

Отзыв

на автореферат диссертационной работы Ромодановского Дмитрия Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.03.06 - «Фармакология, клиническая фармакология» (медицинские науки).

Российский фармацевтический рынок развивается за счет воспроизведенных препаратов, доля которых составляет от 78 до 95 %. Расширение рынка за счет воспроизведенных препаратов диктует повышенные требования к доказательству их эффективности и безопасности с целью «замещения» более дорогого оригинального препарата на более дешевый. Проблема «взаимозаменяемости» лекарственных препаратов затрагивает терапевтические и социально-экономические вопросы. Система оценки взаимозаменяемости в России отличается от таковой в зарубежных странах. За рубежом терапевтическую эквивалентность признают на основании научных критериев, а взаимозаменяемость — исходя из сложившейся социально-экономической обстановки. Биоэквивалентность представляет собой возможность подтверждения терапевтической эквивалентности и не сводится лишь к фармакокинетическому исследованию. Подтверждение терапевтической эквивалентности возможно, в том числе, на основании сравнительных исследований *in vitro* («*biowaiver*»), т.е. без проведения клинических исследований биоэквивалентности.

Современным и актуальным решением этой проблемы является проведение анализа зарубежных принципов оценки «взаимозаменяемости» препаратов с целью обоснования подходов к оптимизации национальной системы определения взаимозаменяемости и концепции доказательства терапевтической эквивалентности.

Особенно важной задачей является разработка национальных подходов по вопросам подтверждения биоэквивалентности «особых категорий лекарственных препаратов», для которых требуются индивидуальные критерии. В этой ситуации необходимо выполнение большого систематического анализа, который позволяет выявить особые категории лекарственных препаратов с высокой вариабельностью фармакокинетики, узким терапевтическим диапазоном или являющихся аналогами эндогенных соединений, обобщить их основные фармакокинетические данные и выявить ошибки дизайна и/или результатов исследований биоэквивалентности.

В диссертационной работе Д.П. Ромодановского сделан первый и серьезный шаг по разработке национальных «препарат-специфических руководств» к изучению биоэквивалентности воспроизведенных препаратов. Автором определены ключевые аспекты для планирования и оценки исследований биоэквивалентности препаратов аторвастатина, симвастатина, розувастатина, ловастатина, каптоприла, лизиноприла, периндоприла, рамиприла, фозиноприла, эналаприла, валсартана, ирбесартана, кандесартана, лозартана, олмесартана, телмисартана, кислоты вальпроевой, варфарина, карбамазепина, левотироксина, такролимуса, циклоспорина, эверолимуса, колекальциферола, левокарнитина, мелатонина, кислоты урсодезоксихолиевой, кислоты фолиевой, что подчеркивает научно-практическую значимость выполненных исследований и позволяет разработчикам воспроизведенных лекарственных препаратов обращаться к указанным «препарат-специфическим» руководствам.

Также автором определены частота встречаемости высоковариабельных препаратов, основные проблемные места и основные ошибки в проведении оценки и предоставлении отчетности результатов исследований биоэквивалентности особых категорий воспроизведенных препаратов. Оценена взаимозаменяемость проанализированных воспроизведенных препаратов.

Материалы диссертационного исследования содержат новые сведения о возможных гендерных различиях фармакокинетики воспроизведенных и оригинальных препаратов,

автором предложены алгоритмы по выявлению таких различий и их статистической оценки. Анализ биофармацевтических характеристик воспроизведенных препаратов позволил высказать положение о том, что подтверждение терапевтической эквивалентности путем проведения сравнительных *in vitro* исследований на основании процедуры «biowaiver» не применимо для данных категорий воспроизведенных препаратов. Исследована также возможность разработки прогностической модели определения исходов исследований биоэквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов на основании методики Е.В. Гублера. Продемонстрировано, что прогностическая модель может быть использована при планировании сравнительных фармакокинетических исследований.

Диссертационное исследование выполнено с использованием большого количества теоретического материала в виде анализа научных публикаций и нормативных документов (537 источника информации) в области обращения лекарственных средств, а также с использованием значительного количества отчетов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов (290 официальных отчетов исследований биоэквивалентности).

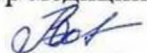
Автореферат представлен в классическом стиле, содержит все необходимые данные и отражает основные достижения автора.

Анализ автореферата позволяет сделать вывод, что диссертационная работа Д.П. Ромодановского «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» (медицинские науки) является завершенной научно-квалификационной работой, обладает практической значимостью и является актуальной, так как в ней решена проблема разработки национальных требований к оценке фармакокинетики особых категорий лекарственных препаратов.

В соответствии с вышеизложенным диссертационная работа Ромодановского Дмитрий Павловича «Разработка требований для оценки фармакокинетики синтетических препаратов в рамках концепции терапевтической эквивалентности особых категорий лекарственных препаратов» по методическому уровню, новизне, актуальности, научно-практической значимости результатов, обоснованности выводов и рекомендаций полностью соответствует всем требованиям, в том числе пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии

ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, доктор медицинский наук, доцент

 Любовь Валерьевна Ловцова

Место работы: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России)

Должность: заведующая кафедрой общей и клинической фармакологии

Адрес: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Телефон: +7-831-439-09-43. E-mail: rector@pimunn.ru

Подпись доктора медицинских наук, доцента Л.В. Ловцовой заверяю.

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России,
доктор биологических наук





Наталья Николаевна Андреева

23 10 2020