

Tóthfalusi László
Bioekvivalencia-vizsgálatok biostatisztikai és farmakometriai elemzése
című

MTA doktori értekezésének bírálata

A doktori értekezés a generikus készítmények bioekvivalencia-vizsgálatával foglalkozik, konkrétan az ekvivalencia-hipotézis speciális aspektusait vizsgálja farmakokinetikai, farmakodinámiás és statisztikai szempontból.

A dolgozat 110 oldal terjedelmű, 76 irodalmi hivatkozást, 40 ábrát és 14 táblázatot tartalmaz. Az értekezéshez kapcsoló saját közlemények száma 35, ami külön fejezetbe került „S” jelzéssel. Ezek a publikációk, kettő kivételével, 1996 és 2003 között keletkeztek, ami a téma akkori aktualitását mutatja. Szép kivitelű, igényesen összeállított mű. Külön érdeme, hogy magyarázó szöveggel látja el az egyes fejezeteket, s ezzel érthetővé teszi a nem mindig könnyű bioekvivalencia-metrikák megértését.

Igen szerencsésnek mondható a téma többes megközelítése, miszerint a Jelölt gyógyszerészi és programtervező matematikusi diplomával is rendelkezik. A témában való jártasságát jól mutatja, hogy bekapcsolódott az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) munkájába is, mint kinetikus és statisztikus értékelő.

Céltűzés: a munka a valós életből vett 5 olyan kritikai szempontra keresi a választ, bioekvivalencia-metrikák kutatásával és fejlesztésével, ami az 1990-ben az USA-ban bevezetett, és azzal megegyező európai bioekvivalencia-vizsgálat szabályozásával kapcsolatos. Ezek a szempontok a következők: i) a bioekvivalencia-határ (80-125%) túl szűk, túl kicsi (nagyváltozékonyságú gyógyszerek), ii) a bioekvivalencia-limit túl tág (keskeny terápiás ablakkal rendelkező készítmények), iii) a limit jó, de a metrika nem jó (harmadik bioekvivalencia-metrika), iv) individuális bioekvivalencia-koncepció, v) nem hagyományos készítmények (biotechnológiai úton előállított és „nano” gyógyszerek) generikus formáinak összehasonlíthatósága. A céltűzésben feltett kérdések háttere, példákkal és irodalmakkal jól alá van támasztva, mutatva azok indokoltságát.

Irodalmi háttér: a mű húsz oldal terjedelemben mutatja be a bioekvivalencia-vizsgálatok elméletét és gyakorlatát. A jogi szempontok mellett a gyógyszerfejlesztésben betöltött

szerepét, a gazdasági aspektusokat, valamint a farmakometriai modelleket ismerteti. A bioekvivalencia-vizsgálatok statisztikai analíziséhez kapcsolódóan a statisztikai hipotézis-vizsgálatot, az erőgörbék elemzését, az elemszám becslését és az individuális bioekvivalencia- koncepciót vázolja fel.

Igen speciális témáról van szó, ahol a különböző hatásági útmutatások a mérvadóak. Felmerül a kérdés a 76 irodalmi hivatkozás láttán, hogy mennyire kutatott ez a terület, illetve a kutatási eredmények mennyire kerülnek publikálásra, esetleg a hatásági elvárások között bukkannak fel újként.

Módszerek: az eredmények kiértékelése személyi számítógép segítségével történt. Különböző gépkonfigurációkat és operációs rendszereket használt a Jelölt 1986 és 2010 között. Eltérő programozási nyelveket és környezeteket alkalmazott, s publikálta is az ezekkel elért eredményeket (lásd 3.2 táblázat). Programozói munkája során minőségbiztosítási és szoftvermérnöki szempontokat vett figyelembe (validáció, sebesség- és memóriaoptimalizálás). A szimulációs paraméterter dimenziójának csökkentésére több egydimenziós analízist, átparametrizálást, a paraméterter restrikciónját, valamint az extremitások és határfeltételek keresését alkalmazta.

Eredmények: az értekezés 63 oldal terjedelemben mutatja be az eredményeket. Logikusan felépített, jól követhető, a témában kevésbé jártas olvasó számára is érthető összeállítás. Ez a fejezet a bioekvivalencia-metrikák vizsgálatával indul, majd ezt követik azok a fejezetek, amelyek konkrét példákon keresztül mutatják be azok alkalmazhatóságát. Végül a nem hagyományos készítmények bioekvivalenciáját tárgyalja a szerző.

A fentiek mellett a mű áttekintést ad a Jelölt elmúlt 25 éves kutató-, és fejlesztőmunkájáról, amit matematikai-statisztikai eszközökkel és számítógépes szimulációval ért el. A téma az orvosinformatikához tartozik, amelynek részét képezi a biostatisztika és a farmakometria is. Ez utóbbi hatalmas fejlődésen ment át az elmúlt 30 évben, amihez a jelen munka is nagyban hozzájárult.

Nagy jelentőségűnek tartom a bioekvivalencia-metrikák kutatása és fejlesztése területén elért eredményeket, amelyek 15 tézispontban kerültek bemutatásra a rövid tézisfüzetben.

Új tudományos eredménynek a következőket ismerem el:

- Igazolta, hogy a csonkolt plazmakoncentráció görbe alatti területe (AUC_{tr} és AUC_{0-72}) statisztikai és gyakorlati szempontból jobb becslő, mint az AUC_{inf} (AUC a végtelenig extrapolálva) (az EU és az USA hatóságai elfogadták és alkalmazzák ezeket a metrikákat).
- Bebizonyította, hogy a C_{max} nem optimális metrika a felszívódási sebesség összehasonlítására. Alternatív, modellfüggetlen metrikákat javasolt, mint a C_{max}/AUC_{tr} , intercept-metrika (I), valamint a parciális AUC-metrika, mint harmadik metrika alkalmazását javasolta módosított felszívódású készítmények bioekvivalenciájának összehasonlítására (az EU és az USA hatóságai elfogadták és alkalmazzák).
- Igazolta, hogy fenntartó adagolás esetén az akkumulációs index és a mérési hiba függvényében a C_{max} , illetve a C_{max} -tól és C_{min} -től függő metrikák torzítottá válnak. A torzítás mértéke akár 100 % is lehet a PTF% (peak trough fluctuation) vonatkozásában.
- Keskeny terápiás indexű gyógyszerek bioekvivalenciájával kapcsolatosan megállapította, hogy a koncentráció és a neurológiai mellékhatások közötti kapcsolat toleranciamodell segítségével jól leírható. A $pAUC$ -arányok jobban közelítették a várható mellékhatásokat, mint a C_{max} -arányok.
- A karbamazepin (CBZ) példáján bemutatásra került az, hogy enzimindukció miatt a CBZ metabolizmusa, tartós adagolás során, erősen felgyorsul. Ebben az esetben az egészségeseken végzett bioekvivalencia-vizsgálat nem prediktív a beteg célcsoportra nézve (alábecsült rizikó).
- Elfogadom a „perempopuláció hatás”-sal kapcsolatos megállapítást, valamint az ún. individuális bioekvivalencia (IBE) vizsgálatok szimulációját, amelynek eredményeképpen az FDA visszavonta téves IBE modell-számítását. Új tudományos eredményként fogadom el továbbá a bioekvivalencia-metrikák öröklődésével kapcsolatos megállapításokat.

- Bizonyította a skálázott bioekvivalencia (SABE) modell hátrányát és bevezette a referencia skálázott bioekvivalencia (RSABE) koncepcióját és elsőként javasolta a nagyvarianciájú gyógyszerek bioekvivalenciájának kiértékelésére (az EU és az USA hatóságai elfogadták). Amennyiben RSABE-val történik a bioekvivalencia kiértékelése, úgy a hatósági határértékek egy $\theta=0,76$ értékű konstans segítségével számolhatók ki.
- Az RSABE-kritérium eldöntésére új statisztikai tesztet dolgozott ki, 4 algoritmust fejlesztett (Hyslop, ABEL, ncConf, és ncTOST). Az ABEL algoritmust (Average Bioequivalence with Expanded Limits)) az EU-ban, a módosított Hyslop-algoritmust pedig az USA-ban vezették be.
- Szimulációs program segítségével meghatározta a bioekvivalencia-vizsgálatokba bevonandó önkéntesek számát, különös tekintettel a nagyvarianciájú gyógyszerek törzskönyvezését tekintve.
- Nem hagyományos készítmények bioekvivalenciájával kapcsolatos új eredmény a biológiai készítmények (pl. monoklonális antitest) helyettesíthetőségének bizonyítása, valamint az átállás lehetőségének igazolása az egyik monoklonális antitestről a másikra, statisztikai analízis alkalmazásával.

A fent megjelölt új tudományos eredmények 14 tézispontban kerültek ismertetésre. Mindössze azt a tézispontot nem találtam új tudományos értékűnek, amiben a „nano”- és a biogatógyszerek fogalmi kerültek tárgyalásra: felírhatóság, gatógyszerváltás, helyettesíthetőség.

Megjegyzés: egy apró hiányosság, ami nem csökkenti a tudományos mű értékét, de fontos lehet a magyar nomenklatúra szempontjából. A rövidítések jegyzéke nem egységes a magyar és az angol nyelvű megjelöléseket tekintve. Vannak csak angol (PTF%, ABEL, RSABE, stb) és vannak csak magyar nyelvű (ABE, IBE, stb) jelölések. Célszerű lett volna minkét nyelven megadni a rövidítések megfelelőjét.

Kérdések:

1.) A módosított hatóanyagfelszabadulású készítmények esetében ajánlott a fluktuációt jellemző paraméter, mint a PTF% (peak trough fluctuation) megadása, ami csak a felszívódás sebességétől függ. Ez az adat azonban csak igen nagy torzítással becsülhető. Lehet ezt az értéket egyáltalán limitálni bizonyos készítményekre?

2.) A 4.1 táblázat a bioekvivalencia bizonyításának kétféle megközelítését mutatja („minőség ellenőrzés” egészséges fiatal önkénteseken, illetve „terápiás ekvivalencia” beteg populáció vagy egészséges önkéntesekből álló populáció, de a demográfia megegyezik a célcsoportéval), a következőket veti fel. Bizonyos originális készítmények generikus formáját több gyógyszergyár is készíti. Ezek a készítmények bioekvivalensnek tekinthetők, mivel a piacon vannak. A betegek azonban sokszor nem fogadják el egy másik gyár termékét azzal, hogy nem olyan hatású a készítmény, mint amelyet addig használtak. Adódhat a különbség a kétféle szempont szerinti megközelítésből?

3.) A bioekvivalencia metrikák egyre érzékenyebben, s egyre több információval szolgálnak a készítmények összehasonlíthatóságában. Ezek a metrikák szoros kapcsolatban vannak a felszívódás mértékével és sebességével. Ezt befolyásolja a formuláció is. A formulációs oldal is egyre több szimulációs modellt használ. Ezek tükrében mi a véleménye a Jelöltnek a hasonlósági és különbözőségi faktorokról és az IVIV korrelációról. Lehetne kapcsolódási pontokat találni a formuláló szakemberek munkájának segítésére, a klinikai vizsgálatok „bukás” rizikójának csökkentésére?

4.) Tudományos munkássága alapján hogyan értékeli a Jelölt a 80% és 125% hatásági (FDA, EMA) bioekvivalencia-határértékeket. Szükség lehet bizonyos kategóriák felállítására vagy a javasolt metrikák alkalmazásával kezelhetőek a „problémás” készítmények?

Összefoglalás:

Az értekezés tudományos vizsgálatok alapján ad választ a generikus készítmények bioekvivalencia kérdésének néhány gyakorlati problémájára. A Jelölt egy speciális, kevésbé kutatott területen végzett igen értékes munkát, aminek során gyógyszerészi és programozó matematikusi tudását kiválóan ötvözte. Új tudományos eredménynek tekintem a tézispontokban feltüntetett adatokat, egy kivételével (14. tézispont). Az eredmények újdonságértékét és hitelességét jól bizonyítja az, hogy elméleti eredményei rendre hasznosításra kerültek a gyakorlatban, megjelentek a különböző országok hatósági útmutatóiban, illetve a gyógyszeripar gyakorlatában.

Mindezek alapján a **doktori művet nyilvános vitára alkalmasnak tartom.**



Dr. Révész Piroska
egyetemi tanár, az MTA doktora

Szeged, 2020. május 12.