

# BIOEKVIVALENCIA-VIZSGÁLATOK BIOSTATISZTIKAI ÉS FARMAKOMETRIAI ELEMZÉSE

**MTA doktori értekezés  
Tézisek**

**Dr. Tóthfalusi László**

**Budapest**

**2018**

# Tartalomjegyzék

<b>Bevezetés</b> .....	3
<b>Kérdésfeltevések</b> .....	5
<b>Metrikaprobléma</b> .....	5
<b>Keskeny terápiás szélességű gyógyszerek bioekvivalenciája</b> .....	6
<b>Individuális bioekvivalencia</b> .....	6
<b>Nagyvarianciájú gyógyszerek bioekvivalenciájának kiértékelése</b> .....	6
<b>Nem hagyományos készítmények bioekvivalenciája</b> .....	7
<b>Metodika</b> .....	7
<b>Tézispontok</b> .....	9
<b>Gyakorlati hasznosítás</b> .....	28
<b>Tudományometriai adatok</b> .....	31
<b>Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények listája</b> .....	31
<b>Az értekezéshez nem kapcsolódó saját közlemények listája</b> .....	35
<b>Tudományometriai összefoglaló táblázat (MTMT)</b> .....	39

## Bevezetés

Ma a legtöbb beteg, kormányzati és gazdasági ösztönzőknek megfelelően, generikus gyógyszer szed. A készítmény hatásági engedélyeztetéséhez a generikus gyógyszergyártónak klinikai vizsgálatot kell végeztetnie, ahol igazolja, hogy a forgalmazni kívánt új generikus készítmény farmakokinetikája nem tér el a már törzskönyvezett originálistól. Ezekben az úgynevezett bioekvivalencia-vizsgálatokban az önkéntesek egy előre definiált sorrend szerint kapják az originális (R, Referencia), illetve a generikus (T, Teszt) készítményeket. Például a leggyakrabban használt kétszekvenciás, kétperiódusú vizsgálat elrendezése RT-TR, ami azt jelenti, hogy az első csoport először az R, majd egy kimosási periódus után a T-készítményt kapja, míg az önkéntesek második csoportjában a sorrend fordított. Minden bevétel után, adott időpontokban vérmintát vesznek, hogy meghatározzák a T-, illetve az R-készítmény vérszintjét. Minden vérszintgörbéből a görbére jellemző paramétert számolnak, mint a görbe alatti terület (AUC) vagy a maximális koncentráció (C<sub>max</sub>). A görbejellemzőket, mint az AUC, általánosságban bioekvivalencia-metrikáknak hívják. A statisztikai összehasonlítás alapja az egyénen belüli metrikakülönbségek átlaga, illetve szórása. Az utóbbit egyénen belüli szórásnak hívjuk. Alapvetően azt mondhatnánk, hogy a T- és R-készítmény kinetikája lényegileg azonos, ha a számolt különbség, mondjuk az AUC-különbség „kicsi”. De feltehetőleg ezen a ponton az olvasó kezdi érezni, hogy az idáig észszerűnek tűnő eljárás logikája megbicsaklik, mert az, hogy valami „kicsi”, az egy szubjektív, nem egy tudományosan definiálható fogalom. Mást jelent egy matematikusnak, és mást jelent egy orvosnak. Valójában a probléma ennél sokkal összetettebb, és ötvöződik benne a statisztika, farmakokinetika és a farmakodinámia számos aspektusa.

A statisztikánál kezdve a kísérlet és klinikai kutatás általános célja, hogy a kutató valamilyen új hatást fedezzen fel, valamilyen új összefüggést demonstráljon. Az új eredmény csak akkor lesz hihető a tudományos közösség számára, ha azt valamilyen statisztikai analízis is alátámasztja, ha a hatás „statisztikailag szignifikánsan eltér nullától,  $p < 0.05$ ”. A statisztikai analízis eredménye ezért csak akkor érdekes a kutató számára, ha a statisztikai szignifikanciát jelölő csillag kitehető az eredmény mellé, egyébként meg „nem mondhatunk semmit”, sem azt, hogy van hatás, sem azt, hogy nincs. A statisztikai hipotézisvizsgálatok megalkotói szerint a kutató célja az, hogy bebizonyítsa, hogy valamilyen hatás létezik (klasszikus hipotézisvizsgálat), de nem vizsgálták azt a kérdést, hogy hogyan bizonyítsuk be nagy bizonyossággal, hogy nincs hatás, nincs jelentős különbség a vizsgálati csoportok között. A jelen értekezés ez utóbbit tárgyalja: hogyan mondhatjuk statisztikai biztonsággal, hogy két készítmény farmakokinetikája és farmakodinámiája között nincs lényegi különbség, azaz ekvivalensek. A kérdés nagy gyakorlati jelentőséggel bír, mert ezen alapul nemcsak a generikus, hanem a biohasonló készítmények törzskönyvezése is. Doktori értekezésemben az ekvivalencia-hipotézis speciális aspektusait vizsgáltam farmakokinetikai, farmakodinámiás és statisztikai szempontból. E többes közelítés lehetőségét az teremtette meg, hogy gyógyszerészi és programtervező matematikusi diplomával is rendelkezem. A kettős háttér abban is látszik, hogy az értekezés egyes eredményei Q1-es minősítésű matematikai statisztikai lapban, míg mások Q1 és D1 minősítésű

gyógyszerészi és klinikai farmakológiai lapokban jelentek meg. De kettős identitásom van abból a szempontból is, hogy a bioekvivalencia-vizsgálatok elméleti kérdéseivel többéves kanadai egyetemi tartózkodásom alatt ismerkedtem meg, és ez irányú kutatásokat hazatérésem után a Semmelweis Egyetem Gyógyszerhatástani Intézetében folytattam. Azonban egyetemi munkám mellett bekapcsolódtam az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) munkájába is, egyfelől mint munkacsoporttag, másfelől mint kinetikus és statisztikus értékelő. Így az értekezésben leírt problémák nagy része nagyon is valós, mind a gyógyszergyáraknak mind a hatóságnak problémát jelentő esetek általánosításai.

## Kérdésfeltevések

### Metrikaprobléma

Statisztikai szempontból a koncentrációprofilok összehasonlítása egy többváltozós feladat, ahol a változók nem mások, mint az  $i = 1 \dots m$  pontokban mért plazmakoncentrációk. A statisztikában szokásos módon a többváltozós feladatot egyváltozós feladatra redukáljuk úgy, hogy a koncentrációgörbe jellegzetes karakterisztikáját számoljuk ki. A görbe alatti terület (AUC) vagy a csúcskoncentráció ( $C_{max}$ ) szemléletes paraméterek, de biofarmáciai szempontból a kérdés az, hogy a felszívódást jellemző paraméterek közötti van-e differencia. Lehet-e érzékenyebb, szenzitívebb paramétert gyártani, amely jobban tükrözi, mint a  $C_{max}$  a felszívódások közti különbségeket? Van-e szenzitívebb paraméter, mint az AUC a felszívódás mértékének jellemzésére? A paraméter-szenzitivitás alapvető kérdés, mert ha olyan paramétert választunk, amelyik nem érzékenyen méri a gyártástechnológiai eltéréseket, akkor az ekvivalencia-kritériumot könnyű lesz teljesíteni annak ellenére, hogy a T- és az R-készítmény felszívódásprofilja lényegesen eltér. A paraméterérzékenységgel kapcsolatos kérdés, hogy a farmakokinetikai metrikákat lehet egyszeri és fenntartó adagolás után is mérni. Melyik vizsgálati elrendezés előnyösebb a bioekvivalencia megítélés szempontjából? Klinikai szempontból a fenntartó adagolás tűnik relevánsabbnak, de valóban így van ez? Fenntartó adagolás esetén további metrikákat is elképzelhetünk, mint például a plazmakoncentráció fluktuációját mérő PTF% (peak to trough) paramétert. Ez azt méri, hogy hogyan aránylik a fenntartó adagolás esetén a maximális koncentráció a minimálishoz. Ez a paraméter is a felszívódási sebességet méri, mint a  $C_{max}$ , de nem világos, hogy melyik paramétert kell használni, és ezek hogyan viszonylanak egymáshoz.

A felszívódás sebességét mérő metrikákkal szemben a felszívódás mértékét mérő AUC jelentősége mind biofarmáciai, mind klinikai szempontból egyértelmű. De a görbe alatti terület meghatározása, különösen hosszú felezési idejű készítményeknél problémás. A mintavételi periódus több héten, akár hónapokon át is tarthat. Felmerül az a lehetőség, hogy rövidebb ideig mérünk, de az adatokból az idősort extrapoláljunk. Kérdés, hogy mekkora hibát követünk el, ha nem extrapolálunk, illetve a mérési periódust megszakítjuk, mielőtt a gyógyszer teljes mértékben eliminálódik.

Idáig feltettük, hogy a felszívódás sebességét egyetlen paraméter jellemzi, és ebben esetben a plazmagörbék leírhatók a farmakokinetikában tipikusan használt kompartment (rekesz) modellek segítségével. Egyes, úgynevezett módosított felszívódású készítmények farmakokinetikája meghatározott, egyedi jellegzetességeket mutat. Nem egy, hanem több koncentrációcsúcs van, vagy éppen ellenkezőleg nincs csúcskoncentráció egyáltalán. A felszívódás késleltetve kezdődik, és több szakaszban zajlik. Hogyan hasonlítsuk össze az ilyen egyéni koncentrációprofilal rendelkező vegyületeket? Szükséges-e egy harmadik metrika, és ha igen, mi legyen az?

### **Keskeny terápiás szélességű gyógyszerek bioekvivalenciája**

A bioekvivalencia-útmutatók alapesetben -20% és +25%-os eltérést engedélyeznek a T- és az R-készítmények bioekvivalencia-metrikái között. Ez általánosan elfogadott biztonságos határ, de kérdés, hogy kell-e szűkíteni a megengedett eltérést keskeny terápiás szélességű gyógyszerek esetén. Például a karbamazepin egy keskeny terápiás szélességű gyógyszer, és megfigyelési adatokra hivatkozva számos szaktekintély – beleértve a szakterületi tudományos társaságokat – erős kételyt fejezett ki, hogy a jóváhagyott generikus készítmények terápiásan ekvivalensek-e az originálissal, és óvtak a helyettesítéstől. Alátámasztják-e egy bioekvivalencia-vizsgálatban nyert adatok ezt a megfigyelést? Tényleg szükséges és észszerű keskeny terápiás szélességű gyógyszerek esetén szűkíteni a megengedett eltérési határt, vagy van esetleg valami alternatív megoldás? Az irodalomban ellentmondás van a hatósághoz benyújtott kinetikai vizsgálati eredmények és egyes klinikai megfigyelések között, amelyek negatív tapasztalatról számolnak be egyes generikusok esetében. Lehetséges, hogy az eltérés oka az, hogy a bioekvivalencia-vizsgálatokat egészséges, gyakran genetikailag is szűrt önkénteseken végzik? Azaz, mennyiben extrapolálhatók ezek az egészséges önkénteseken mért bioekvivalencia-eredmények a betegek célcsoportjára?

### **Individuális bioekvivalencia**

A bioekvivalencia-teszt az átlagok azonosságát (vagy még inkább a különbözőségét) méri. De az átlagok azonosságából nem következik, hogy a T- és az R-készítmény közötti eltérés egyéni szinten is kisebb lesz, mint az átlagokra adott limit. Elméletileg elképzelhető, hogy a vizsgálatba bevont önkéntesek egy csoportjában konzisztensen pozitív irányba tér el a T-R differencia, míg a másik csoportban az eltérés konzisztensen ellentétes. Így az átlagos hatás zéró lesz. A hangsúly a konzisztens, azaz nem a véletlenszerű egyéni eltéréseken van, amit a bioekvivalencia-vizsgálatok statisztikai analízisére szolgáló lineáris modellben, az úgynevezett egyén  $\times$  formuláció ( $S \times F$ ) interakció jellemez. Az  $S \times F$  interakció feltevése matematikailag logikus, és az Amerikai Gyógyszerhatóság (FDA) szerint létező probléma. Farmakokinetikai szempontból azonban nehezen magyarázható a jelenség. Amennyiben az  $S \times F$  interakció valós probléma, úgy az általánosan használt két periódusból álló RT-TR vizsgálati elrendezés nem elégséges, és az egész bioekvivalencia-vizsgálati koncepció átfogó revízióra szorul. Ez volt az FDA által bevezetni kívánt individuális bioekvivalencia-koncepció lényege. Kérdés, hogy valós problémáról van-e szó, vagy csak egy elméleti matematikai lehetőségéről?

### **Nagyvarianciájú gyógyszerek bioekvivalenciájának kiértékelése**

Számos molekula jellemzője a nem megbízható felszívódás. Az általánosan elfogadott definíció szerint akkor sorolunk egy molekulát nagyvarianciájúnak, ha az AUC vagy a  $C_{max}$  egyénen belüli relatív szórása meghaladja a 30%-ot. Egy nem nagyvarianciájú molekula esetén az általános módszert használva 16-24 önkéntes elégséges a bioekvivalencia bizonyításához. De ez a szám közelítőleg négyzetesen nő az egyénen belüli változékonysággal. Ezért nagyváltozékonyságú gyógyszerek esetén nem ritka a 80, sőt akár 200 fővel végzett bioekvivalencia-vizsgálat sem. A

százmillió forintokban mérhető költségkülönbözöt mellett számos egyéb tényező is megnehezíti a nagyvarianciájú készítmények bioekvivalencia-vizsgálatát. Például kisebb klinikai vizsgálati centrumok, ahol 10-20 ágy van bioekvivalencia-vizsgálat végzéséhez, nem képesek ilyen volumenű vizsgálatot lefolytatni. Kérdés, hogyan módosítsuk a követelményeket az észszerűség határán belül úgy, hogy a biztonságosság megmaradjon. Ennek egyik lehetősége az úgynevezett skálázott bioekvivalencia koncepciója, amikor is a T-R különbséget az egyénen belüli szóráshoz viszonyítva ítéljük meg. A koncepció logikus, de kérdés, hogyan kell kiszámolni a megfelelő statisztikai konfidencia-intervallumát, és hogyan kell megadni azt a hatósági küszöbszámot, ami alapján eldönthető, hogy a készítmény bioekvivalens-e, vagy nem.

### **Nem hagyományos készítmények bioekvivalenciája**

Kismolekulájú készítmények esetén a gyógyszer technológia csak a hatóanyag felszívódásának sebességét és mértékét befolyásolja. Fehérjék, nanotechnológiai úton előállított készítmények esetén, mint például a tumor- vagy gombaellenes hatóanyagot tartalmazó liposzomák, nemcsak a felszívódás, hanem az eloszlás és a kiürülés sebessége is gyártástechnológia-függő. Például liposzomák külső burkolata meghatározó tényező az eloszlásban, és biohasonló vegyületek esetén a glikolizáció mértékétől függ az elimináció sebessége. De az egész bioekvivalencia-koncepció a felszívódáson alapul. Kérdés, hogyan módosítsuk úgy a szabályozást, hogy figyelembe vegyük ezt a lényegi farmakokinetikai eltérést. További probléma biohasonló vegyületek esetén az általános félelem, hogy a helyettesítés növeli a terápiás kudarc kockázatát, mert feltehetőleg fokozza a gyógyszerellenes antitest képződésének mértékét. Jogos-e ez a félelem, és ha igen, hogy lehet mérni? Generikus gyógyszerek esetén, ha egy készítmény a kezelőorvos által felírható, akkor ez egyben azt is jelenti, hogy a gyógyszerész által helyettesíthető is. Mind a felírhatóságnak, mind a helyettesíthetőségnek az alapja a bioekvivalencia-vizsgálat. A helyettesíthetőségből nyilván következik a felírhatóság, de fordítva ez nem így van. Elképzelhető a bioekvivalencia-vizsgálat elrendezési és kiértékelési követelményeinek olyan módosítása, amely tükrözi ezt a hierarchiát? Vagyis mi legyen az ekvivalencia-követelmény, hogy a vizsgálat sikeres befejezésekor ne csak a felírhatóság, hanem helyettesítés is bizonyítottan legyen tekinthető?

### **Methodika**

Az orvosi informatika egy multidiszciplináris tudományág, amely egyaránt támaszkodik orvosi, számítástechnikai és statisztikai alapokra. Egy egyszerűsítő, de ugyanakkor lényegre törő megfogalmazás szerint az orvosi informatika mindazon területek átfogó elnevezése, amelyek a számítástechnikai eszközök használatával összefüggnek az egészségügyben. Az orvosi informatikai kutatás pedig az, amikor számítástechnikai eszközök segítségével válaszoljuk meg az orvostudománnyal kapcsolatos kérdéseket. Ez egyben doktori értekezésem jellemzője is: minden leírt eredmény valamilyen elméleti statisztikai modell számítógépes implementációján

alapul. A számítógépes implementáción lényegében programozást kell érteni. Az értekezés eredményei az elmúlt húsz év munkáját tükrözik, és ez időszak alatt számos programozási nyelvet és környezetet használtam, úgymint Turbo, Pascal, Delphi, S-Plus, Fortran, Matlab, R, Stata.

A személyi számítógépek hőskorában az értekezésben használt szimulációs programok megírása technikailag nem volt egyszerű feladat, ma egy mobiltelefon nagyobb kapacitással bír, mint egy 90-es évek elején vásárolt számítógép. De a hatékonyságnál sokkal fontosabb, hogy a program helyes eredményt adjon. Erre szolgál a program validálása. Egy tudományos igényű program esetén nem könnyű eldönteni, hogy az eredmény meglepő új állítást tartalmaz, vagy a program egyszerűen rossz. A tudományos igényű programozást lényegében a validálás különbözteti meg az általában vett programozástól. A validálásra gyakran nincs más mód, mint a program alapjául szolgáló matematikai-statisztikai modellegyenletek kiszámítása. A modellegyenletek felírása néha nem triviális feladat, és ezért az idevonatkozó eredményeket az Eredmények fejezetben szerepeltetem. A validálásnál erősebb állítás, amikor a program helyességét matematikai úton bizonyítjuk. Ebben az esetben nem is az eredmény, hanem maga az algoritmus, illetve az algoritmus helyességének a bizonyítása a lényeg. Értekezésem egyik legfőbb eredménye egy statisztikai teszt kiszámítására szolgáló algoritmus helyességének a bizonyítása. A bizonyítás főbb pontjait az Eredmények fejezetben ismertetem.



## Tézispontok

1. **A felszívódás mértékének összehasonlítására matematikailag az  $AUC_{inf}$  egy jó metrika, mert lineárisan függ a mérni kívánt biohasznosíthatósági aránytól. Statisztikai és gyakorlati szempontból azonban a csonkolt görbe alatti területek ( $AUC_{tr}$  és  $AUC_{0-72}$ ) jobb becslők. Nevezetesen a görbe alatti terület matematikai extrapolálása célszerűtlen, valamint hosszú felezési idejű készítmények esetén nem szükséges a vérszintet tovább követni mint 72 óra. Ezt az ajánlást az EU és az USA gyógyszerhatóságai elfogadták, és útmutatóikban publikálták. Így egy statisztikai következtetés alapján a bioekvivalencia-vizsgálatok nemcsak költséghatékonyabbá, hanem etikusabbá is váltak (S3).**

Statisztikai szempontból a becslők összehasonlításánál a teljes négyzetes hiba (MSE) a mérvadó. Ennek két komponense van. Egyfelől a mért koncentrációk szórásából eredő variancia, másfelől a csonkolás következtében fellépő torzítás. Képletet adtam az egyes időpontokig mért AUC-arány varianciájának időfüggésére. A kapott összefüggés tipikusan egy U alakú görbét ír le, mert kezdetekben a felszívódás bizonytalanságából adódó hiba jelenik meg mint jelentős tényező. Ugyanakkor az elimináció szakaszában, mikor a koncentráció kezd alacsony lenni, az analitikai mérési hiba is jelentős tényezővé kezd válni. Élettani okokból adódik, hogy a felszívódás gyakorlatilag 72 óra alatt befejeződik. Összegezve ebből az adódik, hogy a felezési idejű készítmények esetén a 72 óra utáni mérés nem javítja, hanem inkább rontja az eredmény pontosságát. A felezési időtől függetlenül felmerül, hogy a relatív biohasznosíthatóságot az extrapolált görbe alatti területek arányából, azaz az  $AUC_{inf}/AUC_{inf_R}$  arányból számoljuk. De az extrapolálás egy új hibaelemet visz be az értékelésbe, míg új információval a felszívódás mértékéről nem szolgál. Az elméleti megfontolások alátámasztására bioekvivalencia-vizsgálatokat szimuláltam különböző paraméter-feltevések mellett. Azonos fogyasztói kockázat mellett a gyártói kockázat azonos vagy kisebb csonkolt AUC-metrikák használata esetén, ami alátámasztja ezen metrikák használatát.

2. **A  $C_{max}$  nem optimális metrika a felszívódási sebesség összehasonlítására. Alternatív, modellfüggetlen metrikákat konstruáltunk, mint a  $C_{max}/AUC_{tr}$ , az I-vel jelölt Intercept-metrika, valamint a parciális AUC (pAUC). A  $C_{max}$ -arányhoz képest a  $C_{max}/AUC_{tr}$  metrika variabilitása mindig kisebb, mint a  $C_{max}$ -é, az I és a pAUC-metrika érzékenysége meg nagyobb. A pAUC felhasználható módosított felszívódású készítmények bioekvivalenciájának eldöntésére akkor is, amikor a felszívódás szakaszos, és nem egy, hanem több csúcskoncentráció figyelhető meg (S10, S11, S12, S13, S14, S15, S16, S17, S18).**

A bioekvivalencia-vizsgálat célja két készítmény felszívódási sebességének és a felszívódás mértékének összehasonlítása. A felszívódási sebességet a  $k_a$ , a felszívódás mértéket az F kinetikai paraméter jellemzi. A  $C_{max}$  mindkét paramétertől függ, míg a  $C_{max}/AUC$  független F-

től. Ezért a variabilitása is kisebb, amiből a fenti pont alapján következik, hogy  $C_{max}/AUC_{tr}$  jobb becslő, mint  $C_{max}$  vagy a  $C_{max}/AUC_{inf}$ . Az elméleti összefüggést szimulált bioekvivalencia-vizsgálatok sikerrátájának, más néven erőgörbéinek összehasonlításával is igazoltam.

Bevezettem a kinetikai érzékenység fogalmát, ami szemléletesen azt méri, hogy egységnyi kinetikai paraméterváltozásra hogyan változik a metrikaarány. Ideális esetben a szenzitivitás értéke egy, a  $C_{max}$  esetén azonban a fiziológiás paramétereket figyelembe véve, tipikusan jóval kisebb mint 1.

A konstruált Intercept-metrika egy olyan metrika, amely direkt méri a felszívódás sebességét, ezért szenzitivitása közel optimális. Az Intercept-módszer felhasználhatóságát – mint érzékeny grafikusmódszert – a felszívódási sebességi állandók arányának érzékeny becslésére számos, egymástól lényegileg különböző farmakokinetikai modellen bizonyítottam. Így összehasonlítottam a fenti három metrikát és variánsait kétkompartmentes modellen, zérórendű felszívódást feltételezve, késleltetett abszorpció esetén, valamint általánosított felszívódási modelleken, ahol a felszívódási sebességet két paraméter segítségével az inverz Gauss-görbe írja le. Az Intercept-módszer robusztusnak és érzékenynek bizonyult mindezen körülmények között, de bioekvivalencia-vizsgálatok kiértékelésére mégse tudtuk ajánlani az ABE-módszer korlátai miatt. A korlát abban áll, hogy azonos  $k_{aT}/k_{aR}$  arány esetén a  $C_{max}$ -arány közelebb esik 1-hez, mint az Intercept-módszer esetén. Ezért a bioekvivalenciát adott esetben a  $C_{max}$ -szal könnyebb bizonyítani, amennyiben a bioekvivalencia-intervallum előre rögzített, fix intervalluma 80.00–125.00%.

A pAUC-metrika szenzitivitását vizsgáltam számos lehetséges gyógyszerparamétert és bioekvivalencia-vizsgálati protokollt feltéve. Megállapítottam, hogy a pAUC-módszer akkor a legszenzitívebb, ha a pAUC intervalluma  $[0, \min(T_{maxR}, T_{maxT})]$ . Azaz a pAUC időintervallumának végpontja a korábbi  $T_{max}$  ideje, ami egyaránt lehet  $T_{maxR}$  vagy  $T_{maxT}$ . Abban az esetben azonban, ha  $C_{max}$  rosszul definiált, akkor a fix, előre rögzített időintervallum az előnyös, és a pAUC ekkor is diszkriminatív. Összességében a pAUC-t, mint kiegészítő harmadlagos metrikát javasoltuk az AUC és a  $C_{max}$  mellett módosított felszívódású készítmények esetén.

**3. 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 igen nagymértékű, akár 100% is lehet a PTF% vonatkozásában. A  $T_{max}$  eloszlása az egyenleteshez tart az akkumulációs index növekedésével. Ez bizonyítja, hogy fenntartó adagolás esetén kevesebb információt nyerünk a felszívódás sebességéről, mint egyszeri adagolás esetén (S8, S9).**

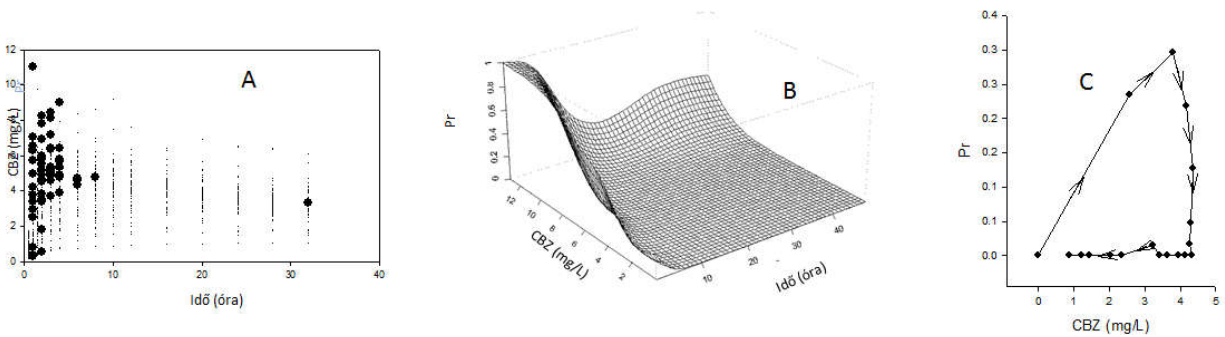
A plazmaszintek összehasonlítása a fenntartó adagolást követően észszerűbbnek tűnik terápiás szempontból, mint az egyszeri adagolás utáni összehasonlítás. Ugyanakkor a bioekvivalencia-vizsgálatokban a T és az R plazmaszintjét, a hatásági útmutatókat követve, egyszeri adagolás után hasonlítják össze. Az eredeti kutatási célkitűzés az volt, hogy fenntartó adagolású

bioekvivalencia-vizsgálatokat szimuláljak, és az így kapott eredményeket összehasonlítsam az egyszeri adagolású vizsgálatok eredményeivel. A program validálásakor egy szisztémás eltérést tapasztaltam a hiba nélküli matematikai modellből, illetve a szimulációk átlagából számolt  $C_{max}$ - és  $PTF$ -paraméterek között. A hiba megmagyarázására kifejlesztett véletlenszerű hibatagokat tartalmazó modell megmagyarázta a szisztémás torzítás okát. A torzítás oka az volt, hogy a hiba nélküli görbe maximuma (és minimuma) nem egyezik meg azzal a maximummal (minimummal), amit úgy kapunk, hogy egy adott számhalmazból kiválasztjuk a maximumot (minimumot). Az elméleti maximumtól való szisztematikus felfele (lefele) való eltérés annál nagyobb, minél laposabb a görbe (magasabb akkumuláció, kisebb fluktuáció), és minél nagyobb a mérési hiba. Az általánosabb random komponenseket is tartalmazó modell segítségével levezettem a fenntartó adagolásban használt bioekvivalencia-metrikák valószínűségi eloszlását. Az eloszlások várható értéke már megegyezett a szimulációval kapott értékekkel. Az eloszlások tanulmányozása különösen a  $T_{max}$  (a csúcskoncentráció ideje) esetén volt tanulságos. A  $T_{max}$  függ a felszívódás sebességétől, és az akkumulációs index növekedésével a  $T_{max}$ -eloszlás az egyenleteshez tart. Ismeretes, hogy annál kevesebb információ van egy folyamatról, minél közelebb van a folyamatot jellemző random változó eloszlása az egyenleteshez. Ez bizonyítja, hogy az egyszeri adagolású bioekvivalencia-vizsgálat több információt tartalmaz felszívódásról, mint a többszöri adagolású.

**4. A keskeny terápiás szélességű gyógyszerek bioekvivalenciájával kapcsolatos problémákat egy karbamezepin (CBZ) hatóanyagtartalmú tablettákkal végzett bioekvivalencia-vizsgálat adatainak analizálásával vizsgáltam. Megállapítottam, hogy a koncentráció és a neurológiai mellékhatások közötti kapcsolat toleranciamodell segítségével jól leírható. A kezdeti  $EC_{50}$  érték 2.29 mg/L, a tolerancia kialakulásának a felezési ideje 2.33 óra. A kezdeti  $EC_{50}$  érték 7.74 mg/L-re nő 4 óra, és 24.7 mg/L-re nő 8 óra után. A modell által jóslott mellékhatás gyakorisága a referenciához képest lényegesen nagyobb volt, mint a megfelelő  $C_{max}$ -arányok. A  $pAUC$ -arányok jobban közelítették a várható mellékhatáskockázat-növekedést (S23).**

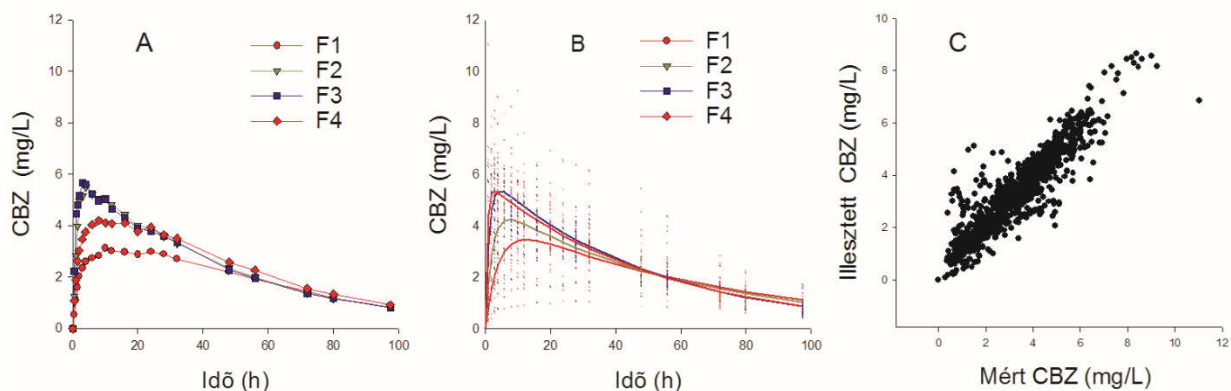
A bioekvivalencia-vizsgálatokban alkalmazott szokásos önkéntesszám mellett szignifikáns különbséget kimutatni két készítmény hatás- vagy mellékhatásprofilja között statisztikai okokból gyakorlatilag lehetetlen. Az ötlet a megoldhatatlannak tűnő probléma megkerülésére az volt, hogy először felállítunk egy validált PK/PD-modellt, majd a modellt használva, a paramétereket változtatva különböző klinikai vizsgálatokat szimulálunk, és a szimulált adatokat hasonlítjuk össze. A validálás lényege, hogy az általánosan elfogadott szakmai ajánlások szerint igazoljuk, hogy az általunk alkotott PK/PD-modell legalábbis nincs ellentmondásban az adatokkal. Amennyiben a validálás sikeres, akkor a validált modell segítségével vizsgálhatunk különböző „mi van, ha” szituációkat a paraméterek változtatásával.

A PK/PD-modellezés első lépése felfedező jellegű. Ebben a lépésben flexibilis nem-paraméteres, modelltől független statisztikai eljárásokkal alakítottam ki a kiinduló modell hipotézisét (1. ábra).



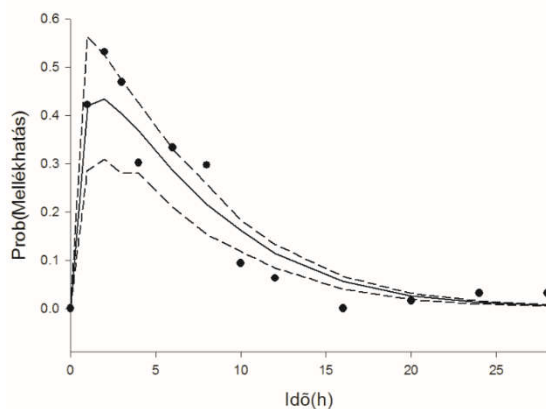
1. **ábra.** A farmakometriai analízis felfedező lépése. A – Koncentrációadatok, de amennyiben az adott koncentrációnál a beteg zavarodottságról számolt be, úgy a pont helyett kis fekete, telített kör szerepel. B – Az A ábrán fekete körrel jelzett adatokra flexibilis, szakaszos polinomot (harmadfokú szplájnt) illesztettem. Megfigyelhető, hogy a koncentráció függvényében a zavarodottság rizikójának (Pr) növekedését egy, a dózishatásgörbékre jellemző szigmoid alakú görbe írja le. C – A zavarodottság gyakorisága a CBZ-koncentráció függvényében. A nyíl az ábrán mutatja az időfüggést. Az ábra mutatja, hogy adott koncentráció nagyobb eséllyel idéz elő zavarodottságot a koncentráció felszálló szakaszában, mint a leszálló ágban.

A modellépítés második szakaszában, a grafikus analízist követően nemlineáris kevert („mixed”) regressziós modellt illesztettem az adatokra. A farmakometriai gyakorlatban a nemlineáris kevert („mixed”) modellalkalmazást populációs modellezésnek is hívják, mert az összes adatra egyszerre illeszték görbét, és a meghatározandó paraméterek nem az egyénhez tartozó értékek átlagai, hanem a populációs átlag, illetve az átlagokhoz tartozó szórás mátrix. A modellépítés ezen fázisát a négy készítmény beadása után mért CBZ-koncentrációk, illetve az arra illesztett görbék segítségével illusztrálom (2. ábra).



**2. ábra.** A plazma a CBZ-koncentrációk négy különböző, F1–F4 kóddal jelölt CBZ-tabletták egyszeri adagolását követően. A megfigyelt koncentrációkra populációs farmakokinetikai módszerrel modellt illesztettünk. Az A és B ábrán a vonal mutatja az illesztett koncentrációkat. Az A ábrán a pontok az átlagkoncentrációkat, a B ábrán az egyes megfigyeléseket jelentik. Az illeszkedés jóságát mutatja, hogy a megfigyelt és egyénileg illesztett koncentrációk közötti összefüggés lineáris (C ábra).

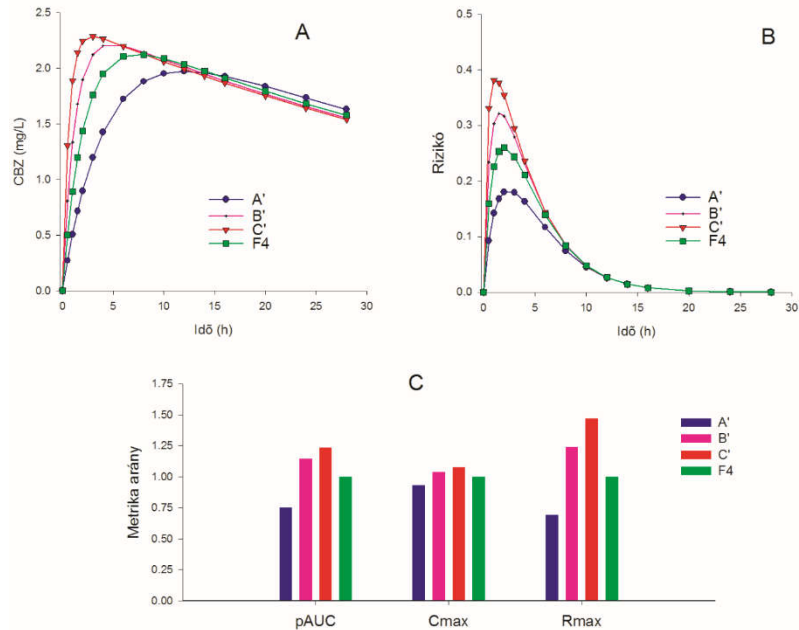
A neurológiai mellékhatások gyakoriságának időbeli lefutását hasonló módon tudtam modellezni (3. ábra).



**3. ábra.** A megfigyelt (fekete pont), illetve illesztett (folytonos vonal) mellékhatás-valószínűség az idő függvényében. A szaggatott vonalak az illesztett görbe 95%-os konfidencia-intervalluma.

A CBZ-re kifejlesztett, validált PK/PD-modell lehetővé teszi, hogy „mi van, ha” jellegű kérdéseket vizsgáljunk, és választ adjunk az eredeti kérdésre: Lehetséges-e, hogy a standard 80%–125%-os kritériumok mellett olyan készítmény kerül a piacra, amelynek több a

mellékhatása? Vizsgáljunk például három hipotetikus generikust, amelyek felszívódási állandói azonosak az F1, F2, és F3 készítmények sebességi állandóival, de minden más paraméterben megegyeznek az F4 készítményével. Az F4-nek azért adunk kitüntetett szerepet, mert valójában is ő volt a nemzetközileg elfogadott originális készítmény. Jelöljük ezt a három hipotetikus generikus készítményt A', B', C'-vel, megtartva az originális F4 jelölését, és vizsgáljuk meg, hogy hogyan függ a mellékhatás gyakorisága a felszívódás sebességétől (4. ábra)!



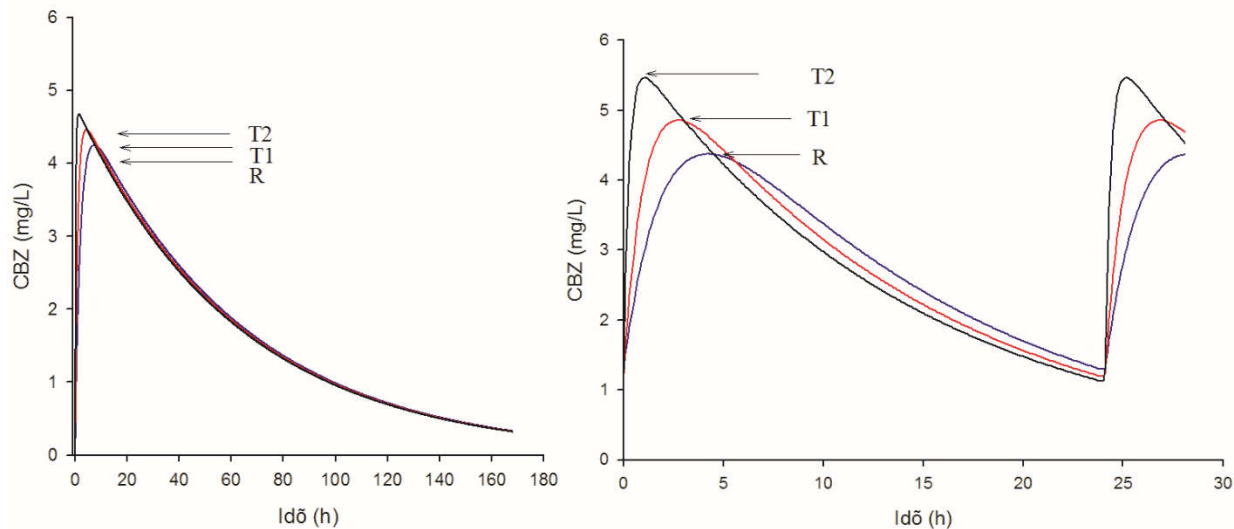
**4. ábra.** A – Három hipotetikus generikus, A', B' és C', valamint a referencia F4 kezdeti vérszintgörbéje. B – A neurológiai mellékhatások várható valószínűsége a négy készítmény bevétele után. C – A farmakokinetikai (Cmax és AUC), valamint a farmakodinámiás (Rmax) metrikák aránya az F4 készítményre vonatkoztatva.

Az 4. ábra bal felső ábrája mutatja, hogy a kezdeti időintervallumban van ugyan eltérés a koncentrációprofilokban, de az eltérés meglehetősen mérsékelt. A kifejlesztett PK/PD-modell azonban lehetővé teszi számunkra azt is, hogy megjósoljuk a mellékhatások valószínűségének időbeli lefolyását a négy készítménnyel. Ezt mutatja az 4. ábra jobb felső B ábrája. Az eltérés sokkal kifejezettebb. Jelöljük az Rmax-szal a prediktált maximális mellékhatás-valószínűséget, ami megfelel a csúcsertékeknek a B ábrán. Terápiás egyenértékűség szempontjából azonban nem az abszolút, hanem a referenciához viszonyított relatív érték számít. Ezt mutatja a 4. C ábra, ahol a Cmax- és a pAUC-, valamint mellékhatásarányokat tüntettük fel. A mellékhatás (Rmax) oszlopok között jóval nagyobb az eltérés, mint a Cmax-, illetve a pAUC-arányok között. Azaz a

metrikák aránya alábecsüli a CBZ esetén a mellékhatás-rizikót, ami indokolja a szenzitív metrikák keresésének okát. Mindenesetre a pAUC ha nem is optimális, de legalábbis érzékenyebben mutatja a problémás készítményeket, mint a C<sub>max</sub>, és ez alátámasztja a tézis állítását.

- 5. Előfordulhat, hogy az egészséges önkénteseken végzett bioekvivalencia-vizsgálat eredményei nem prediktívek a betegek célcsoportjaira. Ezt egy erős enziminduktor, a karbamazepin (CBZ) példáján mutattam meg. Az enzimindukció miatt a CBZ metabolizmusa tartós adagolás során erősen felgyorsul. A felgyorsult metabolizmus következménye az lesz, hogy kicsi, megengedhető eltérés – egyszeri adagolás esetén egészséges önkénteseken – detektálható az originális és generikus készítmény között, amely lényegesen nagyobb lesz fenntartó adagolás esetén, azaz terápiás körülmények között. Ebben az esetben az egészséges önkénteseken végzett egyszeri vizsgálat alábecsüli a generikusgyógyszer-váltással kapcsolatos rizikót (S24).**

A bioekvivalencia-vizsgálatokat, amennyiben súlyos toxicitási aggodalom nem merül fel, egészséges, fiatal önkénteseken végzik. Ez valójában a hatósági ajánlás is. Az előző pontban leírt validált farmakokinetikai modell adatait használva vizsgáltuk, hogyan alakulnának a bioekvivalencia-vizsgálatok eredményei, ha a CBZ esetén a generikus és originális vérszintet nem egyszeri, hanem tartós adagolást követően hasonlítanánk össze. Ez egy tipikus, az előző pontban leírt, „mi lenne, ha” jellegű kérdés, amelyre szimulációval kereshetjük a választ. A számításokhoz minden adat adott volt a fent leírt CBZ bioekvivalencia-vizsgálat adatainak analíziséből, kivéve az indukció mértékét. Azonban ez nem jelentett problémát, mert az irodalomból ismert volt, hogy tartós adagolás esetén a CBZ klirensze 4.33-szorosára nő. A szimulációban feltettem, hogy adott az originális R-készítmény, valamint két generikus, T1 és T2, amelyek nem térnek el semmi másban az R-készítménytől csak abban, hogy a felszívódási sebességük valamivel gyorsabb. Ez a gyorsabb sebesség abban tükröződik, hogy a megfelelő C<sub>maxT</sub>/C<sub>maxR</sub> GMR-arány 1.05, illetve 1.1. A bioekvivalencia-metrikák szórását azonosnak vettem a fent leírt vizsgálatban becsült értékkel. Az ilyen körülmények között végzett egyszeri, illetve többszöri bioekvivalencia-vizsgálat eredményeit hasonlítja össze az 5. ábra.



**5. ábra.** Az ábra bal oldalán a standard bioekvivalencia-vizsgálati körülmények (egyszeri adagolás, egészséges önkéntes) vannak feltéve, míg a jobb oldali ábra feltevései (többszörös adagolás, enzimindukált beteg) lényegében megfelelnek a terápiás helyzetnek. Bal oldalon, az eredeti feltevésnek megfelelően a T1/R és a T2/R C<sub>max</sub>-arányok 105% (100.9–109.1%) és 110% (105.8–114.3%). A zárójelben a hipotetikus bioekvivalencia-vizsgálat konfidencia-intervallumait adom meg. Ugyanezen értékek a jobb oldalon 110.1% (108.6–113.4%) és 124.9% (122.2–127.6%).

Az 5. ábra illusztrálja, hogy elvileg lehetséges, hogy egészséges önkénteseken meggyőzően bioekvivalensnek bizonyult termék ne legyen bioekvivalens a célpopulációban, amennyiben a célpopuláció farmakokinetikai paraméterei lényegesen eltérnek az egészséges átlagpopuláció paramétereitől.

**6. A kis változások által indukált relatív kockázatnövekedés nagyobb a populáció szélein levő egyedeknél, mint a populáció centrumában levő egyedeknél („edge effect”, „perempopulációs hatás”) (S20).**

A toxikológia alapkonceptiója, hogy a populációban az egyéni érzékenység valószínűségi változó segítségével jellemezhető. Mellékhatást, toxikus hatást akkor figyelünk meg, ha az érzékenységet jellemző X valószínűségi változó értéke nagyobb, mint egy X<sub>0</sub> küszöbérték. A generikus helyettesítés lényegében egy eltolódást jelent a populációban. Tételezzük fel, hogy az

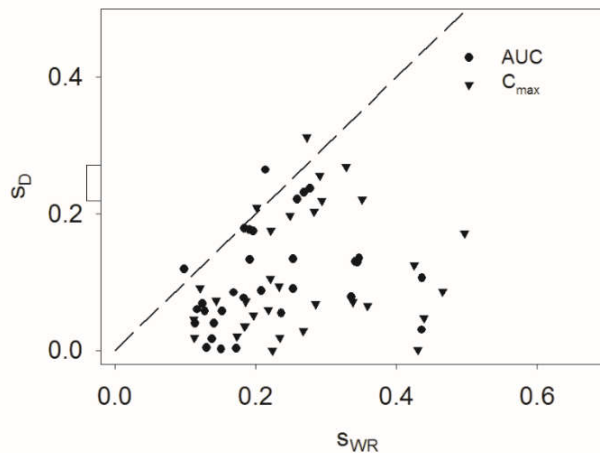


eltolódás iránya miatt a kockázat nő. Az, hogy mennyivel nő, nyilván függ az R- és T-készítmény közti különbségtől. Amit megmutattunk az az, hogy függetlenül az eltolódás mértékétől a kis változás okozta relatív rizikónövekedés annál nagyobb, minél kisebb az abszolút rizikó. Példaképpen: egy adott változás okozta relatív rizikónövekedés 2.17-szeres, ha az abszolút kockázat 10% volt, de ugyanez a változás 3.39-szeres relatív rizikónövekedést okoz az 1%-os alapkockázat mellett.

**7. Az úgynevezett egyén x formuláció (subject x formulation, SxF) interakció egy matematikai lehetőség, de valójában nem létezik. Az FDA által publikált analízis téves, az individuális bioekvivalencia (IBE) bevezetése nem volt indokolt. A bírálóhozjárult, hogy ezt a javaslatot az FDA visszavonja (S2, S4, S25).**

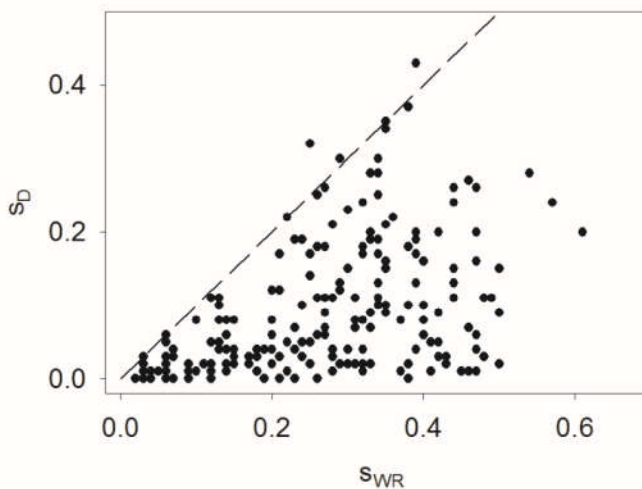
Az 1999-es FDA-útmutató a 2.5.3 fejezetben leírt, alapvetően Anderson és Hauck koncepcióját figyelembe vevő individuális bioekvivalencia (IBE) modellen alapult. Az IBE-modell szerint egy adott egyénben a várható eltérés három tényezőtől függ: az átlagparaméterek közti eltéréstől ( $\mu_T - \mu_R$ ), az egyénen belüli varianciák különbözőségétől ( $\sigma^2_{WT} - \sigma^2_{WR}$ ), valamint egy  $\sigma^2_D$ -nek nevezett varianciakomponenstől, ami az egyén x formuláció (SxF, subject x formulation) interakciót méri. Az 1998 márciusában tartott AAPS/FDA munkaértekezleten az FDA képviselői legalábbis számunkra meglepő adatokat prezentáltak. Eszerint az FDA-hoz beadott 3 és 4 periódusos bioekvivalencia-vizsgálatokat analizálva a  $\sigma^2_D$  komponens nemcsak hogy detektálható, hanem bizonyos esetekben kimondottan nagymértékű. Ez az állítás két szempontból is fontos. Először is a gyógyszerészeti implikáció szempontjából. Eszerint, ha  $\sigma^2_D$  tényleg valós jelenséget tükröz, akkor ez azt jelenti, hogy a technológiai paraméterek, mint a tablettázásban használt segédanyagok, nem várt módon lépnek erős kölcsönhatásba a szervezetben. Példaképpen: a  $\sigma^2_D$  lehetséges mechanikus magyarázata lehet például egy gyógyszerpumpa x excipients interakció. De  $\sigma^2_D$  direkt gyakorlati jelentőséggel is bír, mivel ez a paraméter is csak ismételt adagolású, három (TRT-RTR) vagy négyperiódusú (TRTR-RTRT) vizsgálatból becsülhető. Ennek megfelelően az FDA kötelezően 3 vagy 4 periódusú bioekvivalencia-vizsgálatot írt volna elő, ami igen nagy megterhelést jelentett volna az iparnak. Továbbá az FDA úgy ítélte meg, hogyha  $\sigma_D > 0.15$ , akkor ez komoly egészségügyi veszélyt, praktikusán a törzskönyvezés megtagadását jelenti.

Az FDA elérhetővé tette ezeket az adatokat. Az adatokat többféleképpen analizáltuk grafikusán, és eközben megfigyeltük, hogy úgy tűnik, mintha valami összefüggés lenne a becsült  $\sigma_D$  és  $\sigma_{WR}$  komponensek között (6. ábra).



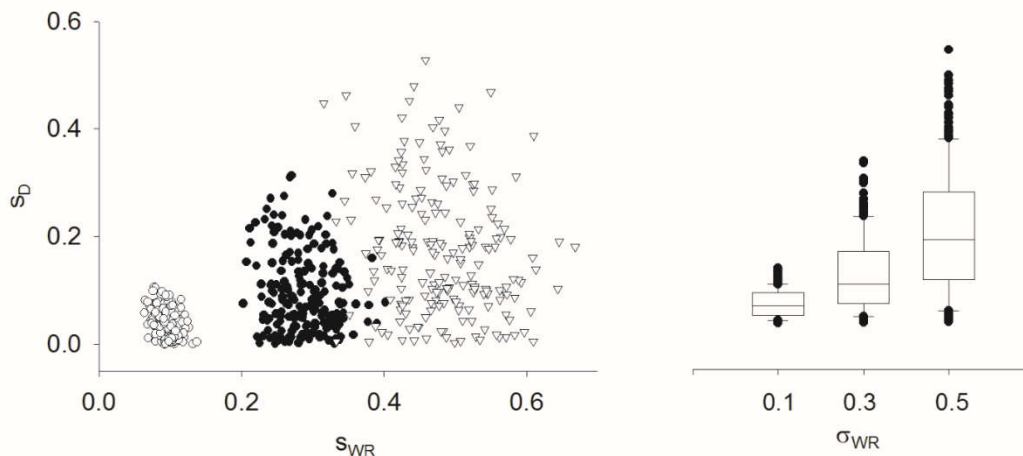
**6. ábra.** Az FDA-hoz benyújtott három- és négyperiódusú bioekvivalencia-vizsgálatok analízise. Az ábra pozitív összefüggést sugall az  $s_D$  és az  $s_{WR}$  között, holott elméletben  $\sigma_D^2$  és az  $\sigma_{WR}^2$  független varianciakomponensek.

A megfigyelt, látszólagos pozitív összefüggés arra utalt, hogy esetleg valami idáig fel nem ismert statisztikai összefüggés van a paraméterek között. Hogy ezt az összefüggést megtaláljam, 200 random 4 periódusú TRTR- RTRTR vizsgálatot szimuláltunk. A szimulációkban a  $\sigma_D$  értéket 0-nak vettük, míg a  $\sigma_{WR}$ -t egyenletes eloszlású változónak a 0.02–0.5 intervallumban. A szimulált vizsgálatokat az FDA által javasolt módon, kevert lineáris modellel értékeltem ki. A kapott  $s_D$  és  $s_{WR}$  becsléseket az előző módon ábrázoltam.



**7. ábra.** Összefüggés a becsült  $s_D$  és  $s_{WR}$  között szimulált négyperiódusú bioekvivalencia-vizsgálatokban. A szimulációban a  $\sigma_D$  nulla volt.

A 6. és 7. ábra közötti hasonlóság elég meggyőzőnek látszik, ami utalhat arra, hogy valójában az FDA-adatok kompatibilisek a  $\sigma_D = 0$  hipotézissel. A kérdés az, hogy akkor miért van az, hogy a publikált FDA-kód bármely nem nulla  $\sigma_{WR}$  esetén torzított becslést ad  $\sigma_D$ -re, és a torzítás mértéke nő a  $\sigma_{WR}$  értékével. Ezt világosan mutatja következő ábra, ahol a fent leírt szimulációt megismételtem, de most a  $\sigma_{WR}$  értéke rögzített volt.



**8. ábra.** Összefüggés a becsült  $s_D$  és  $s_{WR}$  között szimulált négyperiódusú bioekvivalencia-vizsgálatokban. A szimulációban a  $\sigma_{WR}$  értékét 0.1, 0.3 és 0.5-nek vettük. A bal oldali ábrán a szimulált adatok vannak, a jobb oldalon ugyanazon adatok dobozábrája (box-plot).

Természetesen az, hogy a szimulációs eredmények –  $\sigma_D = 0$  – hasonlítanak a megfigyelt adatokra, de ez még nem bizonyíték arra, hogy a  $\sigma_D$  valóban 0, tehát további magyarázat kell. Ezért első lépésben megmutattuk, hogy a pozitív torzítás nem szoftverhiba, hanem az FDA által használt és publikált SAS-programban egy, a kódban nem szereplő, „default” beállításának a következménye. A SAS Proc Mixed sajátossága, hogy alaphelyzetben a varianciakomponens értékének csak pozitív számot enged meg. Abban az esetben, ha ezt a korlátozást kivettük, akkor ugyan statisztikailag nehezen értelmezhető negatív becsléseket is kaptunk, de a torzítás megszűnt, és a becsült SxF interakció értéke a  $\sigma_{WR}$  értékétől függetlenül 0-hoz közeli szám volt.

Hasonló eredményre jutottunk, ha Proc a Mixed REML módszere helyett az  $s_D$ -t az ANOVA-tábla négyzetösszegeiből (SS, sum of squares) becsültük. Ekkor az SxF interakciónak megfelelő  $s^2_D$  varianciakomponensnek becsült varianciájára a következő képletet adtuk:

$$\text{var}(s_D^2) = 2 * (n - 1) * \left( \left[ \frac{s_W^2 + s_D^2}{n} \right]^2 + \left[ \frac{s_W^2}{n} \right]^2 \right) \quad (1)$$

A képletből az következik, hogy  $s_D^2$  becslt varianciája az  $s_W$  negyedik hatványával növv érték, és akkor sem lesz 0, ha  $s_D^2 = 0$ . A képlet jól magyarázza a 7. és 8. ábra eredményeit.

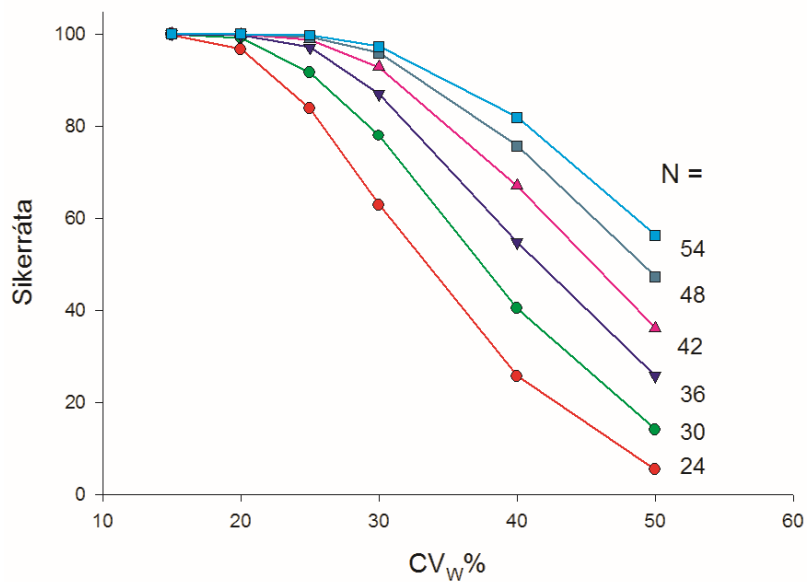
**8. A bioekvivalencia-vizsgálatokban alkalmazott esetszám lehetőséget ad a bioekvivalencia-metrikák öröklődési mértékének, a genetikai komponensének meghatározására (S20, S21, S22).**

A teljes populációs varianciának két komponense van, az egyének közötti és az egyénen belüli variancia. Az egyénen belüli variancia aránya a teljes varianciához szoros kapcsolatban áll a genetikából ismert öröklődési faktorra (heritability coefficient,  $H^2$ ). Mindkét variancia, a teljes és az egyénen belüli, becsülhető keresztezett elrendezésű bioekvivalencia-vizsgálatokból. Ez lehetőséget ad arra, hogy megbecsüljük, milyen mértékben öröklődik az AUC, azaz az a tulajdonság, hogy egy adott dózisa valakinek magas vagy alacsony lesz az AUC-ja. Kérdés volt azonban, hogy a bioekvivalencia-vizsgálatok aránylag kis elemszáma megengedi-e majd a statisztikailag szignifikáns következtetés levonását, és hogyan függ a vizsgálni kívánt statisztika mintaeloszlása a vizsgálati elrendezéstől. A problémát visszavezettük egymintás ANOVA esetre. Ezt felhasználva táblázatban adtunk segítséget az elemszám becsléséhez. Például, ha az a  $H_0$  hipotézis, hogy az egyénen belüli/teljes varianciaarány legalább 0.8, akkor legalább 19 önkéntest kell bevonni a vizsgálatba ahhoz, hogy megmutassuk, hogy a becsülni kívánt arány igaz értéke legalább 0.5 a szokásos 5%-os szignifikanciaszinten.

**9. A skálázott átlagos bioekvivalencia (scaled average bioequivalence, SABE) koncepcionálisan alkalmas nagyváltozékonyságú gyógyszerek bioekvivalenciájának kiértékelésére. A SABE kapcsolata a már elfogadást nyert statisztikai fogalmakkal a következő: 1 – Ekvivalencia-teszt a Glass d-nek nevezett hatásméret (effect size) indexre. 2 – Méri két populációeloszlás átfedésének mértékét. 3 – Egy távolságot jellemző karakterisztika az eloszlási függvények terében. 4 – Az individuális bioekvivalencia speciális esete (S30).**

Az 1980-as évek elején bevezetett átlagos bioekvivalencia (ABE) módszer általános elfogadást nyert a generikus gyógyszerek törzskönyvezésben az 1990-es évek végére. De nem adott megoldást a nagyváltozékonyságú gyógyszerek és gyógyszerkészítmények (HVD/P) problémájára. A nemzetközi konszenzus szerint egy készítmény HVD/P, ha a becslt egyénen belüli variáció nagyobb, mint 30%. Az FDA adatbázisa szerint 80%-ban a hatóanyagra, 20%-ban a gyártási technológiai okokra vezethető vissza a nagy variabilitás. A HVD/P-probléma nagy nehézséget jelentett (és jelent) a generikus gyógyszerfejlesztés számára még abban az esetben is, ha a nagy variabilitás oka technológiai probléma, mivel számos esetben az R-készítmény az,

amit a régi elavult technológiával gyártanak, és ez ellen a generikus T-készítmény gyártója semmit se tehet. A HVD/P-problémát illusztrálja következő ábra:



**9. ábra.** TR-RT elrendezésű bioekvivalencia-vizsgálat sikerrátája („ereje”) GMR = 1 értéket feltéve az ábrán ábrázolt önkéntes számok (N) mellett. Növekvő egyénen belüli relatív szórás mellett a bioekvivalenciát egyre nehezebb bizonyítani. Mint ahogy az ábra mutatja, ha  $CV_w\% = 50\%$ , akkor még 54 önkéntessel sem érhető el az elvárt 90%-os „erő”.

FDA-statisztikák szerint a beadványok 15-30%-ában volt az AUC vagy  $C_{max}$  varianciája nagyobb, mint 30%. Ez azonban alábecslés, mert a legtöbb cég be sem adja a hatósághoz az olyan adatokat, amelyek nem teljesítik a hatósági kritériumokat. Például egy jól ismert kanadai klinikai vizsgálóhely 504 vizsgálat adatait elemezte. A vizsgált esetek között 105 volt nagy varianciájú 54%-os bukási aránnyal, azaz a vizsgálatot be sem adták a hatósághoz. Speciális eset a nagyváltozékonyságú kérdéskörben a párhuzamos elrendezésű vizsgálatok területe. Párhuzamos elrendezésű vizsgálat esetén nem az egyénen belüli, hanem a teljes szórás határozza meg az ABE-teszt erejét. Párhuzamos elrendezésű bioekvivalencia-vizsgálatok különösen gyakoriak állatgyógyászati készítmények esetén, ahol gyakran technikailag lehetetlen keresztezett vizsgálatot végrehajtani.

Intuitív módon a probléma megoldása világos. Valahogy figyelembe kellene venni azt, hogy adott eltérés fontossága attól függ, hogy a bevételek közötti vérszintingadozás mértéke mekkora. A készítményváltás okozta változás klinikai jelentősége lehet nagy, ha a bevételek közti ingadozás, azaz az egyénen belüli szórás kicsi. De a terápiás hatásban nem lehet jelentős eltérést, ha készítményváltás okozta eltérés jelentősen kisebb, mint a referenciakészítmény koncentrációfluktuációja ismételt adagolást követően. Az angolul „scaled average bioequivalence” (SABE), valamint a referencia skálázott átlagos bioekvivalencia (RSABE) koncepciója, mint megoldás a HVD/P-probléma megoldására a mi publikációnkban jelent meg először. A magyar szó szerinti fordítás vitatható, és talán a standardizált átlagos bioekvivalencia megfelelőbb lenne. A „scaled average criterion” azonban már szerepelt az irodalomban, mint az individuális bioekvivalencia (IBE) egy közbenső formája, ami indokolta a névválasztást.

A SABE-ekvivalencia hipotézise a következő formában írható:

$$-\theta \leq \frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_W} \leq \theta \quad (2)$$

ahol matematikailag az ekvivalencia-hipotézis azt jelenti, hogy most a T- és az R-készítmény közti átlagos különbséget a közös, egymástól el nem térő egyéni szórás százalékában fejezem ki. Például ha  $\theta = 1$ , akkor 2. egyenlet szerint az átlagos eltérés két készítmény között maximálisan (90%-os biztonsággal) egy szórás egységnek felel meg. Az a skála, amelyen az eltérést nézem, az egyénen belüli szórás. A SABE koncepciója lényegében egyénértékű az alábbi, a statisztikában már elfogadott fogalmakkal:

1 – A SABE nem más, mint ekvivalencia-teszt a hatásnagyság (effect size) mértékének eldöntésére. A hatásnagyság fogalma először a pszichológiai szakirodalomban jelent meg, de ma már a hatásnagyság terminológiáját és a mérésére szolgáló indexeket más területeken is széleskörűen használják, mint például metaanalízisben. Több mint 50 indexszám ismeretes a hatásnagyság mérésére, formailag a SABE a Cohen-féle d-nek felel meg.

2 – A SABE-minta az eloszlásátfedés mértéke. A bioekvivalenciát lehet annak valószínűségével definiálni, hogy az T- és R-gyógyszert szedő populáció átlapolódik. Feltéve, hogy ha  $\sigma_{WT} = \sigma_{WR}$ , azaz az egyénen belüli szórások azonosak, megmutatható, hogy a SABE, a statisztika és az átlapolódás mértéke között egyértelmű függvénykapcsolat van.

3 – A matematikai statisztikában az, hogy két eloszlási függvény mennyire van közel egymáshoz az úgynevezett Kullback–Leibler-divergenciával jellemezhető. A SABE-statisztika és Kullback–Leibler szerint számolt divergencia között egyértelmű függvénykapcsolat van.

4 – Mint megmutattuk, az SXF interakció csak egy matematikai lehetőség, de ezen interakció létezését a vizsgálati adatok nem támasztják alá. Ha IBE formulájából a

megfelelő  $s^2_D$  töröljük, akkor az így számolt IBE- és a SABE-statisztika közt egyértelmű függvénykapcsolat van.

**10. A SABE-koncepció hátránya, hogy paradox módon az elfogadás valószínűsége nőhet, amennyiben a T-készítmény varianciája rosszabb, mint az R-készítményé. Azaz elvileg jutalmazza a rosszabb minőséget. Ezért bevezettem a referencia skálázott átlagos bioekvivalencia (RSABE) fogalmát. Az RSABE koncepcióját az USA és az EU gyógyszerhatóságai elfogadták és útmutatóikban, és mint hatósági ajánlást publikálták (S31, S33).**

Matematikailag az RSABE annak felel meg, hogy nem az összevont („poolozott”), hanem a referenciakészítmény egyéni belüli szórásával standardizálok. Azaz a (2) hipotézis a következőképpen módosul:

$$-\theta \leq \frac{\mu_T - \mu_R}{\sigma_{WR}} \leq \theta \quad (3)$$

Az RSABE koncepcionálisan a Glass által bevezetett d hatásmértékindexnek felel meg. Az RSABE megköveteli a referenciakészítmény egyéni belüli szórásának a becslését. Ennek következménye, hogy az R-készítményt legalább kétszer, ismételtelen kell adagolni. Számos vizsgálati elrendezés elképzelhető ezen feltétel mellett az RSABE kiértékelésre, például: a három periódusból álló kétszekvenciás TRT-RTR, a három periódusból álló háromszekvenciás TRR-RTR-RRT, vagy a két szekvenciás négy periódusból álló TRTR-RTRT elrendezés. Megjegyzendő, hogy matematikailag az R-készítmény kitüntetett szerepe ahhoz vezet, hogy abból a logikai állításból, hogy a T- ekvivalens az R-készítménnyel nem következik az, hogy az R-ekvivalens a T-készítménnyel. Gyakorlatban azonban ez nem jelent problémát, mert ez csak akkor következhet be, ha a T valójában jobb, mint az R, legalábbis variabilitás szempontjából.

**11. A konzisztens döntés érdekében, ha a bioekvivalenciát RSABE-val értékelik ki, akkor a hatósági határértéknek 0.76-nak kell lennie. Az összes hatóság, az amerikai FDA kivételével, ezt az értéket elfogadta és alkalmazza (S32).**

A hatósági  $\theta$  határérték megadásakor abból indultam ki, hogy az RSABE-nak kompatibilisnek kell lennie a kevert kiértékelési szabállyal. A kevert kiértékelési szabály alatt egy olyan döntési szabály értünk, hogy amennyiben a készítmény nem HVD/P, azaz a becsült  $\sigma_{WR}$  kisebb, mint egy  $\sigma_0$  küszöb érték, akkor a bioekvivalenciát ABE-val, vagy ha nagyobb, akkor RSABE-val kell kiértékelni. Abban a pontban, mikor  $\sigma_{WR}$  egyenlő  $\sigma_0$ -val mindkét szabályt alkalmazhatjuk. E feltételből adódik, hogy  $\theta$  nem választható szabadon, hanem függ az ABE regulációs határértékétől, valamint a  $\sigma_0$  küszöbértéktől. Felírva a megkövetelt folytonossági követelményt adódik, hogy ez csak akkor teljesül, ha  $\theta = \ln(1.25) / 0.294$ . Az egyenlet jobb oldalát kiszámolva és kerekítve kapjuk a  $\theta = 0.76$  feltételt.

**12. A RSABE-kritérium eldöntésére, ami statisztikai értelemben egy új, idáig nem tanulmányozott statisztikai teszt, az alábbi négy algoritmust fejlesztettem ki: módosított Hyslop, ABEL, ncConf és ncTOST. A négy algoritmus eltér egymástól torzításban, számításigényességben és az eredmények interpretálhatóságában. Az ABEL-algoritmust az az EU-ban, a módosított Hyslop-algoritmust az USA-ban vezették be. Azonban a legutoljára kifejlesztett, és csak 2017-ben publikált ncTOST-algoritmus tűnik a legjobb választásnak (S6, S38).**

A statisztika tesztek konstruálásakor a kiindulási pont a mintastatisztika eloszlása. Az (3) egyenletbe behelyettesítve az RSABE-kritérium becslője egy nemcentrális, nem egységnyi szórású normál és egy khi-négyszet eloszlású valószínűségi változó hányadosaként írható fel. Az eloszlás nem egy standard eloszlás, azaz nem található meg a statisztikai programok könyvtárában. A kérdés az, hogy hogyan kerüljük meg ezt a problémát. Az első megoldás lényegében Hyslop ötletén alapult. Hyslop az IBE-kritérium kiszámítására ajánlott egy algoritmust. De mivel az RSABE az IBE egy speciális esete, ezért adódott, hogy a Hyslop-algoritmus alkalmazható az RSABE kiszámítására. A módosított Hyslop-algoritmus első elvi lépése, hogy átrendezzük a (3) kritériumot a következő lineáris formába:

$$(\mu_T - \mu_R)^2 - \theta^2 * \sigma_{WR}^2 \leq 0 \quad (4)$$

Az (4) egyenlet bal oldalába helyettesítve a becslőket két standard eloszlású változó szerepel, és alkalmazható egy a Howe által adott approximációs képlet a felső konfidencia-intervallum kiszámítására. A módszer legnagyobb hátránya, hogy nem könnyű értelmezni a kapott konfidenciaintervallum-határt. A döntési szabály ugyan egyértelmű (az RSABE-hipotézist elvetjük, ha kapott konfidenciaintervallum-határ nagyobb, mint 0), de ennél részletesebb következtetést igen nehéz levonni. A módosított Hyslop-algoritmus hét lépésből áll. A lépések számítástechnikai szempontból nem jelentenek nehézséget, de mindenképpen statisztikai programozást igényelnek.

Az ABEL-algoritmust (Average Bioequivalence with Expanding Limit) pont az az igény hívta létre, hogy a Hyslop-algoritmussal szemben az eredmény könnyen kiszámolható és könnyen interpretálható legyen. Az ABEL-algoritmus szintén átrendezésen alapul, és a kiindulási RSABE-hipotézist egy olyan ABE-problémára vezetjük vissza, ahol a hatósági limit a  $\sigma_{WR}$  függvénye.

$$-\theta * \sigma_{WR} \leq (\mu_T - \mu_R) \leq \theta * \sigma_{WR} \quad (5)$$

A problémát így a jól ismert ABE-hipotézis vizsgálatára vezetjük vissza, amit az algoritmus neve is aláhúz. A módszer előnye, hogy semmifajta változtatást nem igényel a szokásos ABE-analízishez képest, mindössze a hatósági határtéket kell változtatni  $\ln(1.25)$ -ről  $\theta * \sigma_{WR}$ -re, ahol  $\sigma_{WR}$  a  $\sigma_{WR}$  becslése. De ez a lépés, ahogy kezdetektől hangsúlyoztuk is, statisztikai szempontból problémás, mert a statisztikai analízis nem veszi figyelembe az  $\sigma_{WR}$  becsléséből



adódó hibát. A becslési hiba figyelembe nem vétele a fogyasztói rizikó növekedéséhez vezet, azaz a fogyasztói kockázat magasabb lesz, mint a nominális 5%. Ezt a következtetést a saját és mások szimulációs vizsgálatai is megerősítették. Így sem a Hyslop-, sem az ABEL-algoritmus nem tekinthető az RSABE-probléma optimális megoldásának, ami indokolta új megoldást keresését.

Az NcTOST- és NcConf-algoritmusok esetén az alapötletünk az volt, hogy az  $\bar{Y}_D/S_{WR}$  mintastatisztikát transzformáltuk, és az eredeti probléma helyett transzformált változóra adtunk meg statisztikai tesztet. Az algoritmusok helyességének bizonyítása négy lépésből állt.

1. Megmutattuk, hogy egy konstans ( $k$ ) megfelelő választásával a  $k^{-1}\bar{Y}_D/S_{WR}$  változó eloszlása nemcentrális  $t$  eloszlást követ  $\lambda = k^{-1}(\mu_T - \mu_R)/\sigma_{WR}$  nemcentralitási paraméterrel.
2. Kontrasztok felhasználásával általános formát adtunk tetszőleges vizsgálati elrendezés esetén a  $k$  kiszámítására.
3. A tesztek alapötlete az, hogy a bioekvivalencia bizonyításához a  $(-\theta \leq \bar{Y}_D/S_{WR} \leq \theta)$  a hipotézis helyett a  $(-k^{-1}\theta \leq \lambda \leq k^{-1}\theta)$  hipotézist vizsgálom. Az RSABE-bizonyításhoz populációs várható értéknek a  $[-\theta, \theta)$  intervallumban kell lennie. Hedges megmutatta, hogy egy nemcentrális  $t$  eloszlású változó esetén a populációs várható érték és a nemcentralitási paraméter között az alábbi összefüggés áll fent:  $\delta = H_f^{-1}\lambda$ , ahol a  $H_f$  egy, az  $S_{WR}$  szabadságfokától függő konstans. Ennek megfelelően a  $(-H_f k^{-1}\theta \leq \lambda \leq H_f k^{-1}\theta)$  hipotézist vizsgálom. Amennyiben ez teljesül, úgy a  $H_f^{-1}k$ -val történt szorzás után az is igaz, hogy  $(-\theta \leq \delta \leq \theta)$ .
4. Az 1–3. pontok alapján két algoritmust adunk. Az NcTOST két egyoldali hipotézisen alapuló eljárás, aminek formája egyszerű. Számoljuk ki az  $L_\theta$  és  $U_\theta$  értékeket, ahol  $L_\theta = qt(0.95, df, -k^{-1}\theta)$  és  $U_\theta = qt(0.05, df, k^{-1}\theta)$ . A  $k$  becslhető az ANOVA-tábla hibatarjából, a  $qt$  egy standard könyvtári függvény. Az RSABE-kritérium teljesül, ha a  $k^{-1}$ -el szorzott pontbecslés értéke az  $[L_\theta, U_\theta]$  intervallumba esik. Az NcConf egy alternatív algoritmus, amelynek előnye, hogy megadja az  $\delta$  konfidencia-intervallumát. Hátránya, hogy az algoritmus bonyolultabb, és egy nemlineáris egyenlet megoldásán alapul. Az NcTOST- és NcConf-algoritmusokra összefoglaló néven, mint Exact algoritmusokra hivatkozok, mivel szemben a Hyslop-algortmussal nem használtam közelítést a mintavételi statisztika eloszlási függvényének kiértékeléséhez.

Szimulációval igazoltam az NcTOST- és NcConf-algoritmusok elméletileg megjósolt kedvező tulajdonságait a Hyslop- és ABEL-algoritmusokhoz képest. Szemben az ABEL-algortmussal a fogyasztói kockázat 5% alatt maradt, ugyanakkor kis szabadságfoknál, amikor a Hyslop-eljárás közelítésének hibája aránylag nagy, az NcTOST- és az NcConf-algoritmusok ereje nagyobb volt.

### **13. Meghatároztam a mintanagyság-követelményeket a nagyvarianciájú gyógyszerek törzskönyvezéséhez (S5).**

A gyakorlati statisztikai munkában legfontosabb kérdés, hogy mennyi egy adott bioekvivalencia-vizsgálathoz a bevonandó önkéntesek száma. Miután az európai és az USA-elvárások eltérnek, ezért részletes táblázatokat közöltünk a két hatóság eltérő elvárásának megfelelően, hogy különböző vizsgálati elrendezések esetén mekkora legyen a bioekvivalencia-vizsgálatban részt vevő önkéntesek száma a 80, illetve 90 százalékos statisztikai erő eléréséhez. Az elemszámok meghatározáshoz szimulációs programot írtam, mert az egyéb hatósági követelmények miatt („kevert stratégia”, „GMR-megkötés”) a mintastatisztika pontos eloszlása nem levezethető.

**14. Tisztáztam, hogy a nem hagyományos nano- és biohasonló készítmények esetén a hagyományos bioekvivalencia-konceptió nem alkalmazható, mert mind az eloszlás, mind az elimináció készítmény-, azaz gyártástechnológia-függő folyamat. Statisztikai háttérét adtam biohasonló készítmények esetén az alábbi fogalmaknak: felírhatóság, gyógyszerelváltás, helyettesíthetőség (S36, S37).**

A technológiai fejlődés révén fundamentálisan eltérő gyógyszerkategóriák jelentek meg, amelyekre tipikusan mint „nano-”, illetve „biogyógyszerként” szoktak hivatkozni. Az elsőgenerációs nano- illetve biológiai gyógyszerekre a szabadalmak már lejártak, és a 2010-es évek elejétől megjelent az igény, hogy a generikus gyógyszerekhez hasonlóan a nano-, illetve biológiai gyógyszerek követő másolatait egyszerűsített módon törzskönyvezzék. Ezen gyógyszerekre jellemző, hogy eloszlásuk és eliminációjuk gyártástechnológia-függő. Például liposzómák esetén a liposzóma mérete szabja meg az eloszlást, biohasonló készítmények esetén a glikolizáció mértékétől függ az elimináció. Így elvileg a bioekvivalencia-konceptió jogi definíciója nem is alkalmazható, mert az csak a felszívódás mértékének és sebességének összehasonlíthatóságára tesz jogi megkötést. További szempont, hogy ezen gyógyszerek esetén készítményfüggő lehet az immunválasz. Ezért célszerű megkülönböztetni felírhatóság és a helyettesítés fogalmát. A felírhatóság annyit jelent, hogy egy biohasonló készítmény rendelhető, de ebből nem következik az, hogy a gyógyszer helyettesíthető azon betegek esetén, akik már kapják az adott hatóanyagot. A helyettesítés bizonyításához további vizsgálat szükséges. Olyan vizsgálat kell, amely azt mutatja, hogy a terápiás végeredmény független a helyettesítési útvonaltól, azaz attól, hogy milyen sorrendben kapja a különböző gyártóktól származó „bio-” vagy „nanokészítményeket”.

**15. Meghatároztam a terápiás sorrend hatását antireumás biológiai gyógyszerek esetén megfigyeléses adatokból. A hatóanyagváltás szignifikánsan növeli a terápiás kudarc kockázatát minden más egyéb kockázati függést figyelembe véve (S7).**

A rheumatoid arthritis terápiájában számos monoklonális antitestet használnak, úgymint (a szögletes zárójelben az általunk használt rövidítések) adalimumab [ADA]; certolizumab pegol

[CTZ]; etanercept [ETA]; golimumab [GOL]; infliximab [INF]; rituximab [RTX]; tocilizumab [TCZ]. Az adott biológiai gyógyszerrel való kezelést nem ritkán meg kell szakítani, mert vagy elveszti hatását a kezelés, vagy mellékhatás lép fel. Azonban az, hogy egy biológiai terápiával a kezelést be kell fejezni, nem jelenti azt, hogy egy másik biológiai gyógyszer ne lenne hatásos, sőt nem ritka a további váltás se. Így egy RA beteg biológiai „gyógyszerútvonala” mondjuk ETA->ADA->RTX, míg egy másiké ADA->ETA. Szekanecz és munkatársai vizsgálták azt a kérdést, hogy milyen tényezők befolyásolják a kezelés sikerét, van-e optimális útvonal. A kapcsolat a biohasonló készítmények helyettesítési problémájával egyértelmű, a kérdés megint az, hogy függ-e a pozíciótól a hatás, azaz attól, hogy hányadára kapja az adott készítményt a beteg. Szekanecz és munkatársai a kérdés vizsgálatához a DEOEC Reumatológiai Tanszékén gondozott betegek regiszterében rögzített betegek adatait használták fel. Ez az adatbázis szolgált a mi kiinduló analízisünk alapjául is. Az ötlet az analízishez az volt, hogy a hatásosság mértékét azzal az időtartammal mérjük, ameddig a beteg kapja kezelést. A kezelési időtartam és a klinikai és demográfiai paraméterek közti kapcsolatot Cox-regresszió segítségével vizsgáltam. Az analízis megmutatta, hogy minden hatóanyagváltás esetén 1.27-tel növekszik annak az esélye, hogy a kezelés hatástalan lesz. Azaz a harmadik adás esetén  $1.27^2=1.61$ -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. A kezelés abbamaradhat mellékhatás miatt is. Ebben az esetben a szorzófaktor 1.34. Fontos hangsúlyozni, hogy mindkét esetben a terápiás kudarc kockázatának növekedése magának a váltásnak a következménye. Természetesen számos orvosi tényező lehet, ami miatt az előzetes kezelés csökkenti a követő terápia sikerét. De analízisünk megmutatta, hogy a hatás létezik, és klinikailag jelentős. Az analízis azt is megmutatta, hogy biohasonló készítmények esetén csakis a receptfelírási adatok nyomon követésével leszünk elvileg képesek a helyettesíthetőség – az előző pontban megfogalmazott – koncepciójának bizonyítására.

## Gyakorlati hasznosítás

A bioekvivalencia-vizsgálatok kiemelt szerepet töltenek be a gyógyszerfejlesztésben. A generikus gyógyszerek ezen alapulnak, és hatósági jóváhagyás csak úgy lehetséges, ha a hatósági útmutatóban szereplő szabályoknak a bioekvivalencia-vizsgálat minden szempontból eleget tesz. A jó útmutatónak természetesen tudományosan megalapozottnak és lehetőleg egyértelműnek kell lennie, mert ez lényegében kötelező mind a gyártó mind a hatóság számára. A gyártók részéről erős igény van a minél részletesebb útmutatóra, mert ez csökkenti a fejlesztői bizonytalanságot. Ugyanakkor egy olyan útmutató, amely az észszerűtlen követelményeket támaszt, teljes mértékben visszavethet egyes fejlesztéseket. A hatóságok igyekeznek megfelelni ezen elvárásoknak. Az ipar útmutató szerepet vár a hatóságoktól az új terápiás alkalmazások és készítmények kifejlesztéséhez. Ezért a hatósági útmutatók állandó fejlődésben vannak, mert hatóságok nem tehetik meg azt, hogy csak akkor bocsássonak ki útmutatót, amikor már minden tudományos kérdés tisztázódott. Az első bioekvivalencia-útmutatókat az FDA, illetve az EMA jogelődje 1992-ben bocsátotta ki. Mai szemmel ezek az útmutatók nagyon egyszerűek. Rögzítették, hogy az elfogadás feltétele az, hogy az AUC<sub>inf</sub> és a C<sub>max</sub> konfidencia-intervalluma a 80.0%–125.0%-os intervallumban legyen. Egyéb metrikákkal, a nagyvariánciájú készítmények problémájával, a keskeny terápiás indexű készítmények, a multifázisos komplikált felszívódású készítmények problémájával nem foglalkoztak. Ebben az időben az a kifejezés, hogy biohasonló természetesen nem is létezett. A dolgozat szerzője a bioekvivalencia koncepciójának korai formálódási szakaszában ismerkedett meg a témával a Torontói Egyetem (Kanada) Gyógyszertani Intézetében eltöltött posztdoktori éve alatt, Laszlo Endrenyi PhD témavezetése alatt. Ő úttörője volt a klinikai vizsgálatok szimulációs megközelítésének. A technika elsajátítása egyéb statisztikai eszközökkel kiegészítve lehetővé tette az elmúlt 25+ év során, hogy a bioekvivalencia számos kérdését tisztázza. Az, hogy ezek az elméleti eredmények mennyire hasznosultak a gyakorlatban, az nagymértékben attól függ, hogy mennyire jelentek meg a hatósági útmutatókban, illetve a gyógyszeripar gyakorlatában. A hatósági útmutatók intenzív szakmai konzultációk eredményei, mert az EMA-t és az FDA-t egyaránt jogszabály és belső határozat kötelezi az egyetemi-akadémiai kutatókkal, illetve a gyártók képviselőivel való konzultációra. Az értekezés szerzője ennek a konzultációs folyamatnak nemcsak mint kutató, hanem mint hatósági képviselő is részese volt EMA/CHMP farmakokinetikai munkacsoportjának tagjaként. Az alábbiakban megpróbálom összefoglalni, hogy a fent felsorolt eredményeim és javaslataim hogyan jelentek meg az iránymutató, angolul publikált útmutatókban. [EU (18,19), USA (72,73), AUS = Ausztrália (67) , CND = Kanada (74,75), a számozott nem saját referenciák pontos hivatkozása az értekezés irodalomjegyzékében található.]

Csakis az AUC<sub>T</sub> -re vonatkozik döntési kritérium (EU, AUS, CND).

- Hosszú felezési idejű gyógyszerek esetén ( $t_{1/2} > 24\text{h}$ ) a döntést a CHMP elfogadta: a vérszint követése elegendő az első 72 órában (EU, AUS, CND).

- Módosított multifázisos készítmények esetén bevezetésre került PAUC mint egy harmadik metrika (EU, USA, AUS).
- Nagyváltozékonyságú készítmények bioekvivalenciájának kiértékelésére felhasználható a skálázott átlagos bioekvivalencia módszere (SABE és RSABE) (USA, EU, CND, AUS).
- Nagyváltozékonyságú készítmények bioekvivalenciája kiértékelhető az ABEL-algoritmussal. A kevert stratégia alkalmazása esetén a hatósági határérték 0.76. (EU, AUS, CND).
- Nagyvarianciájú készítmények bioekvivalenciája kiértékelhető a Hyslop-algoritmussal (USA).

Az individuális bioekvivalencia egy speciális eset, mert ezt egyedül az FDA (USA) kívánta bevezetni (29), de később ezt az útmutatót az FDA visszavonta (71). Ennek nyilván több mint egy oka volt, és az FDA sohasem adott teljes magyarázatot. De annak bizonyítása, hogy maga a koncepció egy tévesen feltételezett egyén x formuláció interakción alapul, feltehetőleg komoly jelentőséggel bírhatott. Mindenesetre az individuális bioekvivalencia koncepciójának lényegében a visszavonását bejelentő útmutatóban (71) citálják az idevonatkozó cikkünket, valamint az új útmutatóval kapcsolatos FDA-meghallgatáson így utaltak az egyén x formuláció interakcióra: „the subject by formulation interaction turned out to be an unintelligible parameter from both the agency and the exterior scientific community”(75).

Összefoglalva a metrikákkal, valamint a nagyvarianciájú gyógyszerekkel kapcsolatos eredményeim útmutatókban való megjelenését: a biztonság megtartása mellett csökkenjen a generikus gyártókra háruló teher. Ez vonatkozik az individuális bioekvivalencia koncepciójának elvetésére is, mert annak bevezetése egy szükségtelen, de egyben igen költséges követelmény lett volna. De nem minden javaslatomat fogadták el. Szűkített bioekvivalencia-intervallumok alkalmazása helyett továbbra is célszerűbbnek látnám alternatív, érzékenyebb metrikák alkalmazását keskeny terápiás szélességű gyógyszerek esetén (S19). Esetleg amikor a beteg- és az önkéntespopuláció farmakokinetikai szempontból eltér, akkor annak megkövetelését, hogy a bioekvivalenciát betegpopuláción végezzék el, vagy a követelményeket a betegpopuláció kinetikai sajátosságait figyelembe véve szabják meg. Útmutatók kiadása hosszú és bonyolult jogi procedúra. Ezért még hosszabb időnek kell eltelnie ahhoz, hogy kiderüljön, hogy tudományos publikációkban már megjelent újabb javaslataim, mint az „Exact” eljárások vagy a regiszter használata biohasonló készítmények helyettesítésének eldöntésére, valaha is megjelennek-e hatósági útmutatókban.

Munkám hatását az ipari oldalra nehezebben lehet bizonyítani, mivel a generikus gyógyszergyártóknak különösebb érdekük a tudományos publicitáshoz nem fűződik. Mindenesetre például a Research Gate szerint az RSABE használatához szükséges mintaszám-táblázataimat (S28) csaknem 2000 olvasó használta. Ezeket a táblázatokat két,

iparban dolgozó, szakmailag igen elismert statisztikus, Patterson és Jones iparban dolgozó statisztikusoknak szóló könyve teljes mértékben reprodukálta (26).

## Tudományometriai adatok

### Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények listája

- S1. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Algorithms for robust nonlinear regression with heteroscedastic errors. Int J Biomed Comput. 1996;42(3):181-190.  
IF: **0.562** Független idéző: **1** Összesen: **1**
- S2. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Subject-by-formulation interaction in determinations of individual bioequivalence: bias and prevalence. Pharm Res. 1999;16(2):186-190.  
IF: **2.847** Független idéző: **19** Összesen: **21** Minősítés: **D1**
- S3. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Truncated AUC evaluates effectively the bioequivalence of drugs with long half-lives. Int J Clin Pharmacol Ther. 1997;35(4):142-150.  
IF: **0.519** Független idéző: **29** Összesen: **33**
- S4. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Evaluation of some properties of individual bioequivalence (IBE) from replicate-design studies. Int J Clin Pharmacol Ther. 2001;39(4):162-166.  
IF: **1.35** Független idéző: **8** Összesen: **9** Minősítés: **Q2**
- S5. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Sample sizes for designing bioequivalence studies for highly variable drugs. J Pharm Pharm Sci. 2012;15(1):73-84.  
IF: **2.198** Független idéző: **30** Összesen: **31** Minősítés: **Q1**
- S6. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. An exact procedure for the evaluation of reference-scaled average bioequivalence. AAPS J. 2016;18(2):476-489.  
IF: **3.423** Független idéző: **0** Összesen: **1** Minősítés: **D1**
- S7. Brodszky 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.  
IF: Független idéző: **0** Összesen: **0** Minősítés: **Q1**
- S8. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Estimation of Cmax and Tmax in populations after single and multiple drug administrations. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2003;30(5):363-385.  
IF: **1.625** Független idéző: **2** Összesen: **5** Minősítés: **Q2**
- S9. Endrenyi L, **Tothfalusi L**, Zha J. Metrics assessing absorption rates: principles, and determination of bioequivalence in the steady state. In: Henning H. Blume, Kamal K Midha editors. Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetic studies International Conference of FIP "Bio-International '94" Munich, Germany,,: FIP; 1994. p. 77-87.
- S10. Zha J, **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Properties of metrics applied for the evaluation of bioequivalence. Drug Information Journal. 1995;29(3):989-996.  
IF: Független idéző: **7** Összesen: **15** Minősítés:

- S11. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Without extrapolation, C<sub>max</sub>/AUC is an effective metric in investigations of bioequivalence. *Pharm Res.* 1995;12(6):937-942.  
IF: **2.06**      Független idéző: **29**      Összesen: **37**      Minősítés:
- S12. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Secondary metrics for the assessment of bioequivalence. *J Pharm Sci.* 1997;86(3):401-402.  
IF: **1.543**      Független idéző: **13**      Összesen: **15**      Minősítés:
- S13. Endrenyi L, Blume HH, **Tothfalusi L**. The two main goals of bioequivalence studies. *AAPS J.* 2017;19(4):885-890.  
IF: **3.423\***      Független idéző: **0**      Összesen: **0**      Minősítés: **D1**
- S14. Endrenyi L, Csizmadia F, **Tothfalusi L**, Chen ML. Metrics comparing simulated early concentration profiles for the determination of bioequivalence. *Pharm Res.* 1998;15(8):1292-1299.  
IF: **2.53**      Független idéző: **15**      Összesen: **20**      Minősítés:
- S15. Ring A, **Tothfalusi L**, Endrenyi L, Weiss M. Sensitivity of empirical metrics of rate of absorption in bioequivalence studies. *Pharm Res.* 2000;17(5):583-588.  
IF: **2.475**      Független idéző: **7**      Összesen: **7**      Minősítés:
- S16. 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.  
IF: **1.914**      Független idéző: **16**      Összesen: **20**      Minősítés: **Q1**
- S17. 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.  
IF: **2.321**      Független idéző: **4**      Összesen: **4**      Minősítés: **Q1**
- S18. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Metrics for the evaluation of bioequivalence of modified-release formulations. *AAPS J.* 2012;14(4):813-819.  
IF: **4.386**      Független idéző: **16**      Összesen: **17**      Minősítés: **D1**
- S19. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Determination of bioequivalence for drugs with narrow therapeutic index: Reduction of the regulatory burden. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):676-682.  
IF: **1.681**      Független idéző: **8**      Összesen: **8**      Minősítés: **Q1**
- S20. 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.  
IF: **4.846**      Független idéző: **21**      Összesen: **35**      Minősítés:
- S21. Kalow W, Ozdemir V, **Tothfalusi L**. Multigenic traits and risk assessment in pharmacology: a population approach. *Pharmacogenomics J.* 2001;1(4):234-236.  
IF:      Független idéző: **4**      Összesen: **5**      Minősítés:
- S22. V. Ozdemir, W. Kalow, **L. Tothfalusi**, L. Bertilsson, L. Endrenyi, J.E. Graham. Multigenic control of drug response and regulatory decision-making in pharmacogenomics: The need for an upper-bound estimate of genetic contributions. *Current Pharmacogenomics.* 2005(3):53 - 71.  
IF:      Független idéző: **12**      Összesen: **27**      Minősítés:



- S23. **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.  
IF: **3.128**      Független idéző: **23**      Összesen: **29**      Minősítés: **Q1**
- S24. **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.  
IF: **1.044**      Független idéző: **5**      Összesen: **6**      Minősítés: **Q2**
- S25. Endrenyi L, Taback N, **Tothfalusi L**. Properties of the estimated variance component for subject-by-formulation interaction in studies of individual bioequivalence. *Stat Med*. 2000;19(20):2867-2878.  
IF: **1.717**      Független idéző: **22**      Összesen: **26**      Minősítés: **Q1**
- S26. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Evaluation of bioequivalence of highly-variable drugs. *Clinical Research and Regulatory Affairs*. 2008;25(2):93–117.  
IF:              Független idéző: **2**      Összesen: **3**      Minősítés:
- S27. Chow SC, Endrenyi L, Chi E, Yang LY, **Tothfalusi L**: Statistical issues in bioavailability /bioequivalence studies. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. 2011(S1):2-8  
IF:              Független idéző: **4**      Összesen: **4**      Minősítés:
- S28. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Evaluation of bioequivalence of highly variable drugs. In: Kanfer I, L Shargel, editors. *Generic Drug Product Development: Bioequivalence Issues*. CRC Press 2007. pp. 97- 122 Boca Raton, FL
- S29. **Tóthfalusi L**, Borvendég J Bioekvivalencia vizsgálatok kiértékelésének néhány problémája a nemzetközi szabályozás tükrében vizsgálva Gyógyszereink. 2002; 53: 168-170
- S30. **Tothfalusi L**, Endrenyi L, Arieta AG. Evaluation of bioequivalence for highly variable drugs with scaled average bioequivalence. *Clinical Pharmacokinetics*. 2009;48(11):725-743.  
IF: **4.56**      Független idéző: **48**      Összesen: **62**      Minősítés: **D1**
- S31. **Tothfalusi L**, Endrenyi L, Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW. Evaluation of the bioequivalence of highly-variable drugs and drug products. *Pharm Res*. 2001;18(6):728-733.  
IF: **2.801**      Független idéző: **52**      Összesen: **64**      Minősítés: **D1**
- S32. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Limits for the scaled average bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Pharm Res*. 2003;20(3):382-389.  
IF: **2.609**      Független idéző: **58**      Összesen: **69**      Minősítés: **D1**
- S33. **Tothfalusi L**, Endrenyi L, Midha KK. Scaling or wider bioequivalence limits for highly variable drugs and for the special case of Cmax. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41(5):217-225.  
IF: **0.923**      Független idéző: **37**      Összesen: **42**      Minősítés: **Q2**
- S34. Endrenyi L, **Tothfalusi L**. Regulatory conditions for the determination of bioequivalence of highly variable drugs. *J Pharm Pharm Sci*. 2009;12(1):138-149.  
IF: **1.619**      Független idéző: **26**      Összesen: **35**      Minősítés: **Q2**

- S35. **Tothfalusi L**, Endrenyi L. Algorithms for evaluating reference scaled average bioequivalence: Power, bias, and consumer risk. Stat Med. 2017;36(27):4378-4390.  
IF: **1.861\***      Független idéző: 0      Összesen: 0      Minősítés: **Q1**
- S36. Ehmann F, Sakai-Kato K, Duncan R, de la Ossa DHP, Pita R, Vidal JM, Kohli A, **Tothfalusi L**, Sanh A, Tinton S, Robert JL, Lima BS, Amati MP. Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. Nanomedicine. 2013;8(5):849-856.  
IF: **5.824**      Független idéző: **55**      Összesen: **62**      Minősítés: **D1**
- S37. Endrenyi L, Chang C, Chow SC, **Tothfalusi L**. On the interchangeability of biologic drug products. Stat Med. 2013;32(3):434-441.  
IF: **2.037**      Független idéző: **12**      Összesen: **16**      Minősítés: **Q1**
- S38. **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.  
IF: **1.774**      Független idéző: **26**      Összesen: **26**      Minősítés: **Q1**

#### **Az értekezéshez kapcsolódó saját közlemények tudományometriai összefoglalója**

Hivatkozott közlemények száma:	38
Ebből első vagy utolsó szerző:	30
Összesített IF:	69.59
Független idézők:	605*
Összes idézők:	748*
D1 minősítésű:	8
Q1 minősítésű:	10
Q2 minősítésű:	5

*\*MTMT által ellenőrzött, lektorált, tudományos folyóiratban vagy könyvben megjelent idézet.*

## Az értekezéshez nem kapcsolódó saját közlemények listája

Az értekezés témájához nem kapcsolódó válogatott publikációs lista. Közreműködésem a elsősorban a kísérleti, vizsgálati adatok statisztikai analizésére korlátozódott.

1. Magyar K, **Tothfalusi L**. Pharmacokinetic aspects of deprenyl effects. Pol J Pharmacol Pharm. 1984;36(4):373-384.  
IF: **0.299**      Független idéző: **37**      Összesen: **52**      Minősítés:
2. Arato M, Tekes K, **Tothfalusi L**, Magyar K, Palkovits M, Demeter E, Falus A. Serotonergic split brain and suicide. Psychiatry Res. 1987;21(4):355-356.  
IF:              Független idéző: **70**      Összesen: **75**      Minősítés:
3. Tekes K, **Tothfalusi L**, Malomvolgyi B, Herman F, Magyar K. Studies on the biochemical mode of action of EGYT-475, a new antidepressant. Pol J Pharmacol Pharm. 1987;39(2):203-211.  
IF: **0.257**      Független idéző: **46**      Összesen: **47**      Minősítés:
4. Kovacs K, **Tothfalusi L**, Herman F, Magyar K. MAO activity, serotonin metabolism and aggregation of platelets from migraine patients. A preliminary study. Pol J Pharmacol Pharm. 1988;40(6):691-695.  
IF: **0.212**      Független idéző: **18**      Összesen: **32**      Minősítés
5. Tekes K, **Tothfalusi L**, Gaal J, Magyar K. Effect of MAO inhibitors on the uptake and metabolism of dopamine in rat and human brain. Pol J Pharmacol Pharm. 1988;40(6):653-658.  
IF: **0.212**      Független idéző: **6**      Összesen: **6**      Minősítés:
6. Bagdy G, Perenyi A, Frecska E, Seregi A, Fekete MI, **Tothfalusi L**, Magyar K, Bela A, Arato M. Effect of adjuvant reserpine treatment on catecholamine metabolism in schizophrenic patients under long-term neuroleptic treatment. J Neural Transm. 1988;71(1):73-78.  
IF: **1.681**      Független idéző: **5**      Összesen: **5**      Minősítés:
7. Faludi G, Magyar I, Tekes K, **Tothfalusi L**, Magyar K. Measurement of 3H-serotonin uptake in blood platelets in major depressive episodes. Biol Psychiatry. 1988;23(8):833-836.  
IF: **2.466**      Független idéző: **22**      Összesen: **22**      Minősítés:
8. Kovacs K, Bors L, **Tothfalusi L**, Jelencsik I, Bozsik G, Kerényi L, Komoly S. Cerebrospinal fluid (CSF) investigations in migraine. Cephalalgia. 1989;9(1):53-57.  
IF: **0.531**      Független idéző: **44**      Összesen: **45**      Minősítés:
7. Arato M, Frecska E, MacCrimmon DJ, Guscott R, Saxena B, Tekes K, **Tothfalusi L**. Serotonergic interhemispheric asymmetry: neurochemical and pharmacology-EEG evidence. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1991;15(6):759-764.  
IF: **0.891**      Független idéző: **64**      Összesen: **65**      Minősítés:
8. Arato M, Tekes K, **Tothfalusi L**, Magyar K, Palkovits M, Frecska E, Falus A, MacCrimmon DJ. Reversed hemispheric asymmetry of imipramine binding in suicide victims. Biol Psychiatry.

- 1991;29(7):699-702.  
IF: **2.300**      Független idéző: **47**      Összesen: **49**      Minősítés:
9. Malomvolgyi B, **Tothfalusi L**, Tekes K, Magyar K. Comparison of serotonin agonistic and antagonistic activities of a new antidepressant agent Trelibet (EGYT-475) and its metabolite EGYT-2760 on isolated rat fundus. *Acta Physiol Hung.* 1991;78(3):201-209.  
IF:              Független idéző: **15**      Összesen: **15**      Minősítés:
10. Torok TL, Toth PT, **Tothfalusi L**, Azzidani AM, Magyar K. Dependence of release of [3H]noradrenaline from rabbit pulmonary artery on internal sodium. *J Physiol.* 1992;458:11-25.  
IF: **4.863**      Független idéző: **0**      Összesen: **7**      Minősítés:
11. Faludi G, Tekes K, **Tothfalusi L**. Comparative study of platelet 3H-paroxetine and 3H-imipramine binding in panic disorder patients and healthy controls. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19(2):109-113.  
IF: **0.923**      Független idéző: **32**      Összesen: **32**      Minősítés:
12. Ujpal M, Biczo A, Huszar L, Temesvari A, **Tothfalusi L**, Szabo G. [Comparative study of the analgesic effect of Apranax and Cataflam after oral surgical procedures]. *Fogorv Sz.* 1999;92(12):374-378.
13. Csaba G, Knippel B, Karabelyos C, Inczeffi-Gonda A, Hantos M, **Tothfalusi L**, Tekes K. Effect of neonatal beta-endorphin imprinting on sexual behavior and brain serotonin level in adult rats. *Life Sci.* 2003;73(1):103-114.  
IF: **1.944**      Független idéző: **1**      Összesen: **25**      Minősítés: **Q1**
14. Ortutay Z, Polgar A, Gomor B, Geher P, Lakatos T, Glant TT, Gay RE, Gay S, Pallinger E, Farkas C, Farkas E, **Tothfalusi L**, Kocsis K, Falus A, Buzas EI. Synovial fluid exoglycosidases are predictors of rheumatoid arthritis and are effective in cartilage glycosaminoglycan depletion. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2163-2172.  
IF: **7.190**      Független idéző: **29**      Összesen: **39**      Minősítés:
15. Csaba G, Knippel B, Karabelyos C, Inczeffi-Gonda A, Hantos M, **Tothfalusi L**, Tekes K. Effect of treatment at weaning with the serotonin antagonist mianserin on the brain serotonin and cerebrospinal fluid nocistatin level of adult female rats: a case of late imprinting. *Life Sci.* 2004;75(8):939-946.  
IF: **2.158**      Független idéző: **1**      Összesen: **25**      Minősítés: **D1**
16. Gulacsi L, Edes I, Hajdu E, **Tothfalusi L**. Kockázat és megelőzés a szív- és keringési megbetegedések esetén. *Orvosi Hetilap.* 2004;145(50):2515-2521.
17. Mally J, Farkas R, **Tothfalusi L**, Stone TW. Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease. *Brain Res Bull.* 2004;64(3):259-263.  
IF: **2.429**      Független idéző: **28**      Összesen: **30**      Minősítés: **Q2**
18. Csaba G, Kovacs P, **Tothfalusi L**, Pallinger E. Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or in adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. *Horm Metab Res.* 2005;37(11):711-715.  
IF: **2.049**      Független idéző: **7**      Összesen: **16**      Minősítés: **Q1**

19. Csaba G, Kovacs P, **Tothfalusi L**, Pallinger E. Effects of extremely low concentrations of hormones on the insulin binding of Tetrahymena. *Cell Biol Int*. 2006;30(12):957-962.  
IF: **1.363**      Független idéző: **7**      Összesen: **21**      Minősítés: **Q3**
20. Pallinger E, **Tothfalusi L**, Csaba G. Prolonged effect of endorphin treatment during pregnancy in the rat on the histamine content of immune cells of F1 and F2 offspring generations. *Cell Biochem Funct*. 2006;24(4):287-290.  
IF: **1.246**      Független idéző: **4**      Összesen: **8**      Minősítés: **Q3**
21. Ronai AZ, Al-Khrasani M, Benyhe S, Lengyel I, Kocsis L, Orosz G, Toth G, Kato E, **Tothfalusi L**. Partial and full agonism in endomorphin derivatives: comparison by null and operational model. *Peptides*. 2006;27(6):1507-1513.  
IF: **2.701**      Független idéző: **9**      Összesen: **17**      Minősítés: **Q2**
22. Gyorgy B, **Tothfalusi L**, Nagy G, Pasztoi M, Geher P, Lorinc Z, Polgar A, Rojkovich B, Ujfalussy I, Poor G, Pocza P, Wiener Z, Misjak P, Koncz A, Falus A, Buzas EI. Natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R110.  
IF: **4.485**      Független idéző: **25**      Összesen: **28**      Minősítés: **D1**
23. Szabo TG, Palotai R, Antal P, Tokatly I, **Tothfalusi L**, Lund O, Nagy G, Falus A, Buzas EI. Critical role of glycosylation in determining the length and structure of T cell epitopes. *Immunome Res*. 2009;5:4.  
IF:              Független idéző: **21**      Összesen: **22**      Minősítés: **Q1**
24. Benko A, Lazary J, Molnar E, Gonda X, **Tothfalusi L**, Pap D, Mirnics Z, Kurimay T, Chase D, Juhasz G, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G. Significant association between the C(-1019)G functional polymorphism of the HTR1A gene and impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B(2):592-599.  
IF: **4.156**      Független idéző: **45**      Összesen: **52**      Minősítés: **D1**
25. Hashemi F, Tekes K, Laufer R, Szegi P, **Tothfalusi L**, Csaba G. Effect of a single neonatal oxytocin treatment (hormonal imprinting) on the biogenic amine level of the adult rat brain: could oxytocin-induced labor cause pervasive developmental diseases? *Reprod Sci*. 2013;20(10):1255-1263.  
IF: **2.179**      Független idéző: **14**      Összesen: **22**      Minősítés: **Q1**
26. Katai Z, Adori C, Kitka T, Vas S, Kalmar L, Kostyalik D, **Tothfalusi L**, Palkovits M, Bagdy G. Acute escitalopram treatment inhibits REM sleep rebound and activation of MCH-expressing neurons in the lateral hypothalamus after long term selective REM sleep deprivation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228(3):439-449.  
IF: **3.988**      Független idéző: **11**      Összesen: **13**      Minősítés: **D1**
27. Kostyalik D, Katai Z, Vas S, Pap D, Petschner P, Molnar E, Gyertyan I, Kalmar L, **Tothfalusi L**, Bagdy G. Chronic escitalopram treatment caused dissociative adaptation in serotonin (5-HT) 2C receptor antagonist-induced effects in REM sleep, wake and theta wave activity. *Exp Brain Res*. 2014;232(3):935-946.  
IF: **2.306**      Független idéző: **4**      Összesen: **5**      Minősítés: **Q2**

28. Kostyalik D, Vas S, Katai Z, Kitka T, Gyertyan I, Bagdy G, **Tothfalusi L**. Chronic escitalopram treatment attenuated the accelerated rapid eye movement sleep transitions after selective rapid eye movement sleep deprivation: a model-based analysis using Markov chains. *BMC Neurosci*. 2014;15:120.  
IF: **2.665**      Független idéző: **2**      Összesen: **3**      Minősítés: **Q2**
29. Pal Z, **Tothfalusi L**, Lorincz Z, Gyorgy B, Molnar MJ, Falus A, Buzas EI. Immunosuppressants increase the levels of natural autoantibodies reactive with glycosaminoglycans in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2014;276(1-2):224-228.  
IF: **2.467**      Független idéző: **2**      Összesen: **3**      Minősítés: **Q2**
30. Tamasi V, Petschner P, Adori C, Kirilly E, Ando RD, **Tothfalusi L**, Juhasz G, Bagdy G. Transcriptional evidence for the role of chronic venlafaxine treatment in neurotrophic signaling and neuroplasticity including also Glutamatergic [corrected] - and insulin-mediated neuronal processes. *PLoS One*. 2014;9(11):e113662.  
IF: **3.234**      Független idéző: **4**      Összesen: **7**      Minősítés: **D1**
31. Petschner P, Bagdy G, **Tothfalusi L**. A kis „n”, nagy „P” probléma a pszichofarmakológiában, avagy hogyan kontrolláljuk a hamis felfedezések arányát. *Neuropsychopharmacol Hung*. 2015;17(1):23-30.
32. Petschner P, Juhasz G, Tamasi V, Adori C, **Tothfalusi L**, Hokfelt T, Bagdy G. Chronic venlafaxine treatment fails to alter the levels of galanin system transcripts in normal rats. *Neuropeptides*. 2016;57:65-70.  
IF: **2.486**      Független idéző: **0**      Összesen: **1**      Minősítés: **Q2**

## Tudományometriai összefoglaló táblázat (MTMT)

Összesített IF: 141,266

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	78	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	56	791	1013
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	4	16	20
szakcikk, magyar nyelvű	---	4	2	2
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	7	80	113
rövid közlemény	---	7	175	203
<b>II. Könyv</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	8	---	---	---
idegen nyelvű	---	1	0	0
magyar nyelvű	---	1	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	6	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	3	---	2	4
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		<b>6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)</b>	---	<b>83</b>	<b>1066</b>	<b>1355</b>
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	89	---	1066	1355
<b>V. További tudományos művek</b>	3	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	2	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	1	3	4

<b>VI. Idézett absztraktok<sup>5</sup></b>	3	---	5	7
--	---	-----	---	---

<b>Idézettség száma<sup>1</sup></b>	---	---	1074	1366
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	25	---	---	---
<b>g index<sup>6</sup></b>	36	---	---	---

<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	17	333
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	20	321
Az utolsó tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1997 - ) teljes tudományos folyóiratcikkek	53	866
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	29	410
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	64	4,69%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	180	
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0

\*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

#### Megjegyzések:

- 1 *kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül*
- 2 *lektorált, tudományos folyóiratban*
- 3 *a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja*
- 4 *konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben*
- 5 *nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe*
- 6 *a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva*
- 7 *közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé*



