

Válasz Prof. Reiczigel Jenő bírálatára.

Tisztelettel köszönöm Professzor Úrnak, hogy elvállalta MTA Doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm kritikus kérdéseit és elismerő szavait. Az alábbiakban szeretnék válaszolni a bírálatában feltett megjegyzéseire és kérdéseire.

#### Tartalmi megjegyzések

„A 4.2.1 részben populáció alatt a szerző a kezelésre szoruló betegeket jelenti, perempopuláció alatt pedig azokat a betegeket, akiknél a túl magas koncentráció mellékhatást okoz. A mondanivaló itt – ha jól értem – az, hogy ha a T szer magasabb koncentrációt eredményez, és így több betegnél lép fel mellékhatás, akkor a többletet a perempopulációhoz viszonyítva magasabb rátát kapunk, mint amikor ezt a többletet a teljes populációhoz viszonyítjuk, ami triviális, lényegében csak annyi, hogy egy tört értéke nagyobb lesz, ha a nevezőjét csökkentjük. Ezért ezt az állítást nem tekintem új tudományos eredménynek még akkor sem, ha az adott szakterületen és kontextusban esetleg innovatív megállapításnak számított.”

A bírálat matematikai szempontból teljességgel jogos. Ha például egyenletes eloszlást teszünk volna fel az AUC eloszlására, akkor becsült relatív rizikónövekedés fejből is kiszámolható. A nagyon leegyszerűsített modell célja annak megmutatása volt, hogy a generikusoknál/biohasonló vegyületeknél megengedett kis változás is komoly rizikónövekedést jelenthet a lehető legegyszerűbb „küszöb” PK/PD modellt feltéve. Tudományos eredménynek talán éppen az tekinthető, hogy már a lehető legegyszerűbb PK/PD modell is mutatja azt a jelenséget, hogy „kis” változás az egész populációt tekintve komoly rizikónövekedést jelenthet egy magas rizikójú csoportban. A kérdés nagy gyakorlati jelentőséggel bír és állandó vita tárgya olyan formában, hogy mennyire vonhatunk le következtetést a generikus/biohasonló készítmények biztonságosságára csak egészséges önkénteseken végzett vizsgálatokra alapozva. Egyetértve a bírálóval a használt modell tényleg majdnem triviális, de a matematikában sem szokatlan módon néha egy jól választott egyszerű példa a leghasznosabb egy tulajdonság bemutatására.

„A 4.3.2 rész egyes állításaival nem értek egyet, különösen az öröklődésre való utalásokkal.„így például megbecsülhetjük elvileg, hogy milyen mértékben öröklődik az AUC, azaz az a tulajdonság, hogy egy adott dózistra valakinek magas vagy alacsony lesz az, au, C-ja. Félrevezető, hogy a szerző itt öröklődésről beszél, amikor csupán analógiáról van szó a H2 örökölhetőségi mutatóval. Egyébként a (4.24) képlet is hibásnak tűnt, hiszen a számláló és nevező nem függetlenek, ezért megnéztem az eredeti publikációt, és valóban, a képlet eltér az ott közölttől. Az eredeti publikációbeli képlet és számítás helyesnek látszik. Onnan az is kiderül, hogy az örökölhetőségi párhuzam az ikerkutatásokra utal, ahol az ikrek közötti hasonlóság tényleg a genetikájukkal magyarázható, itt viszont ikrek helyett ugyanazon az egyeden végeznek ismételt méréseket, és az ezek közötti korreláció nem feltétlenül utal a genetikára. Ezért a közölt, mintaelemszámra vonatkozó eredmény gyakorlati jelentősége kétséges. Mindezekért a 4.3.2 részben közölt eredményt nem tekintem új tudományos eredménynek”

A farmakogenetikai szakirodalomban az ismételt adagolásból számított  $r_{GC}$  genetikai komponensre úgy hivatkoznak, mint ami egyenértékű az ikervizsgálatokból számolható  $H^2$  örökölhetőségi mutatóval:

„the repeated drug administration (RDA) methodology offers a practical alternative to twin studies to dissect the overall genetic component” (1)

„While twin studies are a useful technique to determine genetic contributions to pharmacokinetic variation, it can be impractical to use twins in pharmacogenetic studies due to difficulty in recruitment and the need to expose them to drugs. A statistical technique that was specifically developed to address this issue is the repeated drug administration (RDA) method, which uses repeated administrations of a drug to the same individuals to compare the within-subject and between-subject variation in pharmacokinetic parameters” (2).

A 4.24 –es képlet tényleg eltér az eredeti publikációnktól (3). Ennek az oka az, hogy a könnyebb olvashatóság érdekében az értekezés 2.1 táblázatban mutatott egységes statisztikai jelölés rendszert próbáltam alkalmazni. Ezért ha kellett, akkor az eredeti közleményekben szereplő jelöléseket és képleteket átírtam. A 4.3.2 paragrafus esetén azonban sajnálatosan olyan jelölések is szerepelnek a 4.22 – 4.24 képletekben, amelyek pontos definícióját nem adtam meg.

Röviden, egytényezős véletlen (one-way random effect) modellt feltételezve az ANOVA modell variancia tábláját az tankönyvek és statisztikai programok angol terminológiáját használva így írhatjuk fel:

Source of Variation	Df	SS	MS	F-ratio	P value
Between subjects	k-1	$SS_B$	$SS_B/(k-1)$	$MS_B/MS_W$	
Within subjects	N-k	$SS_W$	$SS_W/(N-k)$		
Total	N-1	$SS_{Total}$			

Jelölések: k – vizsgálatban résztvevő egyének száma, N – összes mérési pont száma.

Az értekezés 4.3.2 pontját megalapozó közleményünkben (3) a kissé szokatlan  $SD2W$  és  $SD2B$  jelölés szerepel a megfelelő átlag négyzetösszegek ( $MS_B$  és  $MS_W$ ) helyett. Ennek az volt az oka, hogy a cikkben (3) igyekeztünk egy előző közlemény (1) jelölését használni. Értekezésemben végül is az pedig az  $s_B^2$  és  $s_W^2$  jelölést használtam az  $SD2w$  és  $SD2B$  helyett. A 4.24 képlet ezért helyesen, kijavítva bíráló által észrevett hibát (a számlálóban „B”- nek kell szerepelnie az indexben „total” helyett):

$$F_{r_{GC}^2} \sim \frac{s_B^2}{s_W^2} * 1/F_{n-1, n*(k-1)} \quad (4.24)$$

Az idézett cikkekre összesen 35 hivatkozás érkezett, amelyből 21 független. Ez talán utal, hogy valamilyen gyakorlati jelentősége mégis csak volt az itt közölt eredményeknek. Ugyanakkor egyet tudok érteni azzal általános megállapítással, hogy az idézettség szám nem tekinthető bizonyítéknak egy tudományos közlemény gyakorlati hasznosságára vonatkozólag.

### Formai szempontok

**„A disszertáció szerkesztése és fogalmazása hagy némi kívánnivalót maga után, néhol eléggé megnehezíti az olvasó dolgát. Sok helyütt került ábra és képaláírás közé laptörés, előfordult képlet közepén sortörés, szakasz címe és szövege között laptörés stb”**

A papíralapú változatban talán nem annyira gyakoriak ezek a hibák, mint a digitális formátumban benyújtott változatban. Az értekezést Word-ben írtam a munkahelyi és az otthoni számítógépet felváltva használva. Azonban hiába formáztam meg az egyik gépen szépen a dokumentumot a másik gépen a szöveg töredezetté vált, a címek és feliratok elváltak a hozzájuk tartozó szövegtől. Ráadásul még a PDF fájlba való átalakítás során is felmerültek hasonló problémák, amiket csak a Word dokumentum további szerkesztésével tudtam orvosolni. Így a végső formátum a nyomtatott formára optimalizált, ami sajnálatosan nem jelenti azt, hogy a jelzett hiba ne fordulna elő a nyomtatott verzióban is.

**„A szerző többször eltér a statisztikában szokásos megfogalmazásoktól, pl. eloszlásfüggvény helyett 'kumulatív eloszlási függvény'-t ír, hipotézisvizsgálattal kapcsolatban azt, hogy 'elfogadjuk az alternatív hipotézist' stb. Ezek azonban csupán szóhasználatbeli problémák, a szerző a fogalmakat az eltérő megfogalmazás ellenére általában helyesen használja.”**

Igaz. A „kumulatív eloszlási függvény” az angol terminológia magyarra fordítása. Például a Wikipediában is így szerepel a folytonos valószínűségi változó eloszlásfüggvényéről a cikkely: [https://en.wikipedia.org/wiki/Cumulative\\_distribution\\_function](https://en.wikipedia.org/wiki/Cumulative_distribution_function). Az „alternatív hipotézis” szintén tükörfordítás. Két. általánosan elismert amerikai tankönyvből idézve:

„Support for this research hypothesis, also called the alternative hypothesis, is obtained by showing (4) vagy „this approach introduced an asymmetry: one hypothesis is singled out as the null hypothesis and the other as the alternative hypothesis, the former usually denoted by  $H_0$  and the latter by  $H_1$  or  $H_A$ ” valamint „The set of values of the test statistic that leads to rejection of the null hypothesis is called the rejection region, and the set of values that leads to acceptance is called the acceptance region. (5).

Személy szerint én az angol (amerikai) szóhasználatot gyakran kifejezőbbnek tartom, mint a hagyományos magyar terminológiát, de tisztában vagyok azzal, hogy ez egy kisebbségi álláspont.

**19. oldal. „például a standard 0.80–2.5 intervallum esetén  $L = 0.223$ ” helyesen: 0.80–1.25 intervallum esetén  $\theta = 0.223$ .**

Igaz.

**20. oldal. „Az első két lépésben kiszámoljuk az  $L$  és  $u$  konfidenciahatárokat (amelyek az  $L$  és  $u$  becslései)” Az  $L$  és  $U$  nem paraméterek, hanem valószínűségi változók, nincs értelme becslésükről beszélni. Helyesen:  $L$  és  $u$  az  $L$  és  $U$  megfigyelt értékei vagy realizációi.**

Ez tényleg így pontos.

**„Az 2.2. ábra mutatja szemléletesen a klasszikus konfidencia és a TOST-eljárás közötti különbséget.” Az ábra a számolásbeli különbséget, ugyanakkor az eredménybeli egyezést mutatja.**

A bíráló sokkal pontosabban fogalmazta meg a 2.2 ábra lényegét, mint ahogy az értekezésben szerepel.

**21. oldal. 2.3. ábra aláírása:** „a populációs paraméterek aránya ( $\mu_T/\mu_R$ ), más néven a GMR” Ha a  $\mu_T$  és  $\mu_R$  a populációátlagok logaritmusát jelentik, akkor per helyett mínusz kellene, és GMR helyett logGMR. Ez lenne összhangban a 2.1 táblázat jelöléseivel. Az ábra x tengelyének skálázása arra utal, hogy az ábrán valóban a GMR van ábrázolva, akkor viszont  $\mu_T/\mu_R$  helyett a 2.1 táblázattal összhangban itt  $e^{\mu_T}/e^{\mu_R}$  -nek kellene szerepelnie.

Az értekezésem jelölésmódja és a matematikai precizitás tényleg azt kívánta volna meg a 2.3 tábla aláírásában  $e^{\mu_T}/e^{\mu_R}$  szerepeljen  $\mu_T/\mu_R$  helyett. De ahogy mint értekezésem 19 oldalán a 2.1 Tábla alatt megjegyzem: „...a farmakokinetikai paraméterek logaritmizált értékével számolunk. Ezt a tényt a statisztikai analízis során külön nem jelöljük, de az eredmények értékelést segíti, ha változókra olyan formában (is) hivatkozunk, amely mutatja a megfelelést az eredeti skálán, és könnyebben érthető a farmakokinetikusoknak.”

**21. oldal , 2.3. ábra aláírása:** Szintén az ábra-aláírásban: „Az 1 – sikerráta, a „gyártói rizikó”, ha a GMR nem esik a [0.80, 1.25] intervallumba. A sikerráta egyenlő a beteg kockázatával, ha valójában a terméket jóváhagyják annak ellenére, hogy nem bioekvivalens.”

**1. Gyártói rizikóról akkor beszélhetünk, ha a GMR beleesik a [0.80, 1.25] intervallumba, de a döntés a bioekviv. elutasítása.**

**2. A „valójában” rossz helyen van, oda kellene, hogy „valójában nem bioekvivalens”. És ide, a beteg kockázatához illik az, hogy a GMR nem esik a [0.80, 1.25] intervallumba.**

A bíráló megállapításai statisztikai szempontból teljességgel helyállóak. Az alábbi tábla egy a bioekvivalencia vizsgálatok statisztikai analízisével foglalkozó monográfia alapján mutatja az statisztikai terminológiát (6).

	A H0 bioinekvivalencia hipotézis	
	Igaz	Hamis
A H0 bioinekvivalencia hipotézist nem utasítjuk vissza	Helyes döntés	Gyártói rizikó ( $\beta$ )
A H0 bioinekvivalencia hipotézist visszautasítjuk	Fogyasztói kockázat ( $\alpha$ )	Helyes döntés

2. Táblázat. A hipotézisvizsgálat lehetséges kimenetelei és az első- és másodfajú hiba bioekvivalencia vizsgálatok esetén.

Statisztikai szempontból a kiinduló H0 hipotézis az, hogy a készítmény nem bioekvivalens és az a cél, hogy ezt a H0 hipotézist elveszjük. Ez a terminológia nagyon nehézkes. Két termék akkor bioekvivalens ha nem nem bioekvivalens, azaz kétszer tagadunk egy állítást hogy megmutassuk, hogy igaz. További probléma hogy a 2. táblázat terminológiájával hogy ki se lehet azt számolni, hogy mi a gyártói rizikó, ha a

GMR éppen 1.26 feltéve hogy a hatósági limit felső határa 1.25. Az angol szaknyelv ezt az ellentmondást úgy oldja fel, hogy új terminológiát alkot, mint a „acceptance rate” meg „passing rate” amikre magyarul sikerrátaként hivatkozom. A sikerráta  $H_0$  hipotézistől függetlenül minden egyes GMR értékhez hozzárendeli annak várható valószínűségét, hogy a bioekvivalencia vizsgálat sikeres lesz. Az értekezés 2.3 táblájának magyarázata a gyártói rizikóról azonban tényleg félreértésre adhat okot. Ez elkerülhető lett volna, ha a sikerrátát ami csak akkor egyenlő a gyártói rizikóval ha  $H_0$  igaz, pontosan definiálom.

A bíráló második megjegyzésére rátérve, számomra az eredeti „valójában a terméket jóváhagyják annak ellenére, hogy nem bioekvivalens.” illetve a „terméket jóváhagyják annak ellenére, hogy valójában nem bioekvivalens.” állítások azonos állításoknak tűnnek, de készséggel elfogadom, hogy a bíráló által javasolt változat jobban hangzik.

**23. oldal. „azaz IBE szerint két készítmény bioekvivalens, ha a számolt konfidencia-intervallum kisebb, mint 2.49.” Pongyola fogalmazás (de kitalálható a mondanivaló).**

Igaz. A helyes megfogalmazás az lett volna „azaz IBE szerint két készítmény bioekvivalens, ha a számolt 95%-os konfidencia-intervallum felső határa kisebb, mint 2.49.

**32. oldal. A  $g: C^M \rightarrow y$  jelölés pongyola, minden bizonnyal  $g: R^M \rightarrow R$ -ként értendő.**

Itt a jelölésben tényleg igen szerencsétlenül keveredik matematikai analízisben szokásos függvény definíciós formula a statisztikai implementációval ami egy „map” – nek nevezett függvény (R,Python) és aminek bemenő paraméter egy  $m$  elemű vektor (a  $C^M$  koncentráció vector) és az eredmény egy szám ( $y$ ).

**34. oldal. „Több algoritmus is ismeretes arra, hogy hogyan határozzuk meg az optimális elrendezését, ha a mintavételi pontok számát rögzítjük (36). Ezek meglehetősen elméleti konstrukciók, mivel az adott vegyület kinetikájának pontos ismeretét teszi fel.” Nem világos, mit ért a szerző „optimális elrendezés” alatt, és hogy minek az optimális elrendezésére gondol. Az utána következő mondat is pontosításra szorul.**

A megfogalmazás tényleg nem világos, és többféleképpen értelmezhető. Hiányzik, hogy a gyógyszerbeadás utáni mérési (mintavételi) időpontokra gondoltam.

**36. oldal. „Ennek megfelelően vizsgáltam, hogy az  $AUC_{TrT}/AUC_{TrR}$  arány relatív átlagos négyzetes hibájának (MSE = mean squares error) aránya hogyan változik a megfigyelési idő függvényében” A mondatot a kétszer előforduló „arány” szó értelmezhetetlenné teszi. A későbbiekből kiderül, hogy a második előfordulás törlendő.**

A mondat tényleg úgy helyes, ahogyan a bíráló javasolja.

**36. oldal. A szerző nem definiálja explicite, hogy az MSE-t és bias-t az AUCinfT/AUCinfR arányhoz, mint valódi értékhez képest értelmezi.**

Ez valóban így volt.

**A (4.2) képletben a képletbeli indexek nincsenek összhangban a szummázási határokkal.**

A 4.2 egyenletben az összegzés az i-1 indexig fut azaz a 4.2 egyenlet helyesen:

$$AUC_{tr}(i) = 0.5 * \sum_{j=1}^{j=i-1} (t_{j+1} - t_j)(c(j+1) + c(j))$$

**A (4.4) képletben az eddigi relatív mértékekről áttér abszolútra, nevezetesen az AUC<sub>trT</sub>/AUC<sub>trR</sub> hányados torzítása helyett az AUC<sub>trT</sub> – AUC<sub>trR</sub> különbség torzítását vizsgálja. E kettő véleményem szerint nem triviálisan ekvivalens, ekvivalenciájuk bizonyításra szorulna.**

Egyetértek. A az abszolút és a relatív torzítás nyilván átszámolhatók egymásba, de nem gondolom, hogy az eredmény azonos lenne kivéve a ha a szórások „kicsik”.

**37. oldal. A (4.5) képlet utáni mondatban szereplő I identitásmátrix nem szerepel az egyenletben, ez a mondatrész máshonnan kerülhetett ide véletlenül.**

A szimulációknál feltételeztem egy mérési alapzajt ( $\sigma_0$ ). Ennek megfelelően a módosított helyes 4.5 képlet ami ezt is figyelembe veszi:

$$D_C = R^T \Omega R + \sigma_0^2 I + \sigma_1^2 C$$

A mérési hiba a levezetés szempontjából nem volt túl érdekes. Ezért a levezetés során a  $\sigma_0^2 I$  mátrixot elhagytam de sajnos a szövegben benne maradt a ráutaló rész.

**37. oldal A (4.7) képletben hiba van, az utolsó tag zárójelzése nem stimmel (nem próbáltam megfejteni, hogy nézne ki helyesen).**

A 4.7 képlet helyesen

$$\text{Relatív hiba}(i) = \sqrt{(2 * D_{AUC_{tr}}(i, i))^2 + (AUC_{trT}(i) - \frac{AUC_{trR}(i)}{AUC_{trR}(i)})^2}$$

**42. oldal. „A relatív különbséget az analitikus (4.12) és a valószínűségi változókon alapuló (4.10 és 4.11) kiterjesztett modellkülönbséget a Torzítás% változó méri, amelynek definíciója” Értelmetlen mondat, de utána a képletből megérthető a szándékolt mondanivaló.**

A mondat helyesen: Az analitikus (4.12) és a valószínűségi változókon alapuló (4.10 és 4.11) kiterjesztett modellkülönbséget a Torzítás% változó méri, amelynek definíciója....

45. oldal. „Bioekvivalencia-vizsgálatokban a Tmax összehasonlítására egy, a Hodges–Lehmann becslőn alapuló nemparametrikus eljárást ajánlanak (26). A módszer azonban felteszi, hogy a T- és az R-készítmények Tmax-eloszlásai azonosak, kivéve egy eltolási („shift”) paramétert.” Az említett becslő nem kizárólag a shift alternatíva mellett működik helyesen, ez csak a klasszikus feltétel, de a shift-en kívül más alternatívák mellett is lehet helyes. (Ezzel nem azt akarom mondani, hogy a szerző által vizsgált esetben helyes, csak annyit, hogy abból, hogy nem teljesül a shift, teljes általánosságban nem következik, hogy rossz lenne a módszer.)

Köszönöm ezt a megjegyzést, ezt nem tudtam.

46. oldal. „Mint ahogy a 4.11 ábra mutatja, ebben az esetben közel 60%-kal túlbecslem a PTF% mértékét”. Hiányzik, hogy 10%-os mérési hibát feltételezve.

Igaz.

49. old. „Ezért a bioekvivalenciát adott esetben a Cmax-szal könnyebb bizonyítani, az érzékenyebb metrika készítményfüggetlen előre rögzített határ esetén.” A második tagmondat érthetetlen.

A mondat második fele egy az értekezésben részletesen ki nem fejtett állításra utal. Röviden, a  $C_{max_T}/C_{max_R}$  arány kisebb mindig kisebb, mint a hozzá tartozó  $k_{a_T}/k_{a_R}$  (lásd 4.13 ábra) arány. Dehogy mennyivel az az adott  $k_e$  értéktől, pontosabban a  $k_{a_R}/k_e$  aránytól függ. A  $k_{a_R}/k_e$  arány készítmény specifikus, ez a referens készítmény egyéni jellegzetessége. Az Intercept metrika előnye hogy értéke nem függ nem függ a  $k_{a_R}/k_e$  aránytól, azaz a referens készítmény farmakokinetikai jellegzetességeitől. Ha az Intercept metrikát használjuk, akkor „biztosak” lehetünk abban, hogy a T készítmény  $k_a$  értéke maximum 20%-kal kisebb mint az R készítményé és maximum 25%-kal nagyobb mint az R készítményé a standard 80 – 125% hatósági határokat használva.

52. old. 4.2 táblázat aláírása „A perempopuláció értéke az  $X_0$  értékétől függően lehet 1,5 és 10%.” A mondat számomra értelmezhetetlen.

A mondat helyesen: A perempopuláció *aránya a teljes populációhoz képest* az  $X_0$  értékétől függően lehet 1,5 és 10%.”

54. oldal. A GAM egy nemparaméteres, modelltől független eljárás, amely szakaszosan folytonos polinomok, szplájnok segítségével modellez egy nem sima felületet egy többdimenziós térben” A „modellől független eljárás” magyarázatra szorul. Véleményem szerint a GAM is egy modell (a szerző is annak tekinti, lásd a mondat folytatását). „a mellékhatás kockázati hányadosának logaritmusát (logOR) modelleztük mint az idő (time) és a koncentráció (Conc) függvényét”

A „modell független” terminológia tényleg vitatható. A GAM-t sorolják a nem-parametrikus eljárások regressziós közé is, bár azt hiszem ez a kategorizálás sem pontos mivel az eljárás során is becsülnök paramétereket.

Logisztikus modellben (GAM modellben is) a függő változó nem a log(OR), hanem a log(odds), amit logit-nak is neveznek. Az eredeti közleményből egyértelműen kiderül, hogy valóban a log(odds)-t

modellezték, bár valami rejtélyes oknál fogva ott is  $\log(\text{OR})$ -nek nevezték. Ugyanez igaz a kevert logisztikus regressziós modellre is. Ennél a modellenél az is azt bizonyítja, hogy logitról van szó, hogy az egyenlet átalakítása után a bal oldalon  $\text{Risk}(t)$  jelenik meg, ami a szövegben mint a mellékhatás valószínűsége van megnevezve. Nem derül ki a modell leírásából, hogy a kevert modellben a random faktor a beteg-e, bár gyanítható, hogy igen, mert ez a szokásos, de ezt sem a disszertáció, sem az eredeti közlemény explicite nem mondja ki.

A  $\log(\text{OR})$  használata a képletben tényleg helytelen volt, szerencsére az ábrákon már átszámoltam rizikóra. A vizsgálatban résztvevő önkéntesek eltérő válaszait a karbamazepin vonatkozásában random faktorként modelleztük.

**„A 4.17 egyben azt is felteszi, hogy az érzékenység (EC50) időben változik.” Ez miből következik? Ha  $\text{EC50} = e^{-D/A}$ , ahogy a bekezdés elején írja, akkor nem függhet az időtől.**

Farmakológiában az EC50 paraméter definíció szerint az úgynevezett „hatáserősségi” paraméter (7) angolul „potency” (8) és azt a koncentrációt jelölöm vele ahol hatás a maximálisnak pont a fele. Mellékhatás esetén a „hatáserősség” szó furcsán hatna és a szövegben jelezni akartam, hogy a hatáserősség szó helyett az „érzékenység” szót használom és a zárójelben levő EC50 erre utal. De az tényleg zavaró és félreérthető, hogy az EC50 egyfelől, mint egy paraméter szerepel a 4.17 egyenletben, másfelől úgy használom, mint az érzékenység (hatáserősség) szó szinonimája. Az idézett szövegben arra utalok, hogy a 4.17 egyenlet szerint egyre nagyobb koncentráció szükséges az 50% hatás kiváltáshoz, azaz az érzékenység csökken.

**„A metodikai részhez hozzátartozik a PD-metrikai fogalma, amelyet Karalis és Macheras (53) vezetett be. A fogalom és a statisztikai megfontolások hasonlóak a PK-metrikáknál leírtakhoz a Háttér fejezetben kivéve, hogy most a koncentráció helyett valamilyen PD-paraméter szerepel. Esetünkben az  $R_{\text{max}}$ , ami a maximális valószínűsége, hogy valamelyik mellékhatás lépjen fel.” Ennek a bekezdésnek sem a célja, sem a mondanivalója nem világos számomra.**

A paragrafusban két nyelvtani hiba is található. Helyesen: „PD-metrika” valamint „*annak* a maximális valószínűsége”. Bioekvivalencia vizsgálatokban gyakran mérnek a plazmakoncentrációk mellett, sőt néha helyette is, farmakodinámiás (pharmacodynamics, PD) paramétert. Például inzulin készítményekkel végzett bioekvivalencia vizsgálatokban nemcsak az inzulin szintet mérik, hanem az inzulin hatására bekövetkező vércukor szintváltozást is (9). (Technikai és etikai okokból a vércukorszint változást nem direkt mérik, de ez a lényeg). A PD görbe időbeli lefutása gyakran hasonló a koncentráció görbéhez és belőlük épp úgy számolhatok metrikák, mint a koncentráció görbékből azzal a különbséggel, hogy a most nem a koncentráció a bemenő adat, hanem ad adott időpontban mért PD laborparaméter (példánkban cukorfelvétel sebessége).

**71. oldal. „Kullback-Leibler-divergencia nem szimmetrikus, a SABE-differencia igen. Hogy lehetnek egymásnak megfelelői?”**

A 71. oldalon szereplő megállapításom „A SABE által definiált standardizált differencia megfeleltethető a valószínűségi függvények terében értelmezett Kullback–Leibler-divergenciának” tényleg



kiegészítésre szorul. Draghalin és Fedorov alapján (10) a helyes állítás így szól: A SABE által definiált standardizált differencia megfeleltethető a valószínűségi függvények terében értelmezett Kullback–Leibler-divergenciának feltéve hogy a Test és Referens készítményeket jellemző eloszlás függvények varianciái azonosak.

**75. oldal. Elírás a lap alján a képletben: az egyik  $\mu_T$  helyett  $\mu_R$  kellene.**

lgaz.

**85. oldal . 4.32 ábra aláírása (látszólag valami hiányzik az „és” után, de nem tudom, mi). „4.32 ábra. 50 000 bioekvivalencia-vizsgálatot szimuláltunk CVWR = 40%, GMR = 1.05 és feltételek mellett N = 6, 12, 18, 24 és 36 önkéntest feltételezve.”**

A szövegben a „feltételek mellett” törlendő.

**91. oldal. A helyettesíthetőség tárgyalása kissé elnagyolt. „A helyettesítés vizsgálatok azonban nem szabad kiindulni abból, hogy csak egyetlen egy T-készítmény van vagy lesz. Valójában legalább két T „biohasonló” készítményt, T1-et és T2-t kell feltételezni...” Nem világos, hogy miért. A gyakorlatban előfordulhat, hogy csak egy készítmény van, erre talán nem alkalmazható az elmélet? „A T1- és a T2-helyettesíthetőség elbírálásához elméletileg azt kellene belátni, hogy a terápiás hatás bármely két útvonal esetén közel azonos.” Miért bármely két útvonalra? Még azokra is, amelyekben mondjuk a T1 egyáltalán nem is szerepel?**

A „kell” szócska itt nem egy matematikailag szükséges feltételre utal, hanem egy hatósági/klinikai szempontokra. Az alábbi tábla mutatja a 2019-ben jóváhagyott készítményeket az EU-ban és az USA-ban.

Table 1: Biosimilars approved in the European Union (EU) and the US		
Non-proprietary name (Innovator product)	Approved in the EU Biosimilar trade name (no. of biosimilars approved)	Approved in the US Biosimilar trade name (no. of biosimilars approved)
Adalimumab (Humira)	Amgevita, Amsparity, Halimatoz, Hefiya, Hulio, Hyrimoz, Idacio, Imraldi, Kromea, Solymbic (10)	Abrilada, Amjevita (adalimumab-atto), Cyltezo (adalimumab-adbm), Hadlima (adalimumab-bwwd), Hyrimoz (adalimumab-adaz) (5)
Bevacizumab (Avastin)	Mvasi, Zirabev (2)	Mvasi (bevacizumab-awwb), Zirabev (bevacizumab-bvzr) (2)
Enoxaparin sodium	Inhixa, Thorinane (2)	
Epoetin alfa (Epogen/Procrit)	Abseamed, Binocrit, Epoetin alfa Hexal, Retacrit, Silapo (5)	Retacrit (1)
Etanercept (Enbrel)	Benepali, Erelzi (2)	Erelzi (etanercept-szss), Eticovo (etanercept-ykro) (2)
Filgrastim (Neupogen)	Accofil, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim, Ratiograstim, Tevagrastim, Zarzio (7)	Nivestym (filgrastim-aaf), Zarzio (filgrastim-sndz) (2)
Follitropin alfa	Bemfola, Ovaleap (2)	
Infliximab (Remicade)	Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly (4)	Avsola (infliximab-axxq), Inflectra (infliximab-dyyb), Ixifi (infliximab-qbtx), Renflexis (infliximab-abda) (4)
Insulin glargine	Abasaglar (previously Abasria), Semglee (2)	Basaglar, Lusduna (2)
Insulin lispro	Insulin lispro Sanofi (1)	Admelog (1)
Pegfilgrastim (Neulasta)	Cegfila (previously Pegfilgrastim Mundipharma), Fulphila, Grasustek, Pelgraz, Pelmeg, Udenyca, Ziextenzo (7)	Fulphila (pegfilgrastim-jmdb), Udenyca (pegfilgrastim-cbqv), Ziextenzo (pegfilgrastim-bmez) (3)
Rituximab (Rituxan)	Blitzima, Ritemvia, Rixathon, Riximyo, Ruxience, Truxima (6)	Ruxience (rituximab-pvvr), Truxima (rituximab-abbs) (2)
Somatropin	Omnitrope (1)	
Teriparatide	Movymia, Terrosa (2)	PF708* (tentative approval) (1)
Trastuzumab (Herceptin)	Herzuma, Kanjinti, Ogivri, Ontruzant, Trazimera (5)	Herzuma (trastuzumab-pkrb), Kanjinti (trastuzumab-anns), Ogivri (trastuzumab-ekst), Ontruzant (trastuzumab-dltb), Trazimera (trastuzumab-qyyp) (5)

\*Data until end of 2019

3. Tábla. A 2019-ben törzkönyvezett biohasonló készítmények az EU-ban és az USA-ban.

Forrás: <http://gabi-journal.net/top-developments-in-biosimilars-during-2019.html>

Mint látható a szabadalom lejárta után egynél lényegesen több cég próbál belépni készítményével a biohasonló piacra. Például adalimumab esetén a táblázat alapján elvileg tíz alternatív Teszt készítménnyel számolhatunk ( $T_1-T_{10}$ ). A valós szám ennél kisebb, mert egy gyártó több néven is törzkönyveztet, egyes készítmények pedig piaci okokból nem lesznek elérhetőek minden földrajzi régióban. De általában egynél több biohasonló készítménnyel kell számolnunk, mint potenciális helyettesítővel.

Az  $i$ -edik  $T_i$  biohasonló készítmények klinikai összehasonlítása során mindig a referens R készítményhez képest történik az összehasonlítás. Ezért a törzkönyvezéskor benyújtott klinikai eredmények alapján az  $R \rightarrow T_i$  helyettesítés elfogadhatónak tűnik, sőt a  $T_i \rightarrow R$  helyettesítés is. De egy általános helyettesíthetőségi engedéllyel rendelkező biohasonló készítmények figyelembe kell vennie a  $T_i \rightarrow T_j$  helyettesíthetőséget. A magyar hatósági álláspont például az, hogy a biohasonlóról – biohasonlóra (a  $T_i \rightarrow T_j$  helyettesítés) nem ajánlott.

„Az EU-ban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biohasonló gyógyszerek a referencia készítménnyel azonos hatásossággal és biztonságossággal használhatók. Az OGYÉI álláspontja szerint mind a korábban nem kezelt betegek, mind a korábban referencia készítményt kapó betegek kaphatnak biohasonló gyógyszert. Ugyanígy, a korábban biohasonló készítménnyel kezelt betegek is kaphatják a referencia készítményt, tehát a biohasonló és a referencia készítmény egymással felcserélhető. ....” „Ha a beteg kezelése biohasonló készítménnyel történik, akkor egy másik, ugyanazzal a referencia gyógyszerrel biohasonló készítményre történő váltást az OGYÉI jelenleg nem javasolja”

([https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/biohasonlo\\_allasfoglalas\\_20180212\\_Final\\_jav1\\_20180301.pdf](https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/biohasonlo_allasfoglalas_20180212_Final_jav1_20180301.pdf),

hozzáférés: 2020.07.08).

Statisztikai szempontból tehát az a feladat, hogy hogyan tudunk állítást tenni az elméletileg elképzelhető összes lehetséges helyettesíthetőségi útvonalra ahhoz, hogy általában megengedhessük a  $T_i \rightarrow T_j$  helyettesíthetőséget. Matematikailag egy lehetséges megoldásnak tűnik, hogy a mindig ismert  $R-T_i$  és  $R-T_j$  különbségekből becsüljük a  $T_i-T_j$  különbséget. Nagyon egyszerűsítve ennek alapja az hogy  $(R-T_j) - (R-T_i) = T_i-T_j$ . Generikus gyógyszerek esetén az ezen megoldáson alapuló „indirect” módszer jól ismert (11,12). De biohasonló vegyületek esetén, határozottan nem statisztikai okokból, nem hiszem, hogy az indirekt metodika hasznos eredményt szolgáltat. Úgy gondolom, hogy  $T_i-T_j$  helyettesíthetőség esetén farmakoepidemiológia megközelítés szükséges. Erre akartunk példát adni az (S7) közleménnyel. A farmakoepidemiológia megközelítés természetesen akkor is használható, ha egyetlen biohasonló készítmény van a piacon. Csakhogy ekkor, mint ahogy a fenti magyarázat próbálta illusztrálni, biztos van direkt klinikai adat és a kérdés tudományos és gyakorlati szempontból kevésbé érdekes.

**94. oldal. 4.10 táblázat-aláírás. A béta nem a regressziós együttható, hanem az exp(együttható) vagy a tényezőnek tulajdonítható hazard-változás, ahogy a fejezet szövegében helyesen szerepel, és a táblázatbeli értékekből is kikövetkeztethető. „Ha a 4.10 táblázatban szereplő együttható nagyobb,**

**mint egy, akkor az adott tényező a kezelés hatásossága ellen hat.” Pontosabban a kezelés abbahagyásának a veszélyét (hazárdját) növeli, mivel nemcsak a hatástalanság, hanem a mellékhatások is vezethetnek a kezelés abbahagyására.**

Mindkét pontosító megjegyzéssel egyetérttek.

## **Kérdések**

**1. Az 50. oldalon ezt írja: „Összességében a pAUC-t mint kiegészítő harmadlagos metrikát javasoltuk az AUC és Cmax mellett módosított felszívódású készítmények esetén.” A korábbiakban nem volt szó harmadlagos metrikákról. Mi lenne az így kiegészített, ill. módosított kiértékelési algoritmus?**

Definíció szerint a bioekvivalencia vizsgálatok célja a felszívódás mértékének és sebességének összehasonlítása. Abban soha nem volt vita, hogy a felszívódás mértékét alapvetően az AUC méri és ez egy a hatás szempontjából fontos paraméter. Azonban az 1990-es években még messze nem volt egyértelmű, hogy a felszívódás sebessége klinikailag fontos paraméter és az sem, hogy a felszívódási sebesség milyen farmakokinetikai paraméter (metrika) segítségével jellemezhető. Ezért a hatóságok megkülönböztették az AUC-t a többi metrikától. Az AUC lett az elsődleges metrika ahol a szigorú 80 – 125% intervallum alkalmazandó. Cmax lett a másodlagos metrika ahol a követelmények jóval enyhébbek voltak. A kanadai útmutató csak azt követelte meg, hogy a Cmax esetén a GMR százalékban kifejezett pontbecslése (és nem GMR konfidencia intervalluma) essen bele a 80-125% határba. A 2001-es EU követelmény Cmax – ra egy tágabb 75-133% intervallum alkalmazását engedte meg (14). A különbség tétel az elsődleges és másodlagos metrikák között mind mai napig megmaradt. A jelenleg hatályos EU útmutató (15) – ellentétben az amerikai útmutatóval (16) – csak a Cmax esetén engedi meg a skálázott bioekvivalencia (RSABE) használatát. Ugyanakkor a keskeny terápiás indexű (NTI) gyógyszerek esetén csak az AUC –re követel egy keskenyebb 90 -111% intervallum alkalmazását. A Cmax alacsony kinetikai érzékenységéből adódó problémákat értekezésem 4.2.2 fejezete illusztrálja és ezért ajánlottuk először a pAUC metrikát alternatívaként a Cmax helyett. Azonban a nagyobb érzékenység nagyobb variabilitással jár. Ez jelentős, nem minden esetben indokolható költségekkel járt volna a generikus gyártók számára. Ezért a pAUC mint másodlagos javaslatunkat nem is fogadták el. A 2000-es évek elején azonban felismerésre került, hogy az AUC és Cmax együttes használata sem elegendő plazma koncentráció profilok ekvivalenciájának bizonyításhoz a módosított felszívódású készítmények egy speciális csoportja, az úgynevezett MMR (multiphase modified release) készítmények esetén. Az MMR készítményekre jellemző, hogy a hatóanyag szekvenciálisan, szekvenciánként egymástól lényegesen eltérő sebességgel szabadul fel. Erre a példa az értekezésben szereplő Concerta tabletta (Jansen) ahol felszabadulás sebességét úgy jellemezhetném, hogy „gyors” – „lassú” – „gyors” (4.14 ábra). Az MMR készítmények esetén a hatóanyag plazma koncentráció görbéi gyakran mutatnak kettős csúcsot vagy egy csúcs és fenntartó szakasz kombinációját. Ahogy az értekezés 4.14-es ábrája mutatja, a két koncentráció görbe lényegileg eltér annak ellenére, hogy a csúcskoncentrációk és a görbealatti területek megegyeznek. Az összehasonlításhoz ezért kell egy harmadik, harmadlagosnak nevezett metrika. Ezen harmadlagos metrika céljára ajánlottuk közleményeinkben (17-19) a pAUC-t. Azonban MMR készítmények esetén is problémát jelentett a pAUC metrikára jellemző nagy variabilitás.

Ezért az MMR készítmények bioekvivalenciáját tárgyaló európai hatósági útmutató (20) a kiértékeléshez megengedi az általunk kidolgozott RSABE eljárás használatát. Összegzőképpen megemlíteném, hogy humán fázis 3 klinikai vizsgálatok esetén igen nagy különbség van az elsődleges és másodlagos klinikai végpontok jelentőségében. Ilyen kérdések bioekvivalencia vizsgálatok esetén nem lépnek fel. Minden metrikára vonatkozó kritérium 90% konfidencia intervallumának benne kell lennie a hatóság által megszabott határok között.

**2. A rheumatoid arthritis különböző gyógyszerekkel való kezeléséről a 95. oldalon tesz egy kijelentést, nevezetesen, hogy „...második [gyógyszerként] adás esetén 1.27, harmadik adás esetén 1.272=1.61-szeresére nő annak a házárdja, hogy a kezelés hatástalanság miatt abbamarad. Fontos hangsúlyozni, hogy ez az aránylag magas, szignifikáns növekedés nem azért van, mert a beteg „később” kapja a 2., 3. stb. kezelést. Ez magának a váltásnak a következménye.” Milyen úton következik a modell eredményeiből, hogy a növekedés kizárólag a váltás következménye?**

A 4.5.3 szakaszban csak egy nagyon halvány utalást teszek az alkalmazott statisztikai modellre. „. A Cox-regressziós modell lehetővé teszi az ismételt eseménnyel kapcsolatos házárd becslését is”. A túlélési modellek statisztikai háttere kívül esik értekezésem tárgyától és a 4.5.3 fejezetben csak azokat legfontosabb fogalmakat említettem (Cox-regresszió, relatív-házárd stb.) amelyekről úgy gondoltam, hogy elengedhetetlenek az eredmények megértéséhez. Ezt részben indokolja, hogy az ismétlődő események túlélési modelljei nehezen érthetőek a modellek alapjául szolgáló matematikai háttér ismerete nélkül. Ugyanakkor maga a túlélési modellezés egy statisztikus számára alapvetően rutin feladat hála a túlélés analízist támogató kiváló statisztikai programoknak. A modellezési munka során számos alternatív lehetőség között választhatunk, hogy megtaláljuk a legjobb modellt. Az ismétlődő események túlélési modellezésekor felmerülő speciális opciókról kiváló áttekintést ad (21) valamint <https://www.stata.com/support/faqs/statistics/multiple-failure-time-data/>. Ennek alapján az értekezés eredményeit szolgáltató túlélési modellt úgy jellemezném, hogy annak alapja a Prentice, Williams and Peterson által gyakran PWP-nek nevezett modell (22). A modell alapja hogy a túlélési időket a kondicionálva az előző esemény bekövetkezési időpontjától számolja. Szemléletesen a PWP modell „nullázza az órát” minden ismételt esemény túlélési idejének számításánál. Modellünkben az „óra nullázást” mindig az adott gyógyszerrel történő adagolás első időpontjától számítottuk, mert volt (kevés) olyan eset, amikor egy adott kezelést követően a beteg egy ideig semmilyen biológia gyógyszert nem kapott. Logikusnak látszik az a feltevés, hogy a túlélési idők egy betegben összefüggnek, korrelálnak. Azaz ha egy betegen az A gyógyszer rövid ideig hatásos, akkor a B is rövid ideig lesz hatásos és fordítva. Ha az A gyógyszer átlagosnál hosszabb ideig hatásos, akkor ugyanez igaz lesz B-re is. Ezt a feltevést nem ellenőriztem, de a Cox-regressziós paraméterek standard hibáját egy olyan opcióval számoltam (cluster id opció a Stata programban) ami automatikusan lekezelzi ez függést. Alternatíva lehetett volna az úgynevezett „frailty” kevert modell használata. Végezetül a konkrét kérdésre rátérve. Az illesztett túlélési modell tartalmazott egy „kezelési sorrend”-nek nevezett változót, amelynek értéke az i-dik adagolási intervallumban  $i - 1$  volt. A kezelési sorrend változóhoz tartozó paraméter értéke hatványkitevőre történő emelés után 1.27 volt hatástalan kezelés esetén (4.10 tábla). A változó

definíciójából adódik, hogy egy gyógyszerváltás esetén a kezelés abbahagyásához vezető hazard 1.27–tel szorozódik.

Azonban a bírálónak abban teljesen igaza van, hogy az eredmények alternatív módon is interpretálhatók. Például feltehetjük, hogy a gyógyszerváltás következtében mindig kiszelektálódik a betegeknek egy olyan csoportja, akikben az adott biológiai gyógyszer valamilyen okból kevésbé hatásos. Azaz az a tény hogy váltás után következő biológiai gyógyszer kevésbé hatásos az nem a váltás következménye, hanem annak, hogy a vizsgált populáció nem véletlenszerűen kiválasztott. Számszerűen a tények ugyanazok, mint a 4.10 táblázatban, de a biológia magyarázat teljesen eltérő. De mint ahogy a 4.5.3 paragrafusban említtem, céлом a rutin RA klinikai adatok analizésével az volt, hogy megvizsgáljam, mennyire lehet a megfigyeléses epidemiológiai jellegű adatokat felhasználni a biohasonló készítmények helyettesíthetőségi problémájának vizsgálatára. Amennyiben azonos hatóanyagot tartalmazó biológia készítmények között történik váltás akkor ennek gazdasági és nem orvosi oka van és a túlélési modellen alapuló modell ésszerű megközelítésnek tűnik. Ekkor a váltás előtti és utáni populációt azonosnak tekinteném. De amennyiben az analizisbe belevonnánk eltérő hatóanyagok közti váltást (pld originális TNF antagonistá->Biohasonló Rituximab cserét) akkor a bíráló által jelzett probléma teljességgel valós, és amire köszönöm, hogy felhívta figyelmemet.

**Végezetül még egyszer nagyon köszönöm a Professzor Úr értékes megjegyzéseit és kérdéseit, és tisztelettel kérem a bírálói véleményre adott válaszaim elfogadását.**

Budapest, 2020. Július 12.

Tóthfalusi László Ph.D.

## **Irodalom**

1. Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 2000;10(5):373–88.
2. Micheli JE, Chinna LW, Shugartsa SB, Patela A, Martin JN, Bangsberge DR, DL. Kroetz. Measuring the Overall Genetic Component of Nevirapine Pharmacokinetics and the Role of Selected Polymorphisms: Towards Addressing the Missing Heritability in Pharmacogenetic Phenotypes? *Pharmacogenet Genomics*. 2013; 23(11): 591–596.
3. Kalow W, Ozdemir V, Tang BK, Tothfalusi L, Endrenyi L. The science of pharmacological variability: an essay. *Clin Pharmacol Ther*. 1999;66(5):445-447.
4. Wackerly D, Mendenhall W, Scheaffer RL. *Mathematical Statistics with Applications*. Thomson Brooks/Cole; 7 edition (2008). p489
5. Rice JA. *Mathematical Statistics and Data Analysis*. Mathematical Statistics and Data Analysis. Cengage Learning; 3 edition (2006). p331

6. Hauschke D, Steinijans V, Pigeot I, Bioequivalence Studies in Drug Development: Methods and Applications. Wiley (2007)
7. Gyires K, Fürst Zs, Ferdinandy P. (szerkesztők.) Farmakológia és klinikai farmakológia Medicina, 4. javított kiadás, (2019)
8. Trevor A, Katzung B, Knudering-Hall M. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review, 12th Edition, McGraw-Hill (2018)
9. Kapitza C, Nosek L, Schmider W, Teichert L, Nowotn I. Single-Dose Euglycemic Clamp Study Demonstrating Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Similarity Between SAR341402 Insulin Aspart and US- And EU-Approved Versions of Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes Diabetes Technol Ther. 2020; 22(4):278-284.
10. Dragalin V, Fedorov V, Patterson S, Jones B. Kullback-Leibler divergence for evaluating bioequivalence. Stat Med. 2003;22(6):913-930.
11. Gwaza L, Gordon J, Potthast H, et al. Influence of point estimates and study power of bioequivalence studies on establishing bioequivalence between generics by adjusted indirect comparisons. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(9):1083-1089.
12. Gwaza L, Gordon J, Welink J, et al. Statistical approaches to indirectly compare bioequivalence between generics: a comparison of methodologies employing artemether/lumefantrine 20/120 mg tablets as prequalified by WHO. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68(12):1611-1618.
13. Brodsky V, Biro A, Szekanecz Z, Soos B, Baji P, Rencz F, Tothfalusi L, Gulacsi L, Pentek M. Determinants of biological drug survival in rheumatoid arthritis: evidence from a Hungarian rheumatology center over 8 years of retrospective data. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:139-147
14. Daousani Ch, Karalis V Bioequivalence studies in Europe before and after 2010, Clinical Research and Regulatory Affairs, 2015; 32:1, 9-21
15. Guideline on the investigation of bioequivalence. [Internet]. European Medicines Agency; 2010.
16. Davit BM and Patel D. Bioequivalence of Highly Variable Drugs. In Yu LX, Li VV (editors). FDA Bioequivalence Standards. AAPS Press/Springer (2014)
17. Endrenyi L, Tothfalusi L. Do regulatory bioequivalence requirements adequately reflect the therapeutic equivalence of modified-release drug products? J Pharm Pharm Sci. 2010;13(1):107-113.
18. Kondra PM, Endrenyi L, Tothfalusi L. The need for additional metrics to assess therapeutic equivalence of some multiphasic modified-release products. Clin Ther. 2011;33(9):1214-1219.
19. Endrenyi L, Tothfalusi L. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. AAPS J. 2012;14(4):813-819.
20. EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. London: EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1 November 2014
21. Amorim LD, Cai J. Modelling recurrent events: a tutorial for analysis in epidemiology. Int J Epidemiol. 2015;44(1):324-333.

22. Prentice RL, Williams BJ, Peterson AV. On the regression analysis of multivariate failure time data. *Biometrika* 1981;68:373–79.