

## **Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet**

### **Komisiji za poslediplomsku nastavu**

Na osnovu Zahteva za ocenu doktorke disertacije studenta doktorskih akademskih studija Magistra farmacije - medicinskog biohemičara Filipa Milosavljevića upućenog Komisiji za poslediplomsku nastavu Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, formirana je Komisija za ocenu doktorske disertacije u sastavu:

- 1) dr Vesna Pešić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
- 2) dr Dušanka Stanić, docent, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet
- 3) dr Čedo Miljević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
- 4) dr Ana Starčević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet
- 5) dr Zorana Pavlović, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Imenovana komisija pripremila je sledeći

## **IZVEŠTAJ**

### **A. Osnovni podaci o kandidatu i disertaciji**

Ovaj izveštaj se tiče ocene doktorske disertacije pod naslovom: „Meta-analiza podataka o razlikama u izloženosti psihijatrijskim lekovima između sporih i normalnih CYP2C19/CYP2D6 metabolizera“ čiji je autor student doktorskih akademskih studija Filip Milosavljević. Filip Milosavljević rođen je 1993. godine a 2017. godine diplomirao je na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu čime je stekao zvanje Magistar farmacije - medicinski biohemičar. Školske 2017/2018. godine upisuje doktorske akademske studije na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu pod mentorstvom prof. dr Marina Jukića. Do datuma sastavljanja ovog izveštaja, kandidat je bio ko-autor 6 naučnih radova, od čega je prvi autor 2 naučna rada, a takođe je bio i član komisije za odbranu 7 završnih radova na studijskom programu „Magistar farmacije“ na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Priložena disertacija ispunjava formu zadatu Pravilnikom o doktorskim akademskim studijama Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Obim disertacije iznosi ukupno 45 stranica bez priloga i ukupno 76 stranica sa priložima. Izvori su citirani u tekstu i navedeni u listi referenci prema harvardskom bibliografskom stilu, koji se zajedno sa vankuverskim bibliografskim stilom ravnopravno koristi u naučnom oblasti medicinskih nauka.

## B. Predmet i cilj disertacije

Predmet disertacije jeste ispitivanje kliničkog značaja polimorfizma *CYP2C19* i *CYP2D6* gena u farmakoterapiji velikog depresivnog poremećaja i psihoze. Poznavanje fenotipa *CYP2C19* i *CYP2D6* gena ima potencijal da pomogne kliničarima u pronalaženju adekvatne doze za datog pacijenta, posebno u farmakoterapiji psihijatrijskih poremećaja gde je terapijski neuspeh jako učestala pojava. Zbog nedostataka u znanju o interakciji ovih gena sa kliničkim ishodima terapije psihijatrijskih poremećaja, iza postojećih kliničkih smernica koje uzimaju u obzir *CYP2C19/CYP2D6* genotip ne stoji zadovoljavajući nivo dokaza. Cilj ove disertacije bio je upotpuni nedostatke u znanju u ovoj oblasti preko:

- 1) precizne kvantifikacije uticaja *CYP2C19* i/ili *CYP2D6* genotipa na koncentracije psihijatrijskih lekova u krvi metodom meta-analize;
- 2) procena uticaja *CYP2C19* genotipa na efikasnost i podnošljivost terapije antidepresivima sprovođenjem prospektivne kohortne kliničke studije.

Originalnost disertacije ogleda se u pristupu rešavanja problema nedovoljne statističke moći većine kliničkih studija dostupnih u literaturi iz ove oblasti. Naime, pristup koji je upotrebljen u ovoj disertaciji je meta-analiza koja sumacijom podataka iz više kliničkih studija povećava statističku moć finalnog zaključka. Takođe, odabir odnosa srednjih vrednosti kao glavnog izlaznog parametara meta-analize omogućava intuitivni prikaz procentualne promene u izloženosti leku u test grupi u odnosu na kontrolnu grupu, za razliku od mnogo češće korišćenih izlaznih parametara poput standardizovane razlike srednjih vrednosti, koja daje semi-kvantitativne zaključke o jačini asocijacije kontinuirane varijable i pripadnosti određenoj test grupi.

## C. Osnovne hipoteze

Istraživanje opisano u doktorskoj disertaciji ticalo se velikog broja lek-gen poređenja u kontekst različitih kliničkih ishoda koji su praćeni, ali se sva poređenja mogu grupisati u četiri glavne hipoteze:

1. Osobe koje su klasifikovane kao CYP2C19 spori ili umereni metabolizeri imaju veću koncentraciju psihijatrijskih lekova, koji se u značajnom meri metabolišu u jetri preko ovog izoenzima, u krvi nego osobe koje su normalni metabolizeri za CYP2C19;
2. Osobe koje su klasifikovane kao CYP2D6 spori ili umereni metabolizeri imaju veću koncentraciju psihijatrijskih lekova, koji se u značajnom meri metabolišu u jetri preko ovog izoenzima, u krvi nego osobe koje su normalni metabolizeri za CYP2D6;
3. Pacijenti tretirani antidepresivima pokazuju manje izraženo poboljšanje simptoma depresije ukoliko su spori, prelazni ili ultra-brzi metabolizeri u poređenju sa normalnim metabolizerima;
4. Pacijenti tretirani antidepresivima pokazuju veći intenzitet i/ili frekvenciju neželjenih efekata ukoliko su spori, prelazni ili ultra-brzi metabolizeri u poređenju sa normalnim metabolizerima;

Sve četiri hipoteze su delimično potvrđene a delimično odbačene. Po pitanju hipoteza broj 1 i 2, za određene lekove je hipoteza potvrđena, za određene je odbijena, a za određene lekove je ustanovljeno da nema dovoljno dokaza za preciznu kvantifikaciju. Takođe kod nekih lekova je hipoteza potvrđena samo za određene metabolizerske grupe. Po pitanju hipoteza broj 3 i 4, lošija podnošljivost i manja efikasnost primećene su samo kod umerenih i sporih CYP2C19 metabolizera dok se ultra-brzi metabolizeri nisu razlikovali od normalnih metabolizera.

#### D. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

U uvodu doktorske disertacije, autor navodi pozadinu naučnog problema kojim se disertacija bavi, a to je činjenica da usled sporog razvoja novih lekova i velike incidence terapijskog neuspeha u psihijatriji, potencijalni pristup poboljšanju farmakoterapije psihijatrijskih bolesti može biti optimizacija načina primene postojećih lekova. Alat koji može poslužiti u ovoj optimizaciji jeste poznavanje polimorfizma CYP2C19 i CYP2D6 gena, i poznati fenotipovi koji proističu iz ovih polimorfizama, kao i njihov potencijalni klinički značaj, opisani su sa dovoljno detalja u uvodu disertacije. Takođe, opisane su i sve postojeće kliničke smernice koje uzimaju ovaj polimorfizam u obzir kao i njihovi nedostaci koji stvaraju potrebu za generisanjem dokaza veće jačine od onih na osnovu kojih su pomenute smernice kreirane. Na kraju ovog poglavlja, navedeni su ciljevi dve grane istraživanja koje čine ovu disertaciju: cilj serije meta-analiza i cilj kliničke studije.

U sekciji metoda, i meta-analiza i klinička studija opisane su u dovoljno detalja da se stekne potpuni uvid u izvedeno istraživanje. Tačnije, po pitanju meta-analize, opisani su strategija pretrage, kriterijumi za uključivanje studija, način ekstrakcija podataka, način procene rizika od pristrasnosti rezultata studija, način finalne statističke analize rezultata metodom meta-analize i način na koji su dobijeni rezultati tumačeni. Po pitanju kliničke studije, detaljno su opisani dizajn studije, kriterijumi za uključivanje i isključivanje pacijenata, način CYP2C19 genotipizacije i

kriterijumi za klasifikaciju u metabolizerske grupe, načini procene efikasnosti i podnošljivosti farmakoterapije kao i sve metode statističke obrade podataka.

U sekciji rezultata, autor prezentuje najvažnije rezultate kliničke studije i serije meta-analiza. Ukratko, ukupno 14 meta-analiza uspešno je potvrdilo hipotezu i precizno kvantifikovalo pomene u izloženosti aripiprazola, risperidona, haloperidola (samo za spore metabolizere), venlafaksina, escitaloprama i sertralina, dok je kod venlafaksina i haloperidola (samo za prelazne metabolizere) hipoteza odbačena nakon precizne kvantifikacije. Za lekove poput nortriptilina, paroksetina, fluvoksamina, mirtazapina, amitriptilina, paroksetina, kretiapina, klopapina i fluoksetina nije bilo dovoljno dokaza za preciznu kvantifikaciju. Ovi rezultati predstavljeni su grafički u vidu „Forest“ grafika a dve analize osetljivosti, koje su za cilj imale prikaz alternativnog tumačenja rezultata, su prikazane tabelarno. Rezultati meta-analiza izraženi preko standardizovane razlike srednjih vrednosti kao glavnog izlaznog parametra takođe su predstavljeni u prilogu 3 za potrebe alternativnog tumačenja rezultata, s obzirom da je ovaj izlazni parametar učestaliji u literaturi u odnosu na odnos srednjih vrednosti koji je korišćen u istraživanju u ovoj disertaciji.

Rezultati kliničke studije pokazuju lošiju efikasnost terapije kod pacijenata koji su loši ili prelazni metabolizeri u odnosu na normalne metabolizere i ovaj efekat je izmeren pomoću više kliničkih skala procene poboljšanja simptoma depresije kod pacijenata: Hamiltonova skala za procenu depresije, stopa remisije definisana preko Hamiltonove skale, Bekova skala za samo-procenu, Skale globalnog kliničkog utiska za težinu simptoma i poboljšanje stanja pacijenta. Takođe, podnošljivost terapije je bila lošija kod sporih i prelaznih metabolizera u odnosu na normalne metabolizere i ovaj efekat je bio meren Toronto skalom za neželjene efekte i dodatno preko terapijskog indeksa skale globalnog kliničkog utiska. Ultra-brzi metabolizeri nisu se razlikovali ni u kom od navedenih parametara od kontrolne grupe - normalnih metabolizera. Dve analize osetljivosti su urađene kako bi se testirao uticaj izbora leka i oblika depresija na prijemu na rezultate studije, kao i da bi se ponudilo alternativno tumačenje rezultata.

U poglavlju diskusije, autor nudi tumačenje značenja rezultata opisanih u prethodnom poglavlju. Takođe, u ovom poglavlju rezultati istraživanja autora istraživanja uporedno su analizirani u kontekstu drugih istraživanja na ovu temu dostupnih u literaturi i date su pretpostavke o mogućim razlozima slaganja, odnosno neslaganja rezultata sa drugim rezultatima iz literature. U dva odvojena pasusa, autor naglašava potencijalnu širu primenjivost rezultata koje prezentuje kao i njihova ograničenja koja treba uzeti u obzir pri tumačenju rezultata.

Spisak literature sadrži sve citirane podatke iz literature na koje se autor poziva pri izlaganju činjenica u disertaciji.

Disertacija sadrži i 3 priloga koji dopunjavaju rezultate serije meta-analiza, ali se zbog svog obima ne mogu na smislen način inkorporirati u sam tekst disertacije.

Komisija zaključuje da tekst disertacije na kompletan i veran način opisuje istraživanje sprovedeno u toku doktorskih studija kandidata Filipa Milosavljevića koje je objavljeno u sklopu dva zasebna naučna rada.

#### E. Ostvareni rezultati i naučni doprinos doktorske disertacije

Rezultati kliničke studije koji su deo publikacije Joković i sar. 2022 publikovani su u istaknutom međunarodnom časopisu (M22 kategorija) „Psychiatry research“ faktora uticaja (Impact factor) 3,2 za 2020 godinu. Ovi rezultati značajno doprinose bazi već postojećeg znanja o uticaju *CYP2C19* genotipa na kliničke ishode terapije antidepresivima, međutim kao i kod prethodnih studija koje su se bavile ovom tematikom, rezultati nisu dovoljni da nedvosmislen odgovor. Definitivan odgovor će verovatno biti dobijen nakon meta-analize kliničkih podataka, u koje spada i ova studija, kada dovoljna količina dokaza bude obavljena.

Sa druge strane, rezultati serije meta-analiza koji su deo publikacije Milosavljević i sar. 2021. objavljeni su međunarodnom časopisu izuzetnih vrednosti (M21a) „JAMA psychiatry“ čiji je faktor uticaja za 2020. godinu iznosio 21,6. Ova publikacija je značajna u svojoj oblasti sa tog aspekta što nudi preciznost kvantifikacije koje nije ranije postignuta pojedinačnim kliničkim studijama te može poslužiti kao osnova za kreiranje i testiranje protokola za personalizovano doziranje u psihijatriji koji su zasnovani na dokazima. Naučni rad Milosavljević i sar. 2021. je dobro prihvaćen u široj naučnoj javnosti sa 34 citata u trenutku pisanja ovog izveštaja (praćeno pomoću *Altmetric* platforme).

Takođe, publikacija Milosavljević i sar. 2021. osvojila je nagradu Veselina Lučića za najbolje naučno ostvarenje naučnika i saradnika Univerziteta u Beogradu objavljeno u 2020. godini zajedno sa još druga dva naučna rada za tu godinu.

#### F. Uporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature

Iako je značajan broj kliničkih studija u prošlosti pokušao da utvrdi povezanost *CYP2C19* polimorfizma i kliničkih parametara, dostupni podaci nisu konkluzivni i postoji visok nivo kontradiktornosti između dostupnih podataka. Kao što je navedeno i u samoj doktorskoj disertaciji, rezultati kliničke Joković i sar. 2022 su u određenim aspektima suprotni od onih dobijenih u najrobusnijoj publikaciji o ovoj temi (Fabri i sar. 2018), međutim postoje značajne razlike u dizajnu i karakteristikama ispitane populacije između ove dve publikacije što može biti objašnjenje za ovo naslaganje. Sa druge strane, klinička studija Strumila i sar. 2021 koja je slična po dizajnu i karakteristikama ispitane populacije sa kliničkom studijom prikazanoj u ovoj disertaciji dobila je jako slične rezultate što govori u prilog validnosti ovih rezultata.

U literaturi postoje farmakogenomske kliničke smernice iz nekoliko izvora kao što su FDA, Konzorcijum za kliničku implementaciju farmakogenetike i Holandska radna grupa za farmakogenetiku, međutim postoji određeni nivo neslaganja među njima upravo zbog nedovoljne preciznosti kvantifikacije interakcija gen-lek. Serija meta-analiza prikazana u ovoj disertaciji pruža veću jačinu dokaza od prethodno dostupne jer se sumacijom podataka više kliničkih studija postiže nivo preciznosti kvantifikacije veći nego u bilo kojoj pojedinačnoj studiji. Najupečatljivija razlika između do sada postojećih smernica i rezultata prikazanih u ovoj disertaciji jeste veći klinički značaj umerenih metabolizera CYP2D6 enzima koji su često bivali izjednačeni sa kontrolnim pacijentima u kliničkim smernicama.

G. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

Rezultati prikazani ovoj doktorskoj disertaciji predstavljaju rezultate, i ništa izvan rezultata objavljenih u dve publikacije u međunarodnim časopisima:

1. Joković, D., **Milosavljević, F.**, Stojanović, Z., Šupić, G., Vojvodić, D., Uzelac, B., Jukić, M. M., & Petković Ćurčin, A. (2022). CYP2C19 slow metabolizer phenotype is associated with lower antidepressant efficacy and tolerability. *Psychiatry Research*, 312, 114535. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114535>

Publikacija *Joković i sar. 2022.* objavljena je u naučnom časopisu „*Psychiatry Research*“ čiji dvogodišnji faktor uticaja (*Impact factor*) iznosi 11,2 za 2021. godinu. Ovaj časopis je u 2021. godini rangiran kao 17. od 217 časopisa u naučnoj oblasti psihijatrije i pripada M21a kategoriji kao međunarodni časopis izuzetnih vrednosti u ovoj naučnoj oblasti.

2. **Milosavljević, F.**, Bukvić, N., Pavlović, Z., Miljević, Č., Pešić, V., Molden, E., Ingelman-Sundberg, M., Leucht, S., & Jukić, M. M. (2021). Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(3), 270-280. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3643>

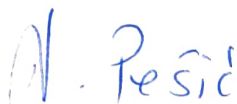
Publikacija *Milosavljević i sar. 2021.* objavljena je u naučnom časopisu „*JAMA Psychiatry*“ čiji dvogodišnji faktor uticaja (*Impact factor*) iznosi 25,9 za 2021. godinu. Ovaj časopis je u 2021. godini rangiran kao 3. od 217 časopisa u naučnoj oblasti psihijatrije i pripada M21a kategoriji kao međunarodni časopis izuzetnih vrednosti u ovoj naučnoj oblasti.

Preliminarno rezultati publikacije *Milosavljević i sar. 2021* takođe su prezentovani na 3 međunarodna naučna skupa: „ACNP 58th Annual Meeting, 2019“, „32nd ECNP Congress, 2019“, „33rd ECNP Congress, 2020“; u vidu poster-prezentacije pre objavljivanja finalnog rada u naučnom časopisu.

## H. Zaključak i obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Na osnovu činjenica iznetih u ovom izveštaju, komisija zaključuje da rezultati prikazani u doktorskoj disertaciji kandidata Filipa Milosavljevića predstavljaju značajan naučni doprinos oblasti farmakogenetike u psihijatriji. Disertacija je pripremljena prema prijavi teme doktorske disertacije koja je odobrena 13. jula 2021. od strane Veća naučnih oblasti medicinskih nauka Univerziteta u Beogradu. Komisija zaključuje da je disertacija originalno i samostalno delo kandidata Filipa Milosavljevića kao i da su se stekli svi uslovi za njenu javnu odbranu.

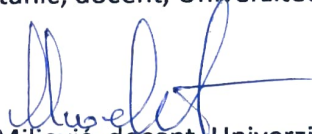
### Članovi komisije:



dr Vesna Pešić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet



dr Dušanka Stanić, docent, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet



dr Čedo Miljević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet



dr Ana Starčević, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet



dr Zorana Pavlović, docent, Univerzitet u Beogradu - Medicinski fakultet

Datum: 15 Jun 2022.

U Beogradu