рамках концепции риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований. Созданы алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности, использованные для создания реестра взаимозаменяемых препаратов на базе Государственного реестра лекарственных средств.

Выполнение исследования представляет высокую научно-практическую значимость для клинической фармакологии.

Общая оценка структуры и содержания работы

Диссертация работа оформлена в соответствии с общепринятыми требованиями, изложена на 450 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 57 рисунками, 3 схемами и 236 таблицами; имеет «классическую» структуру - состоит из введения, обзора литературы (первая глава), описания материалов и методов (вторая глава), экспериментальной части (третья глава с 5 подглавами, отражающими основное содержание исследования), обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы (463 источника: отечественных 83, иностранных 380) и 9 приложений.

Введение содержит обоснование актуальности диссертационного исследования, степень разработанности проблемы, цель и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, степень достоверности и апробацию результатов; личный вклад автора.

Обзор литературы всесторонне освещает изучаемую проблему, посвящён описанию вопросов оценки фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и препаратов - аналогов эндогенных соединений. Представлен текущий объём национальных документов с требованиями к оценке фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов, подтверждению их терапевтической эквивалентности и определению их взаимозаменяемости. Охарактеризованы основные государственные стратегические программы РФ, направленные на разработку актуальных соответствующих международным стандартам требований к регуляции обращения лекарственных средств. Описаны возможные проблемы с различиями фармакокинетики воспроизведённых препаратов в сравнение с оригинальными препаратами из-за гендерных различий, которые могут приводить к неэквивалентному профилю их эффективности и безопасности. В обзоре описаны существующие подходы к риск-ориентированному планированию клинических исследований, методы, позволяющие прогнозировать результаты исследований или минимизировать влияние факторов, ассоциированных с неблагоприятными исходами исследований.

Во второй главе приведены описания материалов и методов проведения исследования, схемы и структура дизайна исследования, а также применяемых методических подходов получения информации, регистрации, систематизации и анализа данных. Характер сбора данных носил проспективно-ретроспективный анализ. В качестве основного первичного материала были использованы официальные отчеты рандомизированных исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных препаратов. Объем проанализированных данных был достаточен для получения достоверных результатов, статистические методы обработки результатов были современными и адекватными для фармакокинетических исследований.

Третья глава с 5 основными подглавами содержит результаты собственных исследований, выполненных согласно схеме комплексного аналитического исследования, которое состояло из сравнительного анализа нормативных документов, научных публикаций и систематического обзора исследований биоэквивалентности, включающего: сравнительный анализ фармакокинетики лекарственных препаратов; оценку гендерных различий; оценку факторов, ассоциированных с результатами биоэквивалентности.

В первой подглаве представлены результаты сравнительного анализа национальных и международных нормативных документов, научных публикаций, в отношении оценки фармакокинетики, терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости воспроизведенных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций. Показаны имеющиеся основные различия в подходах и критериях оценки.

Отражены результаты SWOT-анализа риск-ассоциированных факторов с исходами исследований биоэквивалентности.

Вторая подглава описывает разработанный алгоритм и методологические принципы планирования и оценки исследований биоэквивалентности препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и аналогов эндогенных соединений. Алгоритм и принципы были реализованы в рамках последующего анализа отчетов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов.

В третьей подглаве представлены разработанные автором алгоритмы: анализа фармакокинетических различий, обусловленных влиянием пола и лекарственной формы препаратов; анализа внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров C_{max} и AUC для каждого пола; анализа симуляционных 90% доверительных интервалов фармакокинетических параметров C_{max} и AUC в субпопуляциях мужчин и женщин.

Четвертый раздел посвящен фармакокинетическому анализу данных 290 отчетов исследований биоэквивалентности воспроизведённых препаратов. Показано, что из 28 наименований лекарственных средств 8 было с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью, 7 наименований соответствовали критериям узкого терапевтического диапазона и для 6 наименований определялись эндогенные концентрации. Для 290 воспроизведенных препаратов приведены усредненные значения фармакокинетических параметров C_{max} , t_{max} , AUC; усредненные фармакокинетические профили; значения внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров C_{max} , t_{max} , AUC. Выявлены наиболее частые ошибки при проведении исследований биоэквивалентности: некорректные критерии оценки, выбор неоптимального дизайна исследования, недостаточный размер, некорректная схема отбора образцов крови. Подтверждены статистически значимые гендерные различия для 63 воспроизведенных лекарственных препаратов, для 42 препаратов различия обусловлены влиянием пола и особенностями лекарственных форм воспроизведенного и оригинального препаратов.

В пятом разделе были изучены ассоциации различных факторов и исходов исследований биоэквивалентности, на основании которых были выявлены наиболее информативные. Разработана модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности, реализованная в программе для ЭВМ «Прогнозирование результатов биоэквивалентности ЛП» (версия 1.03). Предложена стратегия принятия решений в пользу целесообразности выполнения исследований биоэквивалентности для подтверждения терапевтической эквивалентности воспроизведённых препаратов.

В главе **«Обсуждение результатов и заключение»** автор подробно анализирует полученные результаты, сопоставляет их с современными литературными данными, что позволяет ему сделать заключение о том, что для оценки фармакокинетики особых категорий воспроизведенных

препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности необходимо устанавливать специальные критерии оценки с учетом высокой внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетики, широты терапевтического диапазона, наличия эндогенных концентраций. В случае невозможности доказательства терапевтической эквивалентности в исследовании сравнительной фармакокинетики, необходимо ее подтвердить в сравнительном фармакодинамическом или клиническом исследовании с оценкой эффективности и безопасности, что требует гармонизации национальных и международных требований. Для предварительной оценки целесообразности выполнения сравнительных фармакокинетических исследований целесообразно использовать риск-ориентированную стратегию планирования исследований. В работе показана высокая ценность анализа гендерных различий, что говорит о целесообразности выполнения исследований у субъектов обоего пола. Наличие большого количества ошибок при планировании и оценки результатов исследований говорит о необходимости создания «препарат-специфичных» руководств к исследованиям биоэквивалентности для воспроизведенных препаратов, особенно для препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и аналогов эндогенных соединений.

Диссертация логично завершается 7 выводами, отражающими суть полученных результатов и вытекающими из содержания работы. Практические рекомендации и выводы информативны, обоснованы и целиком отражают суть работы.

По материалам диссертации опубликованы 36 печатных работ, 14 из которых опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, 6 - в журналах, индексируемых Web of Science и Scopus. По результатам выполнения 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 и опубликованные работы полностью отражают основное содержание диссертации.

Реализация результатов исследования

Полученные автором результаты свидетельствуют о целесообразности совершенствования системы нормативно-правового государственного регулирования в сфере обращения лекарственных средств в Российской Федерации в отношении особых категорий воспроизведенных препаратов, что позволит расширить возможные пути подтверждения терапевтической эквивалентности в случае невозможности выполнения фармакокинетического исследования биоэквивалентности.

При планировании исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных лекарственных препаратов могут быть использованы

предложенные автором риск-ориентированная стратегия фармакокинетических исследований и «препарат-специфичные» руководства.

Результаты работы использованы для определения взаимозаменяемости воспроизведённых препаратов и внедрены в информационную систему Департамента государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России «Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации».

Кроме того, данные, полученные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебном процессе при изучении разделов по фармакологии и клинической фармакологии студентами медицинских и фармацевтических специальностей, в работе научно-исследовательских центров и лабораторий, выполняющих исследования биоэквивалентности.

Принципиальные замечания

Принципиальных замечаний к диссертации нет. В то же время, хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Оценка биоэквивалентности это достаточно сложная и трудоёмкая процедура по результатам которой есть риски у потребителя и производителя. Введение дополнительной системы гендерной оценки взаимозаменяемости безусловно снизить риск потребителя, но повысит риск производителя. Хотелось бы услышать Ваше мнение, а насколько это оправдано? Ведь установленный диапазон эквивалентности - это величина статистически обоснованная, которая не учитывает гендерных различий, а производитель будет больше рисковать, что соответственно увеличить стоимость и скорость выведения на рынок лекарственных препаратов.
2. Хотелось бы услышать Ваше мнение касательно такого показателя фармакокинетики как скорость всасывания, ведь в клинической практике для некоторых случаев данный показатель играет важную роль. Может необходимо оценивать и данный показатель (как и было ранее)?

Таким образом, я положительно оцениваю эту большую, высокоинформативную и инновационную работу.

Заключение

Диссертационная работа Д.П. Ромодановского, представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалифицированной работой, содержащей решение актуальной научной проблемы в клинической

фармакологии, связанной с разработкой актуальных подходов и требований к изучению фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и аналогов эндогенных соединений.

Таким образом, по объему проведенной работы, актуальности темы, новизне и достоверности результатов, их значимости, методическому уровню работа полностью соответствует 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.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени.

Заведующий кафедрой
фармакологии Федерального
государственного автономного
образовательного учреждения высшего
образования «Белгородского
государственного национального
исследовательского университета»
доктор медицинских наук, профессор

Покровский
Михаил
Владимирович

20.10.2020

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Тел. +7 (4722) 30-13-73
Электронная почта:
pokrovskii@bsu.edu.ru

Лично подписать	<i>Покровского М.В.</i>
удостоверению	
Докладчик/доктор	<i>Покровского М.В.</i>
учреждения	
исследованию	
научно-исследовательской	
работы	

20



СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Покровский Михаил Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ») 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,
профессор, заведующий кафедрой
фармакологии и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет» (НИУ «БелГУ»)



Покровский
Михаил
Владимирович

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел. +7 (4722) 30-13-73

Электронная почта: pokrovskii@bsu.edu.ru

Личную подпись
удостоверяю
Документовед
управления
по развитию
персонала и
кадровой работе

Покровский

Михаил Владимирович

06.08



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	Покровский Михаил Владимирович
Учёная степень	Доктор медицинских наук
Шифр и наименование специальности, по которой защищена диссертация	14.03.06 - фармакология, клиническая фармакология
Учёное звание (по специальности, кафедре)	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»)
Занимаемая должность	заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	308015, г. Белгород, ул. Победы, 85
Телефон	+7 (4722) 30-13-73
Адрес электронной почты	pokrovskii@bsu.edu.ru
Список основных публикаций оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none">1. Buzov A.A., Kulikov A.L., Avtina T.V., Pokrovskii M.V., Osipova O.A. Development and validation of methods of quantitative determination of the new antidiabetic drug in the blood plasma of rats by high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection // Research Results in Pharmacology. 2016. Т. 2. № 1. С. 52-57.2. Galenko-Yaroshevsky P.A., Kulikov A.L., Vinakov D.V., Avtina T.V., Suzdalev K.F., Pokrovskii M.V. Pharmacokinetic studies derived indole ss-68 with antiarrhythmic and antianginal properties // Research Results in Pharmacology. 2016. Т. 2. № 2. С. 20-24.3. Avdeeva N.V., Kulikov A.L., Pokrovskii M.V., Avtina T.V. Pharmacokinetic studies of new antiparkinsonian drug Rapitalam // Research Results in Pharmacology. 2016. Т. 2. № 4. С. 3-8.4. Авдеева Н.В., Покровский М.В., Куликов А.Л. Основные фармакокинетические параметры субстанции рапиталам. В сборнике: Российская наука в современном мире. сборник статей X международной научно-практической конференции. 2017. С. 27-28.5. Захарова Е.В., Колесниченко П.Д., Покровский М.В. Фармакологическое взаимодействие энантиомеров

этилметилгидроксипиридина малата и розувастатина в экспериментальной модели острой гиперлипидемии. Вопросы диетологии. 2019. Т. 9. № 4. С. 52-55.

Доктор медицинских наук по специальности
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,
профессор, заведующий кафедрой фармакологии и
клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный
национальный исследовательский университет» (НИУ
«БелГУ»)



Покровский
Михаил
Владимирович

308015, г. Белгород, ул. Победы, 85

Тел. +7 (4722) 30-13-73

Электронная почта: pokrovskii@bsu.edu.ru

Личную подпись удостоверяю Документовед управления по развитию персонала и кадровой работе	<i>Покровский Михаил Владимирович</i>
	<i>Шей Шей</i> 06 08 20 20 г.

