

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России



ОТЗЫВ

Федерального Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертацию Тутер Елены Александровны на тему: «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», представленную на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

В настоящее время в клинической практике достаточно широко применяются лекарственные препараты (ЛП), созданные на основе моноклональных антител (МАТ), которые используются для лечения заболеваний, характеризующихся длительным прогрессирующим течением (заболевания онкологического профиля, аутоиммунной природы, аллергические заболевания), а также в трансплантологии для профилактики и подавления реакции отторжения. Область их клинического применения постоянно расширяется.

Во всем мире наиболее быстрая динамика роста продаж биотехнологических препаратов наблюдается именно в сегменте МАТ. Эти

препараты имеют высокую стоимость, поэтому разработка и внедрение на рынок биологически аналогичных ЛП позволит снизить затраты здравоохранения на лечение таких сложно излечимых заболеваний, как, например, онкологические и аутоиммунные заболевания.

Изучение сравнительной специфической активности биоаналогов на этапе их доклинического изучения как первичного доказательства их фармакологических свойств и соответствия по данному показателю ЛП сравнения, является одним из важных этапов подтверждения биоаналогичности.

На данный момент в Российской Федерации отсутствуют конкретные требования по подтверждению, в частности, сопоставимой специфической активности биоаналогичных мАТ лекарственному препарату сравнения, что затрудняет и затягивает разработку и, впоследствии, регистрацию таких препаратов. Кроме того, в России также отсутствуют нормативно-правовые акты, регламентирующие требования к доказательству биоаналогичности с учетом международного опыта, которые бы носили обязательный характер.

В этом плане актуальность диссертационного исследования Тутер Елены Александровны, которое ставит цель определить общие принципы изучения специфической активности биоаналогов мАТ в доклинических исследованиях, не вызывает сомнений.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Диссертация содержит ряд новых и важных научных данных.

Автором впервые обобщены методы определения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ, заявленных к регистрации в России, таких как ритуксимаб, ададимумаб, инфликсимаб, бевацизумаб, трастузумаб на основании данных регистрационных досье, включающие в себя результаты исследования как *in vitro*, так и *in vivo*.

Впервые, как необходимый элемент доклинического фармакодинамического изучения сопоставимости биоаналогичных мАТ в соответствии с нормативными документами РФ и требованиями Европейских руководств по биотехнологическим ЛП, апробирована и воспроизведена методика подтверждения сопоставимости по специфической активности биоаналогов большинства мАТ – комплемент-зависимая цитотоксичность (КЗЦ) на примере ритуксимаба.

Автором в настоящем исследовании впервые разработана программа подтверждения сопоставимости по специфической активности на этапе доклинического фармакодинамического изучения биоаналогов ритуксимаба.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научные положения, результаты и выводы, сформулированные в диссертации, обоснованы, убедительно аргументированы. Достаточный объем проведенных исследований и корректный статистический анализ позволил автору получить достоверные результаты, которые документированы полноценным количеством рисунков и таблиц, что облегчает восприятие материала.

Выводы и практические рекомендации аргументированы, закономерно вытекают из представленного материала, отражают содержание диссертации и полностью соответствуют поставленным задачам.

Таким образом, обоснованность и достоверность научных положений, результатов и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работы, из них 3 статьи в журналах из перечня ВАК РФ.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Установленные автором методы подтверждения биоаналогичности по специфической активности мАТ на этапе их доклинического фармакодинамического изучения могут быть использованы разработчиками на этапе планирования и реализации программы изучения сопоставимости биоаналогов мАТ и ЛП сравнения, что позволит уменьшить расходы и оптимизировать ресурсы на разработку таких дорогостоящих ЛП как мАТ.

Апробация и воспроизведение методики определения КЗЦ на примере бианалогичного ритуксимаба подтверждает ее пригодность с целью изучения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ и ЛП сравнения.

Результаты диссертационной работы Тутер Е.А. использованы в практике экспертной работы Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, а также в двух методических указаниях.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты диссертационной работы могут быть использованы разработчиками биоаналогов мАТ при планировании программы проведения доклинических фармакодинамических исследований, а также в деятельности таких экспертных организаций как ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России и учебном процессе медицинских ВУЗов, например, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Особенности постановки метода КЗЦ и статистическую обработку полученных результатов можно использовать при воспроизведении

указанного метода не только в рамках подтверждения сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ, но и в рамках рутинного подтверждения качества мАТ.

Заключение

Диссертационная работа Тутер Елены Александровны «Общие принципы изучения специфической активности лекарственных препаратов моноклональных антител в доклинических исследованиях как базовый показатель их биологической аналогичности», представленная на соискание учёной степени кандидата биологических наук, представляет собой законченную научно-квалификационную работу, содержащую решение задачи определения принципов оценки сравнительной специфической активности биоаналогов мАТ, имеющей существенное значение для разработки и регистрации таких препаратов, поскольку позволяет сэкономить значительные временные и экономические ресурсы.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Тутер Елены Александровны соответствует требованиям пп. 9-11 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016г. № 748), в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. Автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика РАМН П.В. Сергеева

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» (протокол № 15 от «25» апреля 2017 г.).

Заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии им. академика П.В. Сергеева
медицинско-биологического факультета
ФГБОУ ВО РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Минздрава России,
чл.-корр. РАН, профессор

Шимановский Николай Львович

«26» 04 2017 г.

Подпись профессора Шимановского Н.Л. «удостоверяю»

Ученый секретарь
РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Д.м.н., доцент



Ольга Юрьевна Милушкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Тел.: (495) 434-14-22 e-mail: rsmu@rsmu.ru