

**УТВЕРЖДАЮ**

Ректор ФГБОУ ВО РязГМУ

Минздрава России

доктор медицинских наук, профессор



Калинин Роман Евгеньевич

«15» *декабря* 20*24*

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу **Колгановой Марии Алексеевны** на тему: **«Разработка методик определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА»**, представленную в диссертационный совет ДСУ 208.002.02 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### **Актуальность темы исследования**

Тема диссертационного исследования Колгановой М.А., посвященного разработке биоаналитических методик определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека, обладает высокой актуальностью для современной медицины и фармации.

В первую очередь это обусловлено заболеванием, для лечения которого используется лекарственный препарат (ЛП) гуманизированных моноклональных антител (МкАТ) трастузумаб, – это HER2-положительный рак молочной железы (РМЖ). Данный подтип рака молочной железы по различным оценкам составляет от 20 до 30 % всех случаев РМЖ, который является первым по распространенности типом онкозаболеваний среди женщин по всему миру. При этом именно введение в клиническую практику HER2-направленных ЛП позволило радикально снизить смертность в случае выявления гиперэкспрессии рецептора

HER2 в организме пациенток. Комбинированная терапия HER2-положительного РМЖ препаратами моноклональных антител в сочетании с химиотерапией и ингибиторами тирозинкиназы на сегодняшний день входит в клинические рекомендации и успешно демонстрирует свою эффективность как в России, так и во всем мире.

Тем не менее, на данный момент на территории Российской Федерации доступ пациенток к трастузумабу может быть ограничен, например, в связи с экономическими причинами, так как препарат является достаточно дорогостоящим, или в связи с дефектурой. Учитывая данные факты, а также общие цели и задачи по импортозамещению лекарственных препаратов, отраженные в том числе в Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 года, разработка и регистрация отечественных биоаналогов трастузумаба представляется крайне востребованной задачей. При этом любая разработка и регистрация биоаналоговых ЛП требует от производителя проведения собственных клинических исследований (КИ) с участием добровольцев и пациентов, поэтому актуальной также остается задача разработки биоаналитических методик, способных сопровождать проведение подобных сравнительных КИ и обеспечивать получение данных для оценки фармакокинетики и иммуногенности препаратов-биоаналогов.

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтической науки**

Диссертационная работа Колгановой М.А. выполнена согласно тематике и плану научно-исследовательских работ кафедры фармацевтической и токсикологической химии имени А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Совершенствование образовательных технологий додипломного и последипломного медицинского и фармацевтического образования» (№ государственной регистрации: 01.2.011.68237).

## **Новизна исследования и полученных результатов**

В ходе выполнения диссертационного исследования автором разработана и валидирована методика количественного определения трастузумаба методом иммуноферментного анализа (ИФА), обладающая широким аналитическим диапазоном и высокой производительностью анализа, а также разработана и валидирована методика полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу, дополненная специальной пробоподготовкой образцов сыворотки крови с кислотной диссоциацией и аффинным отделением интерферирующего трастузумаба. Кроме того, в рамках апробации разработанных и валидированных методик автором проведен анализ образцов сыворотки крови добровольцев-участников сравнительного КИ биоаналогичности препаратов трастузумаба, в результате чего изучена фармакокинетика и иммуногенность отечественного препарата-биоаналога «Трастузумаб», а также доказана его фармакокинетическая эквивалентность (биоаналогичность) препарату сравнения.

### **Значимость полученных результатов для науки и практики**

Разработанные методики количественного определения трастузумаба и полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу могут быть использованы не только в рамках проведения аналитической части КИ препаратов трастузумаба, но и потенциально применимы для проведения терапевтического лекарственного мониторинга трастузумаба, включая мониторинг безопасности терапии (мониторинг нежелательной иммуногенности). Более того, учитывая выбранный метод анализа – метод ИФА, не требующий использования специализированного оборудования или дорогостоящих реактивов, применение разработанных методик может быть экономически целесообразным для нужд различных биоаналитических лабораторий.

Основные научные положения, выводы и результаты диссертационной работы Колгановой М.А. внедрены и использованы в:

– научно-практической деятельности общества с ограниченной ответственностью «Центр фармацевтической аналитики» (акт внедрения б/н

от 25.08.2023);

– научно-практической деятельности исследовательского центра общества с ограниченной ответственностью «Сайнтифик Комплайнс» (акт внедрения б/н от 04.12.2023);

– регистрационном досье препарата «Трастузумаб» в рамках представления результатов КИ I фазы обществом с ограниченной ответственностью «Мабскейл» (акт внедрения б/н от 22.09.2023).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад Колгановой М.А. является определяющим на каждом из этапов проведенного исследования: от анализа литературных данных и постановки основной цели и задач до непосредственного проведения экспериментальных работ, обобщения и анализа полученных данных, их статистической обработки и последующего внедрения результатов в практику. Автором лично разработаны и валидированы две биоаналитические методики, основанные на методе ИФА, при этом для методики полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека дополнительно предложена специальная пробоподготовка биологических образцов, направленная на улучшение устойчивости методики к интерферирующему препарату. С использованием валидированных методик диссертантом проведен анализ образцов сыворотки крови добровольцев в рамках сравнительного КИ биоаналогичности I фазы, а также по результатам анализа образцов проведена оценка иммуногенности и фармакокинетической эквивалентности сравниваемых препаратов трастузумаба.

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

Основные научные положения диссертационной работы Колгановой М.А. могут быть использованы в качестве теоретической основы при разработке биоаналитических методик для оценки фармакокинетики и иммуногенности других препаратов-биоаналогов на основе технологии МкАТ.

Разработанные и валидированные методики могут быть использованы в биоаналитических лабораториях для определения концентрации трастузумаба и выявления антител к препарату в биологических образцах субъектов КИ биоаналогичности, включая исследования III фазы и пострегистрационные исследования.

Методика количественного определения трастузумаба потенциально применима для проведения терапевтического лекарственного мониторинга трастузумаба у пациенток при многократном введении, а методика определения анти-лекарственных антител к трастузумабу подходит для оценки иммуногенности препарата в рамках мониторинга безопасности терапии трастузумабом.

### **Полнота освещения результатов диссертации**

Результаты проведенного исследования опубликованы в составе 8 печатных работ, из них 4 – оригинальные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus, 3 иные публикации по результатам исследования, из которых одна статья – обзорная, а также 1 тезисы, опубликованные в сборнике материалов научно-практической конференции с международным участием.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа изложена на 142 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы, основные результаты и их обсуждение, общие выводы, заключение, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы, а также список литературы, включающий в себя 101 источник (69 из них – зарубежных), и 2 приложения. Работа проиллюстрирована 10 рисунками и 23 таблицами, две из которых представлены в приложении.

Во **Введении** приводится краткое резюме основных аспектов выполненной диссертационной работы: раскрывается актуальность выбранной темы исследования, приводится основная цель и задачи, сформулированные для ее достижения, представлена информация о научной новизне, теоретической и

практической значимости работы, а также кратко изложена методология диссертационного исследования.

В **Главе 1** представлен обзор отечественной и зарубежной литературы, посвященный основному объекту исследования – молекуле трастузумаба. В рамках литературного обзора последовательно рассмотрено многообразие биологических лекарственных препаратов, представленных на современном фармацевтическом рынке, общие требования к разработке и регистрации препаратов-биоаналогов, а также дана всесторонняя характеристика объекта исследования. Для трастузумаба приводится информация о структуре и механизме действия, фармакокинетике и иммуногенности, а также о существующих на сегодняшний день биоаналогах оригинального ЛП. Также в первой главе содержится обобщенная информация об основных методах и методиках определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к нему в биологических объектах, на основании чего автором сделан вывод о применимости для данных целей метода ИФА.

**Глава 2** представляет собой описание основных материалов и методов исследования. Помимо основного оборудования, реактивов и материалов, использованных для проведения анализа, в данном разделе представлено полное описание разработанных методик, а также приводится информация о дизайне сравнительного КИ I фазы, биологические образцы из которого, наряду с самим исследуемым препаратом-биоаналогом, являются одним из основных объектов исследования.

В **Главе 3** приводятся основные экспериментальные данные, полученные в ходе исследования, а также их статистическая обработка и обсуждение результатов. Подробно описана разработка и полная валидация двух биоаналитических методик: количественного определения трастузумаба и полуколичественного определения анти-лекарственных антител к трастузумабу в сыворотке крови человека методом ИФА. По итогам валидации отмечено, что методика количественного определения трастузумаба в сыворотке крови человека методом ИФА обладает широким аналитическим диапазоном, характеризуется высокой специфичностью и селективностью, а также демонстрирует требуемые

значения правильности и прецизионности получаемых значений. Методика полуколичественного определения анти-лекарственных антител является чувствительной, прецизионной и демонстрирует высокую устойчивость к интерферирующему трастузумабу, обеспечиваемую предложенной автором специальной пробоподготовкой биологических образцов. Результаты валидации методик, удовлетворяющие всем критериям приемлемости, обуславливают применимость разработанных методик для анализа биологических образцов добровольцев в рамках проведения сравнительного КИ препаратов трастузумаба.

В третьей главе также представлены результаты анализа биологических образцов добровольцев-участников КИ I фазы, рассчитаны основные фармакокинетические параметры трастузумаба, построены фармакокинетические профили сравниваемых препаратов, а также проведена сравнительная оценка иммуногенности исследуемого препарата и препарата сравнения. На основании полученных результатов установлена биоаналогичность исследуемого отечественного препарата-биоаналога и оригинального ЛП.

Сформулированные диссертантом выводы напрямую основываются на полученных экспериментальных данных и результатах их обработки и анализа.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа Колгановой М.А. является самостоятельным, законченным научным трудом, который, учитывая совокупность полученных данных и сформулированных научных положений и выводов, может внести весомый вклад не только в академическую науку, но и в практику современной медицины и фармации. Однако при ознакомлении с работой возникли следующие замечания и вопросы к диссертанту:

1. Насколько допустимо в названии диссертации использовать аббревиатуру (ИФА)?

2. В работе приведено 6 задач, для диссертации на соискание ученой степени кандидата наук – этого более чем достаточно. Поэтому задача 1 представляется необязательной, т.к. по сути является литературным обзором.

Стоит отметить, что вышеуказанные замечания и вопросы не являются критическими, не снижают научно-практической ценности диссертационного исследования Колгановой М.А., имеют дискуссионный характер, а также не влияют на общую положительную оценку работы.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Колгановой Марии Алексеевны на тему: «Разработка методик определения трастузумаба и анти-лекарственных антител к трастузумабу в биологических объектах методом ИФА» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке и валидации методик определения трастузумаба и антител к нему, позволяющих оценить фармакокинетику и иммуногенность препарата в ходе проведения клинических исследований биоаналогичности, что имеет существенное значение для фармацевтической химии, фармакологии и клинической фармакологии и соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными приказом ректора № 1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Колганова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия и 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

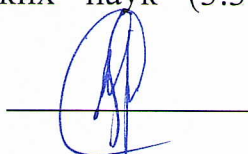
Отзыв на диссертационную работу Колгановой Марии Алексеевны заслушан и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет



имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от «24» декабря 2024).

Отзыв подготовили:

Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор биологических наук (3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология), доцент



Черных Иван Владимирович


Доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент



Фролова Марина Александровна

Подпись Черных Ивана Владимировича и Фроловой Марины Александровны заверяю:

Проректор по научной работе и инновационному развитию  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор



И.А. Сучков

«25» декабря 2024

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
адрес: 390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9,  
тел.: +7(4912) 97-18-01  
e-mail: rzgmu@rzgmu.ru