

Posudek oponenta habilitační práce

Masarykova univerzita	Lékařská
Fakulta	Lékařská farmakologie
Obor řízení	Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D.
Uchazeč	Farmakologický ústav LF MU
Pracoviště uchazeče	<i>Koncepty lékařské farmakologie v éře personalizované medicíny a jejich implikace při výuce farmakologie v 21. století</i>
Habilitační práce (název)	Prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc.
Oponent	Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, Brno
Pracoviště oponenta	

Habilitační práce Doc. MUDr. Reginy Demlové, Ph.D. je předložena jako komentovaný soubor vědeckých prací autorky, které byly publikovány v letech 2015–2017 a navazují tak na vědecké práce, které byly předmětem předchozí habilitační práce v oboru Klinické farmakologie, obhájené dne 18.10.2015 před Vědeckou radou Univerzity Komenského v Bratislavě. Posudek oponenta je zpracován k oběma částem předložené habilitační práce.

Formální část:

Předložená habilitační práce je zpracována formou souboru 13-ti komentovaných publikací, které byly uveřejněny v letech 2015 – 2017, z nichž 9 prací jsou *in extenso* publikace (7x v časopisech s IF) a celkově 14-ti prací publikovaných do roku 2014 (6x v časopisech s IF). U 7 z nich je první autorkou. Soubor publikovaných prací je doplněn vlastními komentáři, které vychází z poznatků autorky získaných v průběhu jejího působení v oblasti vědy a výzkumu, oblasti klinického hodnocení léčiv a současně i klinické praxe. Habilitační práce je doplněna celkově 9 obrázky, 3 tabulkami a v komentáři citacemi 119 literárních zdrojů. V závěru habilitační práce autorka formulovala komplexní pohled směrem k implementaci výzkumných preklinických i klinických poznatků a zkušeností klinického farmakologa do pregraduální výuky předmětu “*Lékařská farmakologie*”. Komentáře jsou formulovány přehledně a struktura habilitační práce umožňuje dobrou orientaci v překládaném textu.

Obsahová část:

Zvolené téma habilitační práce představuje velmi aktuální problematiku personalizace farmakoterapie pohledem klinického farmakologa s preklinickou zkušeností. Personalizovaný přístup k farmakoterapii vede na jedné straně ke zvýšení efektivity léčby, na druhé straně přispívá ke snížení rizika vzniku nežádoucích účinků. Tato problematika je vysoce aktuální zejména v oboru protinádorové farmakoterapie, kterému se autorka dlouhodobě vědecky, klinicky i edukačně věnuje. Pozitivně hodnotím fakt, že v rámci výzkumné činnosti a publikovaných prací jsou zohledněny všechny aspekty personalizace, kterými jsou nejen terapeutický cíl (receptor, signální dráha), ale i individualita pacienta (aspekty farmakogenetiky, polypragmatie, polymorbidita). Oceňuji komplexnost pohledu, který zahrnuje i dopady koncepce personalizované medicíny směrem k inovativnímu designu klinických studií a farmakoekonomickým aspektům personalizace léčby. Pohled na danou

problematiku je rovněž opřen o autorčiny zkušenosti v oblasti regulace léčiv na národní i evropské úrovni. Rovněž oceňují, že autorka formulovala výstupy této problematiky do pregraduální výuky farmakologie na Lékařské fakultě, což koresponduje s její odpovědností na pozici přednostky Farmakologického ústavu LF MU.

Z vlastních výsledků se v oblasti „targeting dosing“ věnovala klinickým implikacím farmakogenetiky, zejména genetického polymorfismu thiopurin-S-methyltransferasy (TPMT), dihydropyrimidindehydrogenázy (DPD) a individualizace dávkování vybraných cytostatik. V rámci problematiky „targeted therapy“ se práce zaměřují na možnosti farmakologického ovlivnění receptorů/signálních drah pro epidermální růstový faktor (EGFR, Her-2 neu), výzkumné aktivity v oblasti imunobiologie nádorů a problematiku miRNA jako možného prediktivního biomarkeru personalizované farmakoterapie.

V části věnované personalizovanému přístupu při vývoji nových protinádorových léčiv si autorka klade otázku, zda nastal čas pro změnu klasického designu studií fáze I-III. Na základě téměř dvacetiletých zkušeností na poli klinických studií v onkologii a rovněž znalostí získaných prací v Komisi pro léčivé přípravky pro vzácná onemocnění Evropské lékové agentury (Committee for Orphan Medicinal Products, European Medicines Agency, London) autorka konstatuje, že výzvy v této oblasti nejsou jen dílčí, ale že se jedná o potřebu změny myšlení a přístupu k celému procesu vývoje nových léčiv, s čímž nelze než souhlasit. Poslední část práce se věnuje dostupnosti personalizovaných léčiv pro klinickou praxi, souvisejících s oblastmi metodologie farmakoekonomických studií a „Health Technology Assessment“ (HTA). Autorka se věnuje problematice farmakoekonomiky v rámci pracovní skupiny UCEP (University Center for Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology), která byla ustavena pod jejím vedením jako společná aktivita Farmakologického ústavu LF MU a Institutu biostatistiky a analýz LF MU.

Celkové shrnutí:

Doc. MUDr. Regina Demlová, Ph.D. patří mezi klinické farmakology v České republice, z nichž se jako jediná věnuje klinickému hodnocení léčiv I. fáze. Zabývá se i personalizovanou farmakoterapií jak ve výzkumu, tak v následné klinické praxi a nově též zavádí farmakoekonomické analýzy hodnocených protinádorových léčiv. Jako přednostka Farmakologického ústavu LF MU v Brně poznatky základní i klinické farmakologie předává našim studentům, a to v pregraduální i postgraduální výuce.

Předložená habilitační práce dokazuje vysokou erudici autorky v rámci její výzkumné práce, týkající se jednotlivých etap „životního cyklu léčiva“, tedy od jeho vývoje s výzkumnými implikacemi v oblasti farmakogenetiky, její dlouhodobé činnosti v oblasti metodologie a specifik klinických hodnocení až k činnostem v oblasti farmakoekonomiky, čímž jednoznačně splňuje požadavky kladené na činnost docenta. Proto doporučuji, aby práce Doc. MUDr. Reginy Demlové, Ph.D. byla přijata komisí k obhajobě a po následné úspěšné obhajobě jí byl udělen titul docenta v oboru Lékařské farmakologie.

Dotazy oponenta k obhajobě habilitační práce

1. Které směry vývoje nových protinádorových léčiv v oblasti solidních nádorů považuje autorka za nejperspektivnější z hlediska možnosti současného ovlivnění různých mechanismů v patogenezi nádorového procesu.

2. Jsou již dnes využívány inovativní designy klinických studií v onkologii, které by vedly k personalizovanějšímu přístupu hodnocení efektivity nového léčiva u konkrétního pacienta?

Závěr

Habilitační práce **Doc. MUDr. Reginy Demlové, Ph.D.** s názvem *Koncepty lékařské farmakologie v éře personalizované medicíny a jejich implikace při výuce farmakologie v 21. století* **splňuje** požadavky standardně kladené na habilitační práce v oboru **Lékařská farmakologie**.

V Brně dne 27.11.2017

.....

podpis