

Bírálat Tóthfalusi László Bioekvivalencia-vizsgálatok biostatistikai és farmakometriai elemzése c. dolgozatáról

A disszertáció gazdag kutatói teljesítményről tanúskodik, az Eredmények fejezet öt alfejezete 39 – többségében rangos tudományos lapokban megjelent – közlemény eredményeit foglalja össze. A dolgozat számos új tudományos eredményről számol be – ha szabad így fogalmaznom, a fele is elég lenne a doktori cím odaítéléséhez.

A dolgozat végén az Összefoglalásban felsorolt új tudományos eredményeket két kivétellel (lásd alább a Tartalmi megjegyzéseket) elfogadom új tudományos eredményként.

Összességében a munkát **a nyilvános védeésre alkalmasnak tartom**, valamint a dolgozatban szereplő eredmények alapján a jelölt számára **a doktori cím odaítélését is javaslom**.

Tartalmi megjegyzések

A disszertáció tartalmas, felépítése logikus, stílusa olvasmányos. A 2. fejezet tömören és világosan foglalja össze a továbbiakban tárgyalt témák háttérét, hathatós segítséget nyújtva a témában kevésbé jártas bírálónak. A későbbi fejezetek is követhetőek, a célok és eredmények leírása világos, interpretációjuk meggyőző. Csupán két szakaszban találtam lényegesebbnek tűnő problémát, ezek az alábbiak.

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 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 dóziszra valakinek magas vagy alacsony lesz az AUC-ja.”

Félrevezető, hogy a szerző itt öröklődésről beszél, amikor csupán analógiáról van szó a H^2 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 egyednen 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.

Formai megjegyzések:

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. Egy-egy mondatból néhány szó kimaradt vagy sorrendjük felcserélődött, vagy az alany és állítmány nincs egyeztetve. Néhol a képletek utáni „ahol” nincs összhangban a képletben használt jelölésekkel.

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.

Pontatlanságok, hibás megfogalmazások stb. (betűhibákat, elírásokat, ragozási, egyeztetési hibákat csak akkor említek, amikor kifejezetten zavarják az érthetőséget):

19. old.

„például a standard 0.80–2.5 intervallum esetén $L = 0.223$ ”

helyesen: 0.80–1.25 intervallum esetén $\theta = 0.223$

20. old.

„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.

„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.

21. old. 2.3. ábra aláírása

„a populációs paraméterek aránya (μ_T/μ_R), más néven a GMR”

Ha a μ_T és μ_R a populációátlagok logaritmusát jelentik, akkor per helyett mínusz kellene, és GMR helyett $\log GMR$. 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 μ_T per μ_R helyett a 2.1 táblázattal összhangban itt $\exp(\mu_T)$ per $\exp(\mu_R)$ -nek kellene szerepelnie.

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.

23. old.

„azaz IBE szerint két készítmény bioekvivalens, ha a számolt konfidencia-intervallum kisebb, mint 2.49.”

Pongyola fogalmazás (de kitalálható a mondanivaló).

32. old.

A $g: C^M \rightarrow y$ jelölés pongyola, minden bizonnyal $g: \mathbf{R}^M \rightarrow \mathbf{R}$ -ként értendő.

34. old.

„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.

36. old.

„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 szerző nem definiálja explicite, hogy az MSE-t és bias-t az AUC_{InfT}/AUC_{InfR} arányhoz, mint valódi értékhez képest értelmezi.

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

A (4.4) képletben az eddigi relatív mértékekről áttér abszolútra, nevezetesen az AUC_{TrT}/AUC_{TrR} hányados torzítása helyett az $AUC_{TrT} - AUC_{TrR}$ különbség torzítását vizsgálja. E kettő véleményem szerint nem triviálisan ekvivalens, ekvivalenciájuk bizonyításra szorulna.

37. old.

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

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

42. old.

„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.

45. old.

„Bioekvivalencia-vizsgálatokban a T_{max} összehasonlítására egy, a Hodges–Lehmann becslőn alapuló nemparametrikus eljárást ajánlanak (26). A módszer azonban felteszi, hogy a T- és az R-készítmények T_{max}-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.)

46. old.

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

49. old.

„Ezért a bioekvivalenciát adott esetben a C_{max}-szal könnyebb bizonyítani, az érzékenyebb metrika készítményfüggetlen előre rögzített határ esetén.”

A második tagmondat érthetetlen.

52. old. 4.2 táblázat aláírása

„A perempopuláció értéke az X₀ értékétől függően lehet 1,5 és 10%.”

A mondat számomra értelmezhetetlen.

54. old.

„A GAM egy nemparaméteres, modelltől független eljárás, amely szakaszosan folytonos polinomok, szplájnok segítségével modellez egy nem sima felületet egy többdimenziós térben”

A „modelltől 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”

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(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 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 4.17 egyben azt is felteszi, hogy az érzékenység (EC50) időben változik.”

Ez miből következik? Ha $EC_{50} = e^{-D/A}$, ahogy a bekezdés elején írja, akkor nem függhet az időtől.

„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 Rmax, ami a maximális valószínűsége, hogy valamelyik mellékhatás lépjen fel.”

Ennek a bekezdésnek sem a célja, sem a mondanivalója nem világos számomra.

71. old.

A Kullback-Leibler-divergencia nem szimmetrikus, a SABE-differencia igen. Hogy lehetnek egymásnak megfelelői?

75. old.

Elírás a lap alján a képletben: az egyik μ_T helyett μ_R kellene.

85. old. 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.”

91. old.

A helyettesíthetőség tárgyalása kissé elnagyolt.

„A helyettesítés vizsgálatkor 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?

92. old.

Az első sorban hiányoznak a csillagok, amikről a második sor beszél (de végül is érthető, hogy itt mit akar mondani).

S41 jelű nincsen a közlemények között, S39 az utolsó.

„...milyen tényezők befolyásolják a kezelés sikerét, van-e optimális útvonal.”

Mit kell azon érteni, hogy „optimális útvonal”? Nem volt szó róla, hogy mivel mérjük, hogy egy útvonal mennyire jó, vagy hogy lehet eldönteni, hogy egyik útvonal jobb, mint a másik.

94. old. 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 (hazardját) növeli, mivel nemcsak a hatástalanság, hanem a mellékhatások is vezethetnek a kezelés abbahagyására.

„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.”

Ez az állítás indoklásra szorul, mert a modellezés itt ismertetett eredményeiből nem következik nyilvánvalóan.

Kérdések a jelölthöz:

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?

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 $1.27^2=1.61$ -szeresére nő annak a hazardja, 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?

Bp. 2020. június 10.

Reiczigel Jenő