

Válasz Dr. Révész Piroska Klára egyetemi tanár, az MTA doktora opponensi véleményére

Köszönöm Professzor Asszonynak az MTA doktori értekezésem igen alapos bírálatát, amely lehetőséget ad számomra, hogy a kutatási eredményeim gyakorlati jelentőségét bővebben kifejtssem. Köszönöm, hogy a benyújtott értekezésemet alkalmasnak tartja az MTA doktora cím megszerzéséhez, és nyilvános védésre javasolta. A bírálatban felvetett megjegyzésekre és kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

Formai megjegyzések

2. oldal. Felmerül a kérdés a 76 irodalmi hivatkozás láttán, hogy mennyire kutatott ez a terület, illetve a kutatási eredmények mennyire kerülnek publikálásra, esetleg a hatósági elvárások között bukkannak fel újként.

A tudomány fejlődése során számtalan esetben fordult elő, hogy egy látszólag nagyon egyszerű, de gyakorlatban fontos problémáról kiderült, hogy a tudománynak nincs rá válasza. Konkrétan, először megvolt a jogi koncepció arra, hogy a szabadalmi eljárás után a hatóság, vagyis az amerikai FDA egyszerűsített eljárással törzskönyvezzon, ezáltal megteremtve a generikus gyógyszer fogalmát. Ez volt az úgynevezett „The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act” (1984), amelyet a két betérjesztője után Hatch–Waxman-törvénynek is hívnak. A törvényben megfogalmazott koncepció elég egyértelmű: „the rate and extent of the absorption of the drug do not show a significant difference from the rate and extent of absorption of the listed drug when administered at the same molar dose of the therapeutic ingredient under similar experimental conditions in either a single dose or multiple doses”. A gond az, hogy egyetlen teszt eredménye nem szignifikáns, abból nem lehet olyan következtetést levonni, hogy nem szignifikánsan tér el két készítmény egymástól. Kiderült, hogy egy alapvető statisztikai problémára – amelyet ma ekvivalencia-hipotézisnek nevezünk – a törvény születésekor, 1984-ben nem volt semmifajta korrekt statisztikai megoldás. Gyógyszerészi szempontból érdekes, hogy az ekvivalencia-hipotézis első, matematikailag korrekt és ma is elfogadott megoldását Schuirman egy abszolút gyógyszerészeti újságban közölte (1). A helyzet azóta sem változott. A generikus/biohasonló iparban, illetve az engedélyeztetési eljárás során merülnek fel kérdések, amelyekről kiderül, hogy nincs rájuk megnyugtató, tudományosan megalapozott válasz, és ez indukálja a tudományos kutatások ütemét és így a megjelenő publikációk számát. Egy másik szempont, ahogy a bíráló is utal rá a kérdésben, a publikációk száma azonban töredékesen tükrözi a bioekvivalencia-vizsgálatokban érdekelt résztvevők szakmai aktivitását. Erre példaképpen említhetném, hogy az iparági szereplők a publikációk megjelenése után elkérték a statisztikai erő (2), illetve a skálázott bioekvivalencia kiszámítására (3) használt programjaimat. A programokat a legnagyobb meglepetésemre gondosan leellenőrizték, és az általam leírt ncConf és ncTost algoritmusokat az iparág vezető R csomagjába (<https://cran.r-project.org/web/packages/PowerTOST/index.html>) implementálták. Ez szakmailag elismerés, de ugyanakkor egy szoftvercsomag nem tekinthető citálható tudományos publikációnak.

4. oldal. Megjegyzés: egy apró hiányosság, ami nem csökkenti a tudományos mű értékét, de fontos lehet a magyar nomenklatura 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 mindkét nyelven megadni a rövidítések megfelelőjét.

Egyetértek, és törekedtem, ahol lehetett, magyarítani. Néhol azonban a feladat meghaladta nyelvújítói képességeimet. A PTF% (peak-to-trough fluctuation) tükörfordításban csúcsváltozó-ingadozásnak felel meg, ami szerintem nagyon furcsán hangzik. Ezzel nem vagyok egyedül. Internetes keresésem alapján a „trough” koncentrációt magyar anyanyelvű szerzők mint „mélyponti”, „maradék-”, illetve „völgykoncentrációként” próbálták magyarítani. Talán a „völgy” lenne a legjobb, mert ahhoz nem kapcsolódik negatív asszociáció, mint „az előadás mélypontja” vagy „neki csak a maradék jutott”. A „minimum” szó jó lenne, de az abszolút nem biztos, hogy a „trough” valójában a minimális koncentráció, gondoljunk csak a késleltetett felszívódású készítményekre! A „scaled bioequivalence” kifejezésre mint „skalázott bioekvivalenciára” hivatkozom. Magyar nyelvi érzékemet igen zavarja, hogy az angollal szemben a magyarban a „skalázott” igeiként is használatos (lásd: „Az énekes hosszan skalázott fellépése előtt”). De nem volt más ötletem.

Tartalmi megjegyzések

4. oldal. Mindössze azt a tézispontot nem találtam új tudományos értékűnek, amelyben a „nano-” és a biológyszerek fogalmai kerültek tárgyalásra: felírhatóság, gyógyszerelváltás, helyettesíthetőség.

A generikus gyógyszerekhez hasonlóan a „nano-” és biohasonló gyógyszerek esetén is a kiindulási pont nem egy, a tudomány logikájából felmerülő kérdés, hanem egy törvény, egy hatósági álláspont vagy annak hiánya, vagy annak felismerése, hogy a jelenlegi szabályozási eszközök nem megfelelőek. Konkrétan, a biohasonló gyógyszerek felírhatósága, helyettesíthetősége egy olyan jogi/orvosi/gyógyszerészi probléma, amely esetén az Európai Unióban nincsen egyetértés a tagállamok között, és az Amerikai Egyesült Államokban is államonként eltérő a szabályozás. A „helyettesíthetőség” jelentheti azt, hogy a gyógyszerész – a generikus készítményekhez hasonlóan – jogosult az azonos hatóanyagú alternatívát felajánlani a vény kiváltásakor. Például az insulin glargin hatóanyagú injekcióból már most 4 különböző gyártó termékei érhetőek el Magyarországon. Hazánkban azonban a gyógyszerész nem ajánlhat fel egy biohasonló inzulint glargin injekciót az originális Lantus helyett, ellentétben például a francia, lengyel, finn szabályozással (4). De a helyettesíthetőség jelentheti azt is, hogy bár a gyógyszerészi helyettesítés nem megengedett, de az igen, hogy már megkezdett terápia során váltsanak az originálisról a biohasonlóra. De a helyettesíthetőség jelentheti azt is, hogy a terápia során a kezelőorvos válthat az egyik biohasonló készítményről egy másik biohasonlóra. Az utóbbi két helyettesíthetőségi koncepcióval kapcsolatban megállapítható, hogy a magyar hatósági álláspont például megengedi az elsőt, de nem ajánlja a másodikat:

„Az EU-ban forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező biohasonló gyógyszerek a referenciakészítménnyel azonos hatásossággal és biztonságossággal használhatók. Az OGYÉI álláspontja szerint mind a korábban nem kezelt betegek, mind a korábban referenciakészítményt kapó betegek kaphatnak biohasonló gyógyszert. Ugyanígy a korábban biohasonló készítménnyel kezelt betegek is kaphatják a referenciakészítményt, tehát a biohasonló és a referenciakészítmény 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, hozzáférés: 2020. 07. 08).

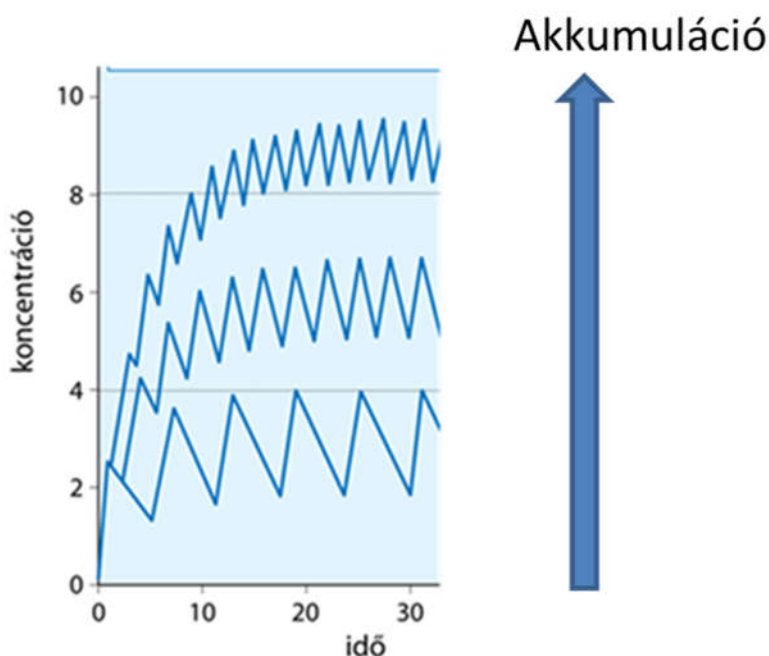
A fenti rövid összefoglalóban a kérdések valós problémákat tükröznek, de zavaró, hogy a „helyettesítés” fogalma nem egyértelmű. Az angol szakirodalom megpróbálta az eltérő szituációkat rokon értelmű szavakkal megkülönböztetni (biosimilar switching, biosimilar substitution, interchangeability of biosimilars), de a szóhasználat messzemenően nem egységes. Ezért publikációinknak (5, 6) egyik fő célja az volt, hogy rávilágítsunk a terminológiai problémákra, és megvilágosítsuk e fogalmak jelentését a gyógyító munkában közvetlenül részt nem vevő szakemberek számára. Másfelől kapcsolatot kívántunk teremteni a különböző „helyettesítési” szituációk és a bioekvivalencia-vizsgálatok statisztikai megközelítései között. Összefoglalva, egyet tudok érteni a bíráló véleményével, aki hiányolja a konkrét eredményeket ezen a területen. Ma egy gyógyszerhatóság nehezen tudna választ adni arra kérdésre, hogy milyen klinikai bizonyítékok szükségesek ahhoz, hogy egy biohasonló készítmény helyettesíthető legyen bármely más biohasonló készítménnyel a kezelés során. A válasz erre a kérdésre még messze van. Szerintem a (7) közleményünkben leírt farmakoepidemiológiai megközelítés lenne a leghelyesebb, de ez messzemenően nem egy elfogadott megközelítés. De bármi is lesz a végső ajánlás, az első lépés mindenképpen az, hogy tisztázzuk az alapfogalmakat a továbblépés érdekében.

Kérdések:

1.) A módosított hatóanyag-leadású 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?

A PTF%-ot Steinijans (8) javasolta nyújtott hatású („retard”, „prolonged”) tabletták plazmakoncentrációinak összehasonlítására. A nyújtott hatású készítmények adásának egyik leggyakoribb célja, hogy egyenletes plazmakoncentrációt biztosítsunk, és a plazmakoncentráció fluktuációja kevésbé függjön a gyógyszerbeviteltől. A koncentrációegyenletesség mérésére a C_{max}–C_{trough}- vagy ebben az esetben a vele azonos C_{max}–C_{min}-paraméter nagyon észszerű és

kézenfekvő paraméternek látszik. A maximális és minimális koncentrációk közti különbséget azonban célszerű viszonyítani valamihez, például az átlagkoncentrációhoz (Cave). Százalékban kifejezve így adódik a PTF% mint metrika: $PTF\% = 100 \cdot (C_{max} - C_{min}) / C_{ave}$. Ez egy nagyon logikus és egy klinikus számára meggyőző konstrukció. A klinikai gondolkodáshoz közel áll, hogy a nyújtott hatású generikus készítményt valós klinikai körülményekhez közel álló, fenntartó adagolású vizsgálatban hasonítsák össze az originálissal. A PTF% további előnye, hogy egy könnyen értelmezhető szemléletes paraméter. Valójában azonban a PTF% csak nagyon szűk körülmények között használható. Az okot könnyen megérthetjük az alábbi kumulációs indexet illusztráló ábrából:



1. ábra: Az akkumuláció kialakulása fenntartó adagolás esetén. Az akkumulációs index az átlagkoncentrációk aránya az egyszeri adagolás után mért átlagkoncentrációhoz képest.

Az 1. ábra mutatja, ahogy az akkumulációs index nő, egyre kisebb a különbség a maximális és a minimális koncentrációk között. Ha a maximális és minimális koncentrációk közti különbségen alapuló PTF% a minket érdeklő „jel”, akkor ez a jel lényegében a 0-hoz tart az akkumulációs index növekedésével. Ennek az lesz a következménye, hogy a jel-zaj arány romlik, és a mérési hibától függően egyre nagyobb torzítási hibával fogjuk becsülni a PTF%-ot. A határ elméletileg tetszőlegesen nagy lehet. Aszimptotikusan az akkumulációs index növekedésével a plazmakoncentrációs görbe egy egyeneshez tart, aminek értéke független a felszívódási sebességtől. A hatósági álláspont változása tükrözi a megállapításainkat. Az amerikai hatóság (US FDA) lényegében – kevés kivételtől eltekintve, szemben az előző gyakorlatával – már nem kér fenntartó adagolású bioekvivalencia-vizsgálatokat, mivel azok érzékenysége alacsony (9). Az

EU-s CHMP-útmutató azonban gyógyszerbiztonsági okokból általában továbbra is megköveteli, hogy fenntartó adagolású vizsgálatban bizonyítsák a bioekvivalenciát nyújtott hatású készítmények esetén (10), azonban a PTF% már nem szerepel azon paraméterek között, amelyek elfogadhatók a bioekvivalencia bizonyítására.

2.) A 4.1 táblázat a bioekvivalencia bizonyításának kétféle megközelítését mutatja („minőség-ellenőrzés” egészséges fiatal önkénteseken, illetve „terápiás ekvivalencia” betegpopuláció vagy egészséges önkéntesekből álló populáció, de a demográfia megegyezik a célcsoportéval), és a következőket veti fel. Bizonyos originális készítmények generikus formáját több gyógyszergyár is készíti. Ezek a készítmények bioekvivalensnek tekinthetőek, 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?

Ez a gyógyszerészi gyakorlat szempontjából nagyon fontos kérdés. Abban egyetért a szakirodalom, hogy a gazdasági mellett pszichés és szociális szempontok játszanak szerepet abban, hogy a beteg elfogadja a gyógyszerész által felkínált generikus helyettesítést (11). Azonban az USA (11), finn (12), görög (13) és francia (14) (a lista mesze nem teljes) eredmények azt mutatják, hogy az egyik országban nyert tapasztalatok nem egykönnyen alkalmazhatóak egy másik országban, egy teljesen más kulturális közegben. Magyar adatokat nem találtam, ezért két gyógyszerész TDK-s hallgató, Tamási Zsófia és Beke Anna segítségével vizsgáltam a kérdést. A külföldi minták nyomán egy 30 kérdésből álló kérdőívet készítettünk annak megértése céljából, hogy miért fogadja el, vagy miért utasítja el a beteg a felkínált helyettesítést. A felmérésben két patika, egy pesti belvárosi és egy vidéki, falusi környezetben levő patika betegei szerepeltek, összesen 708 fő. Átlagosan a betegek 73% igényelte, hogy a gyógyszerész ajánljon fel helyettesítő gyógyszert. De a részletesebb statisztikai analízis megmutatta, hogy az iskolai végzettség, a lakhely, valamint a bizalom az egészségügyben mind fontos tényező abban, hogy a beteg elfogadja-e, vagy nem a felajánlott helyettesítést. A jelenlegi esetszám és különösen az a tény, hogy mindössze két patika körzetének betegei töltötték ki a kérdőívet, erősen limitálja, hogy általános következtetéseket tehesünk. De nagyon szeretném a vizsgálati adatokat kiegészíteni, hogy általánosabb következtetéseket tudjak levonni legalábbis hazai viszonylatban. Összefoglalva én úgy látom, hogy a generikus helyettesíthetőség egy olyan komplex témakör, ahol technológiai, gyógyszerminőségi, klinikai és – ahogy a felmérésem mutatja – farmakoepidemiológiai szempontok egyaránt fontos szerepet játszanak.

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 „bukásrizikójának” csökkentésére?

Az IVIV-korreláció (IVIVC) és a bioekvivalencia-metrikák között igen szoros összefüggés van. Az USA és az EU-s útmutatók a lehetséges IVIVC-vizsgálatokat három csoportba osztják (15). Az A típusú vizsgálatokban a dekonvolúcióval megkapott felszívódási görbét korreláltatják az in-vitro kioldódási adatokkal. A B típusú vizsgálatokban az átlagos felszívódási idő (MAT – mean absorption time) és az átlagos kioldódási idő (MDT – mean dissolution time) közti kapcsolatot vizsgálják. A C típusú analízis során a kioldódási görbe egy tetszőleges paramétere és egy farmakokinetikai paraméter közti szoros kapcsolat megállapítása a cél. Tipikus példa például a 30, 60 stb. perc alatt kioldódott gyógyszerhatóanyag-mennyiség és a C_{max} közötti korrelációs kapcsolat vizsgálata. Az USA útmutatója meglehetősen régi (15), és ezért abban csak a C_{max} és az AUC szerepel mint metrika. Ezzel szemben a frissebb EU-útmutatóban (10) már megjelent a pAUC is mint lehetséges metrika a C típusú IVIV-vizsgálatokban, illetve az IVIV-modell validálására. A pAUC használata megjelent a szakirodalomban is. Volpato és munkatársai (16) egy új kioldódási eljárás hatékonyságát és prediktív jellegét igazolták korreláltatva a kioldódott hatóanyag-mennyiséget a plazmakoncentrációs adatokból számolt pAUC-értékekkel. Gomeni és munkatársai egy A típusú IVIV-korrelációt validáltak parciális AUC-t használva (17). Összességében úgy gondolom, hogy az IVIV-korreláció és az alternatív PK-metrikák közti kapcsolat egy olyan terület, amelyet nagyon hasznos lenne tovább vizsgálni akár a már meglévő adatok újraértékelésével, akár szimulációs vizsgálatokkal.

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?

Ez egy olyan pont, ahol az én személyes véleményem és a hatásági útmutatók nem egyeznek meg. Az FDA 2011-ben vezette be (9), hogy az úgynevezett „narrow therapeutic index” (NTI) gyógyszerek esetén az általunk a nagy variabilitású (HVD) gyógyszerekre kidolgozott RSABE-eljárást kell használni (9). A szabály kiegészítése, hogy amennyiben az így számolt intervallum tágabb lenne, mint a 80–125% intervallum, akkor az utóbbi alkalmazandó. Az RSABE-alapon számolt intervallum szerintem szükségtelenül szűk, és ugyanakkor célszerűtlen megkötés. A legtöbb NTI-gyógyszer variabilitása ugyanis kicsi. A warfarin esetén például az AUC-ra vonatkozólag a szórásalapon számolt bioekvivalencia-limit 0,94–1,04 lenne. (<https://www.fda.gov/files/drugs/published/Quality-and-Bioequivalence-Standards-for-Narrow-Therapeutic-Index-Drugs.pdf>). Ez az intervallum szűkebb, mint amit a hatóságok a hatóanyag-tartalom vonatkozásában megengednek két „batch” (sarzs) között. Az NTI-gyógyszerek esetén a határok szűkítésének célszerűtlenségét két karbamazepinnel (CBZ) kapcsolatos publikációnkban (19, 20) is igyekeztünk illusztrálni. A CBZ egy NTI-gyógyszer, és a generikusokkal kapcsolatos problémák abból adódtak, hogy a felszívódási sebesség lényegesen eltért (21). Megmutattuk, hogy értelmetlen a C_{max}-ra szűkíteni a határt, amikor ez a paraméter érzéketlen a mellékhatás

differentiálására (4.22 ábra az értekezésben). A másik CBZ-vel kapcsolatos publikációnkban azt mutattuk meg, hogy a CBZ enziminduktor tulajdonsága következtében két CBZ-tabletta, amely bioekvivalensnek tekinthető egészséges önkéntesekben, nem lesz bioekvivalens a betegpopulációban (4.23 ábra az értekezésben). Az EU-s útmutató a fenti megfontolásokat figyelembe nem véve mégis a szűkebb 90–111,1% intervallumokat követeli az AUC-ra vonatkozólag NTI-nak minősített vegyületek esetén (22). Ebben az esetben az analitikai mérési hibából adódó zaj, a batch közti hatóanyag-eltérés idáig figyelembe nem vett hatása kezd lényegi tényezővé válni. Ugyanakkor alternatív metrikák – mint a pAUC – használata ajánlható lehet. Ez nemcsak a generikusokra vonatkozik, hanem biohasonló vegyületekre is. Az inzulinnak és analógjainak terápiáskoncentráció-sávjai például egyértelműen keskenyek. Ezért esetükben az EU-s hatóság a biohasonlóság eldöntéséhez megköveteli a területek szakaszonkénti összehasonlítását, azaz az AUC_{0-2h} , AUC_{2-8h} , AUC_{8-12h} parciális görbe alatti területek összevetését (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/insulin-aspart-sanofi-epar-public-assessment-report_en.pdf).

Még egyszer köszönöm Professzor Asszony fáradozását, munkám elolvasására fordított idejét, és kérem, hogy fogadja el válaszaimat.

Tisztelettel:

Tóthfalusi László PhD

Budapest, 2020. 07. 23.

Irodalom

1. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1987;15(6):657–80
2. Tothfalusi L, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(1):73-84.
3. Tothfalusi L, Endrenyi L. Algorithms for evaluating reference scaled average bioequivalence: Power, bias, and consumer risk. *Stat Med.* 2017;36(27):4378-4390
4. Larkin H, Macdonald J, Lumsden P. Pharmacy-mediated substitution of biosimilars – a global survey benchmarking country substitution policies *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI Journal).* 2017;6(4):157-64.
5. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, Tothfalusi L. On the interchangeability of biologic drug products. *Stat Med.* 2013;32(3):434-441
6. Tothfalusi L, Endrenyi L, Chow SC. Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products. *Eur J Health Econ.* 2014;15:S5-S11
7. Brodszky V, Biro A, Szekanez 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
8. Steinijs VW. Pharmacokinetic characterization of controlled release formulations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1990;15:173–8
9. Chen ML *Fundamentals of Bioequivalence.* In: Yu LX, Li VV (editors). *FDA Bioequivalence Standards.* AAPS Press/Springer (2014)
10. EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. London: EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1 November 2014
11. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(2):546-556.
12. Heikkilä R, Mäntyselkä P, Ahonen R. Price, familiarity, and availability determine the choice of drug - a population-based survey five years after generic substitution was introduced in Finland. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11:20.
13. Balasopoulos T, Charonis A, Athanasakis K, Kyriopoulos J, Pavi E. Why do generic drugs fail to achieve an adequate market share in Greece? Empirical findings and policy suggestions. *Health Policy.* 2017;121(3):265-272.
14. Allenet B, Barry H. Opinion and behaviour of pharmacists towards the substitution of branded drugs by generic drugs: survey of 1,000 French community pharmacists. *Pharm World Sci.* 2003;25(5):197-202.

15. US Food and Drug Administration. Guidance for industry: extended release oral dosageforms: development, evaluation, and application of in vitro/in vivo correlations.
<https://www.fda.gov/media/70939/download>
16. Volpato NM, Silva RL, Brito AP, Gonçalves JC, Vaisman M, Noël F. Multiple level C in vitro/in vivo correlation of dissolution profiles of two L-thyroxine tablets with pharmacokinetics data obtained from patients treated for hypothyroidism. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21(5):655-660.
17. Gomeni R, Fang LL, Bressolle-Gomeni F, Spencer TJ, Faraone SV, Babiskin A. A General Framework for Assessing In vitro/In vivo Correlation as a Tool for Maximizing the Benefit-Risk Ratio of a Treatment Using a Convolution-Based Modeling Approach. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2019;8(2):97-106.
18. EMA Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms. London: EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1 November 2014
19. Tothfalusi L, Speidl S, Endrenyi L. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(1):110-122
20. Tothfalusi L, Endrenyi L. Approvable generic carbamazepine formulations may not be bioequivalent in target patient populations. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(6):525-528
21. Olling M, Mensinga TT, Barends DM, Groen C, Lake OA, Meulenbelt J. Bioavailability of carbamazepine from four different products and the occurrence of side effects. *Biopharm Drug Dispos.* 1999;20(1):19–28.
- 22.. Guideline on the investigation of bioequivalence. [Internet]. European Medicines Agency; 2010.