

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Tóthfalusi László

„BIOEKVIVALENCIA-VIZSGÁLATOK BIOSTATISZTIKAI ÉS FARMAKOMETRIAI ELEMZÉSE”

című MTA doktori értekezéséről

Az értekezés igen fontos témával, a napjainkban sokat emlegetett generikus készítmények megbízható alkalmazhatóságával foglalkozik. Az 1994. évi VII. törvény hatályba lépésével Magyarországon is lehetővé vált a gyógyszerek vonatkozásában a szabadalmi oltalom megszerzése. Ettől kezdve csak *originális* és *generikus* termékek vannak a magyar piacon.

A generikusokkal kapcsolatban azonban több kérdés merül fel az orvos, a gyógyszerész és a beteg részéről egyaránt.

A gyógyszergyártás, amelynek eredménye a megfelelő minőségű, hatékony gyógyszerkészítmény, az egyik legszigorúbban szabályozott tevékenység. A minőségbiztosítási szabályok betartása vonatkozik a generikus gyógyszerekre is.

Ahhoz, hogy a generikus készítmény megkapja a forgalomba hozatali engedélyt, igazolni kell a Hatóság felé, hogy hatása azonos az origináliséval. A Hatóság ennek igazolására bioekvivalencia vizsgálatokat ír elő, vagyis a mindkét gyógyszer bevitele után kapott plazmakoncentráció-görbét összehasonlítva, azoknak egyformának kell lenni. Ez esetben a hatás és a mellékhatás is azonos. A kapott vérszintgörbékkel kinetikai paramétereket számolnak, ezek a görbe alatti terület, a maximális csúcskoncentráció és az ehhez tartozó idő. A Hatóság megad egy konfidencia-intervallumot, amin belül a két készítmény bioekvivalensnek tekinthető. (A bioekvivalencia vizsgálat a generikus fejlesztés egyik legdrágább része.)

A Jelölt a szabályozással kapcsolatban több kritikus kérdést vet fel, s az értekezésben ezeket a kérdéseket - programtervező matematikai ismeretek birtokában - farmakometriai és biostatistikai módszerekkel igyekszik megválaszolni.

A disszertáció alapvető fő célkitűzései és azok megvalósításának minősége a legkurrensebb nemzetközileg publikált korszerű témák közé tartoznak. A disszertáció formai szempontból megfelel az MTA doktori értekezések követelményeinek. Gondos munka, dokumentációja áttekinthető. Külön kiemelendő az értekezés elején olvasható Rövidítések jegyzéke, ami jelentősen megkönnyíti az egyébként - témájánál fogva - nem könnyű olvasmány megértését. A disszertáció 25 éves kutatómunka eredményeit foglalja össze, melyben a Jelölt javaslatot tesz a vizsgálatok értékelésében farmakometriai és biostatistikai módszerek bevezetésére. Ismerteti az informatikai háttérrel, melyet munkájához az évek során alkalmazott.

A Jelölt az irodalmi részben betekintést nyújt a bioekvivalencia vizsgálatok kivitelezésébe a jogi szempontok figyelembe vételével. Kritikus kérdéseinek értékelését pedig az Eredmények fejezetben 5 alfejezetben ismerteti. Az értekezésen belül az egyes fejezetek terjedelme és aránya optimálisnak mondható. Az értekezést jól kiegészíti a mellékelt jól megszerkesztett Tézisfüzet.

A bioekvivalencia-metrikák vizsgálata során rámutatott, hogy a felszívódás mértékének összehasonlítására matematikailag az AUC egy jó metrika, statisztikai és gyakorlati szempontból azonban a csonkolt görbe alatti területek jobb becslők. Továbbá bizonyította, hogy hosszú felezési idejű készítmények esetén nem szükséges a vérkoncentrációt 72 óránál tovább követni. Ez esetben nem javul, hanem romlik az eredmény pontossága, amit szimulációs vizsgálatokkal is igazolt. Ezt az ajánlást az EU és az USA gyógyszerhatóságai is elfogadták.

Több esetben tapasztalta, hogy érzékenyebb metrika szükséges, és úgy találta, hogy a pAUC (parciális AUC) lényegesen érzékenyebb a felszívódási sebesség változására, mint a C_{max} . Ezért mint kiegészítő metrikát javasolta alkalmazni módosított felszívódású készítmények esetén.

A Jelölt foglalkozott a keskeny (szűk) terápiás indexű gyógyszerek problémájával is. Egyes klinikai szakterület orvosai kételkednek bizonyos generikumok megbízhatóságával kapcsolatban. Ezek a készítmények ugyanis csak akkor érik el a kívánt hatást, ha

koncentrációjuk egy keskeny intervallumban ingadozik. A megengedett 20-25 %-os eltérést ezért soknak tartják. Ezt a problémát a Jelölt a karbamazepin-tablettákkal végzett bioekvivalencia-vizsgálatok adatainak analízisével követte nyomon. Vizsgálta a mellékhatások jelentkezését is. Megállapította, hogy a koncentráció és a neurológiai mellékhatások közötti kapcsolat toleranciamodell segítségével jól leírható. Megállapította, hogy a pAUC arányok jobban közelítették a várható mellékhatáskockázat-növekedést, mint a C_{max} arányok.

A karbamazepin – mint enziminduktor – alkalmas volt arra is, hogy további szimulációval igazolja annak lehetőségét, hogy egészséges önkénteseken ekvivalensnek bizonyuló termék mégsem bioekvivalens a célpopulációban tartós adagolás esetén abban az esetben, ha a farmakokinetikai paramétereik eltérnek.

Figyelemre méltó, hogy eredményei alapján az FDA visszavonta az individuális bioekvivalencia bevezetésére tett javaslatot.

További kérdésként vetődött fel, hogy megbecsülhető-e, hogy milyen mértékben öröklődik az a tulajdonság, hogy egy adott dóziszra valakinek kicsi vagy nagy lesz az AUC-je.

Kiterjedten foglalkozott a nagyvarianciájú gyógyszerek bioekvivalenciájának kiértékelésével. Ezeknek a készítményeknek az esetében megoldást jelentett a skálázott átlagos bioekvivalencia (SABE) és a referencia skálázott átlagos bioekvivalencia (RSABE) koncepciója. Továbbá meghatározta a mintanagyság-követelményeket ezen gyógyszerek törzskönyvezéséhez.

Foglalkozott a nem hagyományos készítmények bioekvivalenciájával is. A gyógyszer-technológia ill. a biotechnológia fejlődésével megjelentek a nano-, ill. biogógyszerek. Ezen készítmények szabadalmainak lejártával felvetődött az igény - a generikus készítményekhez hasonlóan - az egyszerűsített törzskönyvezés iránt.

Ismert, hogy a nanonizált és nem nanonizált termékek bizonyos tulajdonságai eltérőek, így pl. a szemcsenagyság, ill. a szemcsék felületi tulajdonságai, stb. Ezek a készítmények - tekintve, hogy alkalmazásuk általában iv.-an történik -, befolyásolják az eloszlást és az eliminációs sebességet.

Meg kell jegyezni azonban, hogy manapság nanotechnológiával előállított szemcséket tartalmazó szilárd gyógyszerformák (tabletták, kapszulák) is forgalomban vannak. Számolni kell azzal, hogy a szabadalmi védettség lejártá után szintén felmerülhet az igény egyszerűsített törzskönyvezésre. A nanonizált termékek szemcsemérete általában 100-1000 nm. Az ilyen méretű szemcsék oldódása igen gyors, és a molekuláris méretű részecskék a sejtfalon is átjutnak. Ezeknél a készítményeknél tehát a felszívódással is számolni kell. Fontos szerepe van

a technológiának az előállításban, hiszen a szemcseméretet szűk határok között kell tartani. Tehát nagyon is jogos a Jelölt kijelentése, mi szerint a hatósági követelmények pontos kidolgozása szükséges. Kérdésem az, hogy szándékozik-e a Jelölt ebben részt venni, és az előzmények alapján van-e elképzelése a folytatásra.

Foglalkozott a napjainkban gyakori betegség, a rheumatoid arthritis problémájával. Kezelésére számos monoklonális antitestet használnak. Gyakran előfordul, hogy a kezelést különböző okok miatt meg kell szakítani. Kérdés, hogy mivel, milyen gyógyszerútvonalon folytatódjon a terápia. A Jelölt statisztikai módszerekkel meghatározta a terápiás sorrend hatását. Megállapításai fontosak a helyettesíthetőség koncepciójának bizonyítására.

A nagyváltozékonyságú gyógyszerek problémája kapcsán megemlíti a Jelölt, hogy irodalmi adatok arra utalnak, miszerint ez a probléma az FDA adatbázisa szerint 20 %-ban gyártási technológiai okokra vezethető vissza. Sok esetben ennek nagy a valószínűsége. Az utóbbi években a gyógyszer-technológia is nagymértékben fejlődött. A régi gyártástechnológia túlhaladottá vált, és ez a segédanyaggyártásra is vonatkozik. Lehet, hogy ugyanarról a segédanyagról van szó, de más fizikai tulajdonságokkal rendelkezik, pl. más a szemcsemérete, a szemcsék felületi tulajdonsága, a feldolgozhatósága, a préselhetősége, stb. Ebből az következhet, hogy a tabletták szerkezete, a textúrája is változhat, ami befolyásolhatja a hatóanyag kioldódását in vitro és in vivo egyaránt. Bármennyire is igyekeznek a generikusgyártó az eredeti összetételt követni, az originátor sokszor korlátozza egyik vagy másik segédanyag alkalmazását, vagy műveletet, esetleg vizsgálatot. Kérdésem, hogy történt-e ezzel kapcsolatban vizsgálat, vagy tervezi-e a jövőben ilyen statisztikai elemzés elvégzését?

Elfogadom az Összefoglalás c. fejezetben felsorolt új tudományos eredményeit, így a bioekvivalencia-metrikák, a keskeny terápiás indexű gyógyszerek bioekvivalenciája, az individuális bioekvivalencia-vizsgálatok genetikai analízise, a nagyvarianciájú gyógyszerek bioekvivalenciája és a nem hagyományos készítmények bioekvivalenciája területen végzett vizsgálatainak eredményeit. Ezek közül külön kiemelem azokat az eredményeit, amelyek az egyes hatósági útmutatókban (így az EU, USA, CND és AUS) is megjelentek:

1. Csakis az AUC_{τ} -ra (csenkolt plazmakoncentráció görbe alatti területe) vonatkozik döntési kritérium (EU, AUS, CND).

2. Hosszú felezési idejű gyógyszerek esetén ($t_{1/2} > 24\text{h}$) a CHMP (az EMA döntéshozó bizottsága) elfogadta, azt, hogy a vérszint követése elegendő az első 72 órában. (EU, AUS, CND)
3. Módosított multifázisos készítmények esetén bevezetésre került a pAUC mint egy harmadik metrika (EU, USA, AUS).
4. Nagyváltozékonyságú készítmények bioekvivalenciájának kiértékelésére a skálázott átlagos bioekvivalencia módszere (SABE és RSABE) erősen csökkenti a szükséges mintaszámot, az etikailag megengedhető kívánalmakat, és a generikus vállalatok költségeit (USA, EU, CND, AUS).
5. Megállapította, hogy nagyváltozékonyságú készítmények bioekvivalenciája kiértékelhető az ABEL- algoritmussal. (EU, AUS, CND).
6. Nagyvarianciájú készítmények bioekvivalenciája kiértékelhető a Hyslop-algoritmussal (USA).

Összefoglalásképpen ismételen ki kell emelni **Dr. Tóthfalusi László** hiteles adatokon nyugvó igen értékes széleskörű elméleti és gyakorlati munkásságát, amely hozzájárult a bioekvivalencia-vizsgálatok elemzésének fejlődéséhez. Irodalmi áttekintése imponáló, és figyelemre méltó a Tézisekhez csatolt tudományometriai összefoglaló táblázat is.

Az értekezés kimagasló szintű kísérleti adatai és vizsgáló módszereinek eredményei bizonyították a Jelölt rátermettségét és precíz kísérlettervezését. Mint hatósági képviselő az EMA döntéshozó bizottságának farmakokinetikai munkacsoportjában közvetlenül szembesült a konzultációk során felvetődött problémákkal, amelyek megoldásában gyógyszerési és programtervező matematikai végzettsége előnyt jelentett.

Mindezek alapján **Dr. Tóthfalusi László** disszertációját komoly gyakorlati hasznú, értékes munkának tartom, amely megfelel az MTA doktora fokozat szakmai és formai követelményeinek.

Ezért, messzemenőleg javaslom az értekezés előzetes nyilvános vitára való bocsátását és sikeres védelem esetén az MTA doktora fokozat odaítélését.

Szeged, 2020. május 5.

Dr. Hódi Klára
MTA doktora
professor emerita

