

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Ушкаловой Елены Андреевны 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 выполненной работы**

В 90-х годах прошлого века эксперты ВОЗ пришли к заключению, что ни в одной стране нет достаточных средств на лекарственные средства и медицинские услуги, что явилось стимулом для развития фармакоэкономики и внедрения политики генерических замен и взаимозаменяемости лекарственных средств. В настоящее время политика взаимозаменяемости рекомендуется всеми международными организациями, занимающимися рациональным использованием лекарств.

Взаимозаменяемость направлена на снижение стоимости фармакотерапии, однако затратная эффективность воспроизведенных препаратов зависит от их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Чем сложнее химическая структура препарата, тем сложнее ее воспроизведение, поэтому для установления истинного профиля терапевтической эффективности и безопасности необходимо проведение адекватных пред- и пост- регистрационных исследований, позволяющих оценить их сопоставимость с оригинальными препаратами и, соответственно, регуляторные рекомендации, четко определяющие требования к таким исследованиям.

В соответствии с текущими международными подходами сопоставимость между воспроизведёнными и оригинальными препаратами, полученными путем химического синтеза, подтверждается в сравнительных фармакокинетических исследованиях биоэквивалентности. Наличие фармацевтической и подтвержденной биоэквивалентности позволяет рассматривать сравниваемые препараты как терапевтически эквивалентные. Однако существуют группы препаратов, для которых подтверждение фармакокинетической эквивалентности осложняется наличием высокой межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном или наличием в крови эндогенных аналогов. Это обуславливает необходимость других критериев для оценки сопоставимости препаратов данных групп.

В настоящее время отсутствуют четкие национальные требования к доказательству терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов. В РФ в отличие от многих зарубежных стран отсутствуют так называемые «препарат-специфичные» руководства («product-specific guidances»), в которых сформулированы ключевые требования для доказательства биоэквивалентности воспроизведённых препаратов в рамках конкретных наименований лекарственных средств. Важность разработки современных национальных требований к оценке фармакокинетики воспроизведенных препаратов особых категорий для подтверждения их терапевтической эквивалентности с оригинальными лекарственными препаратами, и последующей оценкой возможности их взаимозаменяемости, не вызывает сомнений.

Кроме того, в течение длительного времени обсуждается необходимость изучения биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов у субъектов разного пола, однако окончательное решение по этому вопросу до сих пор не принято. Оценка наличия гендерных различий между воспроизведенными и оригинальными препаратами позволит определить частоту их обнаружения.

Правильное планирование исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, особенно вышеуказанных категорий, на основе моделей прогнозирования результатов исследований позволит получить более точные данные об их сопоставимости с оригинальными лекарственными препаратами. Возможность прогнозирования исходов исследований представляет собой крайне актуальную задачу.

Поэтому по актуальности и новизне тема диссертационной работы Д.П. Ромодановского «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», не вызывает сомнений.

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

Диссертационное исследование имеет высокую степень научной новизны. Автором предложены алгоритмы и методологические принципы анализа результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов с целью подтверждения их терапевтической эквивалентности и определения взаимозаменяемости, соответствующие международным критериям оценки.

В результате выполнения работы автором впервые выполнен систематический обзор официальных отчетов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и являющихся аналогами эндогенных соединений. Впервые созданы списки особых категорий препаратов: 8 наименований препаратов определены как высоковариабельные; 7 - как препараты с узким терапевтическим диапазоном и 6 – как препараты аналоги эндогенных соединений. Впервые разработаны «препарат-специфические» руководства к исследованиям биоэквивалентности для 28 наименований лекарственных средств.

В части работы, посвящённой поиску гендерных различий в 30% проанализированных отчетов исследований выявлены статистически значимые гендерные различия  $C_{max}$  и AUC, что наглядно демонстрирует целесообразность данной оценки.

Значительный объем проанализированного материала позволил впервые применить последовательный статический анализ А. Вальда в модификации Е.В. Гублера для выявления 12 информативных факторов, связанных с результатами исследований биоэквивалентности, и разработать модель прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности, включающую данные факторы. Точность прогнозов модели составила 90%.

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

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

В работе приведены подходы к подтверждению терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов в Российской Федерации, гармонизированные с международными требованиями. Предложены дополнительные ограничения к применению процедуры «biowaiver» для особых категорий лекарственных препаратов.

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, имеют высокую значимость, т.к. 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.

Исследование позволило подробно изучить и определить основные проблемные места в дизайне исследований биоэквивалентности особых категорий препаратов и предложить подходы и пути их решения в виде «препарат-специфических» руководств к изучению биоэквивалентности и концепции риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований, с учетом разработанной модели прогнозирования результатов исследований.

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

Таким образом высокая практическая значимость результатов диссертационного исследования заключается в разработке перечней особых категорий лекарственных препаратов, «препарат-специфических» руководств к изучению биоэквивалентности, создания перечня взаимозаменяемых препаратов. В диссертационной работе разработана модель прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности и обоснована перспективность ее применения в рамках концепции риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований.

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

Диссертационная работа написана в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания собственных результатов, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы и приложений. Объем работы составил 385 страниц машинописного текста в основной части, дополнительно 65 страниц занимают 9 приложений. Работа иллюстрирована 57 рисунками, 3 схемами и 236 таблицами. Список литературы и источников информации включает 83 отечественных и 380 иностранных авторов, также по тексту диссертации даны 83 подстрочные ссылки на нормативные и регуляторные документы.

Во «Введении» освещена актуальность темы, сформулированы цель, задачи исследования и положения, выносимые на защиту, представлены научная новизна и практическая значимость работы, данные об апробации и степени достоверности, данные о внедрении результатов исследования и публикациях по теме диссертационного исследования, описан личный вклад автора, объем и структура диссертации.

Обзор литературы состоит из 5 разделов, посвященных описанию концепции исследований биоэквивалентности и основным понятиям; описанию проблем, связанных с исследованиями биоэквивалентности препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетики, с узким терапевтическим диапазоном, аналогов эндогенных соединений; возможностям прогнозирования результатов биоэквивалентности и вопросам гендерных



различий воспроизведённых препаратов в сравнении с оригинальными. В разделе представлен текущий объём национальных и международных документов регулирующих проведение сравнительных фармакокинетических исследований. В обзоре литературы приводится достаточное количество работ отечественных и зарубежных авторов, большинство цитируемых источников датированы давностью, не превышающей 5 лет. Обзор написан хорошим литературным языком, логичность его построения позволяет обосновать актуальность темы диссертационного исследования.

Глава «Материалы и методы» состоит из 2 основных частей с описанием этапов комплексного аналитического исследования, которое состояло из сравнительного анализа нормативных документов, научных публикаций и систематического обзора отчетов официальных рандомизированных исследований биоэквивалентности, выполненных в соответствии с правилами надлежащей клинической практики и принципами доказательной медицины. В главе приведены подробные характеристики использованных материалов и методов проведения исследования, графические схемы каждого этапа исследования. Подробно описан характер сбора данных для исследования. Значительный объем данных, включенных в анализ (результаты 290 исследований биоэквивалентности воспроизведённых препаратов), можно считать достаточным для получения достоверных результатов. Использованные статистические методы являются адекватными и широко используемыми в научных публикациях 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» включает описание полученных результатов исследований, вся информация представлена в классическом научном стиле и включает 5 разделов. Результаты исследования показали, что в настоящее время имеются значимые различия международных и российских подходов к оценке терапевтической эквивалентности, что в свою очередь требует разработки и внедрения соответствующих требований. По итогам анализа нормативных документов и научных публикаций выполнены SWOT анализ риск-ассоциированных факторов, разработаны алгоритм и методологические принципы планирования и оценки исследований биоэквивалентности. Представлены соответствующие графические схемы.

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. Частота встречаемости различий у мужчин и женщин были сопоставимы. Для 42 воспроизведённых препаратов подтверждены гендерные различия в сравнении с оригинальными препаратами, обусловленные различиями в лекарственных формах, несмотря на фармацевтическую эквивалентность. Для 17 наименований лекарственных средств при симуляционных расчетах 90% доверительных интервалов отдельно в популяции субъектов мужского и женского пола выявлялось наличие неэквивалентных результатов в 71 и 56 исследований. Анализ факторов, ассоциированных с результатами исследований биоэквивалентности, выявил 12 наиболее информативных факторов, которые

были положены в основу создания прогностической таблицы и модели прогнозирования результатов биоэквивалентности. Результаты проверки правильности прогнозов продемонстрировали, что верные прогнозы встречались в 92%. На основе модели прогнозирования сформулирована стратегия принятия решений в отношении целесообразности выполнения сравнительных фармакокинетических исследований воспроизведённых препаратов. К достоинствам данной главы стоит отнести ее хорошую иллюстрированность большим количеством таблиц и рисунков, в которых суммированы все проведенные в рамках диссертационной работы исследования и их результаты.

Диссертация заканчивается анализом и сопоставлением результатов с другими аналогичными исследованиями в главе «Обсуждение результатов и заключение». Полученные автором данные согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами. Особенно стоит отметить, что в главе сформулированы основные положения концепции риск-ориентированной стратегии планирования фармакокинетических исследований особых категорий воспроизведенных препаратов, которая обобщает все полученные результаты и является логичным исходом исследования.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным задачам и вытекают из полученных результатов.

Автореферат диссертации написан четким, лаконичным языком, хорошо иллюстрирован и полностью отвечает содержанию работы. Автореферат оформлен в соответствие с ГОСТом, замечаний к автореферату нет.

Материалы исследования были доложены и обсуждены на 16 различных конференциях. Основные результаты диссертации отражены в 36 публикациях, в том числе 14 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикаций основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. В журналах, индексируемых Web of Science и Scopus опубликовано 6 работ.

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

Полученные автором результаты свидетельствуют о целесообразности использования предложенной риск-ориентированной стратегии фармакокинетических исследований при планировании исследований и последующей оценки результатов с помощью разработанного алгоритма и методологических принципов анализа для особых категорий воспроизведенных препаратов с целью оценки их взаимозаменяемости и оценки наличия гендерных различий.

Принципиально важным результатом, полученным в исследовании, является создание перечней особых категорий препаратов, реестра взаимозаменяемых препаратов и «препарат-специфичных» руководств к изучению биоэквивалентности ряда лекарственных средств, что позволяет значительно облегчить бремя для разработчиков и исследователей лекарственных средств, а также усовершенствовать систему экспертизы воспроизведенных препаратов и повысить преимущество решений.

Полученные результаты исследования внедрены в информационную систему Минздрава России «Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации» (перечень взаимозаменяемых препаратов), а также включены научно-техническую продукцию по темам научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «ЯГМУ» Минздрава России и ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.



Результаты работы могут быть использованы в программе преподавания фармакологии и клинической фармакологии студентам медицинских и фармацевтических специальностей, в работе научно-исследовательских центров и лабораторий, выполняющих исследования биоэквивалентности.

#### Принципиальные замечания

Принципиальных замечаний к структуре и содержанию диссертационной работы нет. Работа вызывает большой научно-практический интерес.

#### Заключение

Таким образом, диссертационная работа Ромодановского Дмитрий Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» является актуальной, законченной научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенного исследования решена важная задача - разработка актуальных подходов и требований к изучению фармакокинетики воспроизведенных лекарственных препаратов с высокой межиндивидуальной вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном и наличием эндогенных концентраций, что имеет существенное значение для фармакологии, клинической фармакологии и практической медицины в целом. По актуальности темы, объему проведенных исследований, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов диссертационная 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., с изм. от 26.05.2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а сам автор достоин присуждения искомой ученой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры  
общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»

Ушкалова Елена Андреевна

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
Тел. +7 (495) 787-38-03 (доб. 28-25)  
Электронная почта: ushkalova\_ea@rudn.university

Подпись заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета МИ РУДН  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов», к.фарм.н., доцент

Медицинский институт РУДН  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8  
Тел. +7 (495) 433-27-29  
Электронная почта: med@rudn.ru



12.11.2020



## СОГЛАСИЕ ОППОНЕНТА

Я, Ушкалова Елена Андреевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» 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.

Согласна на обработку моих персональных данных.

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая  
фармакология,  
профессор кафедры общей и клинической  
фармакологии  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов»

Ушкалова  
Елена  
Андреевна

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
Тел. +7 (495) 787-38-03 (доб. 28-25)  
Электронная почта: ushkalova\_ea@rudn.university

Подпись профессора, д.м.н. Е.А. Ушкаловой заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова



### 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>Ушкалова Елена Андреевна</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)	профессор
Полное наименование организации, являющейся основным местом работы	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Занимаемая должность	профессор кафедры общей и клинической фармакологии
Почтовый индекс, адрес	117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
Телефон	+7 (495) 787-38-03 (доб. 28-25)
Адрес электронной почты	ushkalova_ea@rudn.university
Список основных публикаций оппонента по профилю диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Ушкалова Е.А.</b>, Зырянов С.К., Ушкалова А.В. Воспроизведенные лекарственные средства и особенности их регулирования. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 3. С. 82-87.</li> <li>2. <b>Ушкалова Е.А.</b>, Раснер П.И. Оригинальные и дженерические препараты: есть ли отличие? Эффективная фармакотерапия. 2016. № 41. С. 43-44.</li> <li>3. <b>Ushkalova E.A.</b>, Zyryanov S.K., Zatulochina K.E. Generic substitutions of antiepileptic drugs: is it possible to put an end to the discussion? Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018. Т. 10. № S1. С. 75-80.</li> <li>4. Гопиенко И.А., <b>Ушкалова Е.А.</b>, Зырянов С.К. Воспроизведённые лекарственные препараты в онкологии. Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 15-22.</li> <li>5. <b>Ушкалова Е.А.</b>, Зырянов С.К., Гопиенко И.А. Экономические проблемы фармакотерапии онкологических заболеваний. Фармакоэкономика.</li> </ol>



	Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2020. Т. 13. № 1. С. 64-70.
--	--

Доктор медицинских наук по специальности  
14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология,  
профессор кафедры общей и клинической  
фармакологии  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы  
народов»

Ушкалова  
Елена  
Андреевна

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
Тел. +7 (495) 787-38-03 (доб. 28-25)  
Электронная почта: ushkalova\_ea@rudn.university

Подпись профессора, д.м.н. Е.А. Ушкаловой заверяю:  
Ученый секретарь Ученого совета Медицинского института  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»  
к.фарм.н., доцент



Т.В. Максимова