



ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА»

Круглый стол
«Особенности проведения клинических исследований в России»

15 сентября 2016 г.

Статистические аспекты исследований биоэквивалентности

ДРАНИЦЫНА МАРГАРИТА АЛЕКСАНДРОВНА
ПРИГЛАШЕННЫЙ ДОКЛАДЧИК

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ
«Об обращении лекарственных средств»

The Code of Federal Regulations, 21CFR 320.1

The Code of Federal Regulations, 21CFR 320.25-27

Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (FDA 2001)

L.X. Yu and B.V. Li (eds.), (2014) FDA Bioequivalence Standards, AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences. Series 13, Springer, New York

Hauschke, Dieter. Bioequivalence studies in drug development : methods and applications / Dieter Hauschke, Volker Steinijans, Iris Pigeot. p. ; cm. John Wiley & Sons Ltd. 2007

Shein-Chung Chow, Jen-pei Liu. Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, 3d Ed. Taylor & Francis Group, LLC. 2009

Westlake WJ (1988) Bioavailability and bioequivalence of pharmaceutical formulations. In: Peace KE (ed) Biopharmaceutical statistics for drug development. Marcel Dekker, New York, pp 329–352

Определения и обоснования

Биоэквивалентность

- отсутствие значимых различий по скорости и степени, с которыми активный ингредиент или активное начало фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становится доступным в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном
- используемые статистические подходы должны быть достаточно чувствительны для обнаружения различий в скорости и степени абсорбции, которые не могут быть объяснены

Оценка биоэквивалентности основывается на некоей функции результатов измерений, доверительном интервале для этой функции и предопределенных границах признания биоэквивалентности (критерий признания биоэквивалентности)

Определения и обоснования

Необходимо оценить скорость и степень абсорбции

№ доб-ца	Время, ч										
	0,00	0,25	0,50	0,75	1,00	1,25	1,50	2,00	4,00	6,00	8,00
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	0,00	2,69	1,35	4,56	4,91	5,52	2,53	4,50	2,79	1,57	1,15
2	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,94	1,56	1,11	1,07	0,00	0,00
3	0,00	1,21	3,34	2,41	2,01	1,55	1,34	1,01	0,00	0,00	0,00
4	0,00	0,00	0,00	1,99	2,31	1,88	1,68	1,35	0,00	0,00	0,00
5	0,00	3,18	5,36	6,17	7,11	6,53	7,01	6,53	3,11	0,65	0,00
6	0,00	2,42	4,13	5,02	6,87	5,05	5,59	3,39	2,04	0,00	0,00
7	0,00	0,00	4,03	5,30	6,34	6,01	5,43	3,01	1,98	1,04	0,00

• для каждого добровольца

$$C_{max_i} = \max_{t_i} C_{t_i}$$

$$AUC_i = \sum_i \frac{(C_{t_i} + C_{t_{i-1}}) * (t_i - t_{i-1})}{2}$$



для T/R совокупностей

$$C_{max}(T/R) = \overline{C_{max_i}}(T/R)$$

$$AUC(T/R) = \overline{AUC_i}(T/R)$$

Определения и обоснования

Необходимо доказать отсутствие значимых различий

- отношение оцениваемых величин для T и R препаратов

$$0,8 = A \leq \frac{\overline{C_{max_i}(T)}}{\overline{C_{max_i}(R)}} \leq B = 1,25$$

- требуется гарантия попадания в заранее установленные границы признания биоэквивалентности
 - подход с построением доверительных интервалов

логарифмическое преобразование

- разность оцениваемых величин для T и R препаратов

$$-0,223 \approx \ln 0,8 \leq \ln \overline{C_{max_i}(T)} - \ln \overline{C_{max_i}(R)} \leq \ln 1,25 \approx 0,223$$

доверительный интервал для функции измерений

Определения и обоснования

Критерий признания биоэквивалентности (в среднем)

- **Правило 80/125:** биоэквивалентность констатируется, если с определенной степенью уверенности можно утверждать, что средние значения показателей биодоступности исследуемого препарата находятся интервале (80%, 125%) относительно соответствующих параметров референтного препарата.
- Гипотезы:

$$H_0: \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 0,80 \text{ или } \frac{\mu_T}{\mu_R} \geq 1,25 \quad \text{функция измерений}$$

$$H_1: 0,80 \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 1,25$$

логарифмическое преобразование

$$H_0: \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \leq \ln 0,80 \text{ или } \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \geq \ln 1,25$$

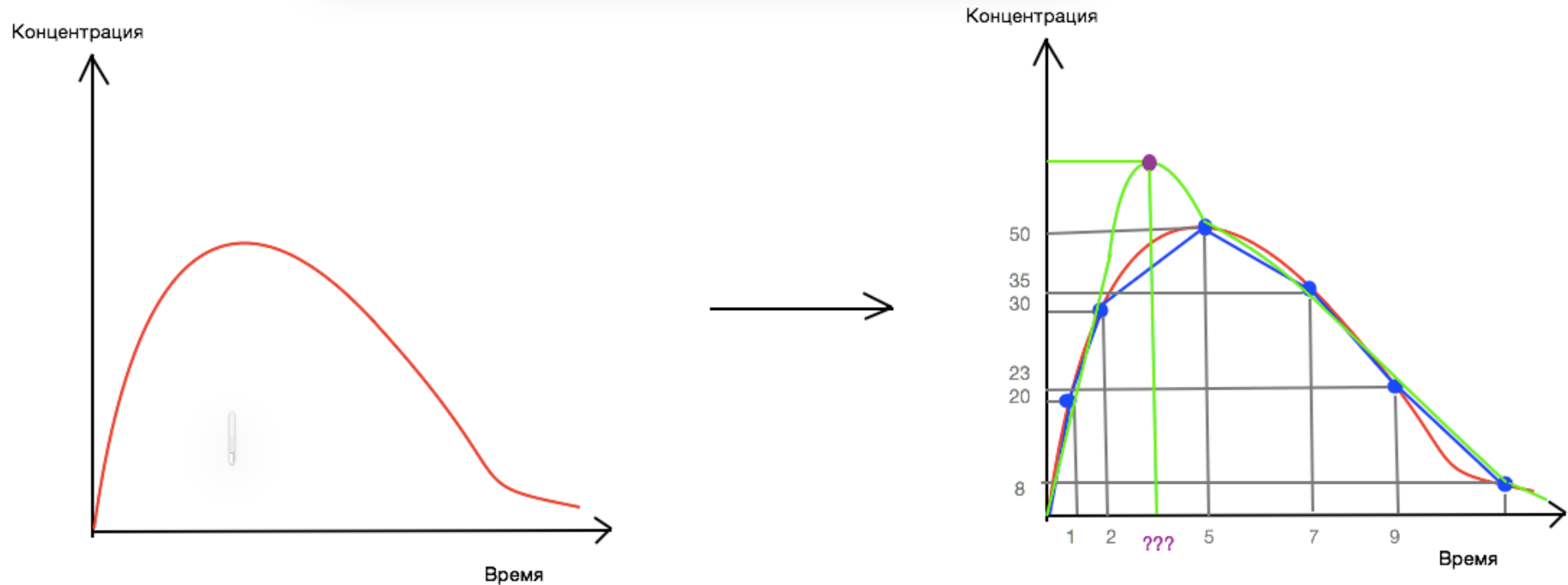
$$H_1: \ln 0,80 \leq \mu_{\ln T} - \mu_{\ln R} \leq \ln 1,25$$

- Критерий не симметричен относительно 1 на исходной шкале, однако симметричен относительно 0 после логарифмического преобразования.

Определения и обоснования

Площадь под кривой «концентрация-время»

$$\bullet AUC_i = \sum_i \frac{(C_{t_i} + C_{t_{i-1}}) * (t_i - t_{i-1})}{2}$$



Определения и обоснования

Площадь под кривой «концентрация-время»

- максимально полная оценка экспозиции
- предпочтение немодельным методам

$$AUC_{0-inf} \cong AUC_{0-t} + AUC_{t-inf}$$

AUC_{0-inf} ← фактические данные + экстраполированная фракция

допустимо

≥ 80%

< 20%

При достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_t > 80\% AUC_{\infty}$ для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения AUC_t , а при условии, что $AUC_t < 80\% AUC_{\infty}$ – значение AUC_{∞} .

Дизайн исследований

В Своде федеральных регламентов США, 21 CFR 320.25, указано, что ключевые аспекты дизайна *in vivo* исследований биоэквивалентности определяются:

- научной целесообразностью,
- природой препарата сравнения и исследуемой дозировкой,
- доступностью аналитических методик,
- соотношением польза-риск в части исследований на человеке.

В Своде федеральных регламентов, 21 CFR 320.26-27, указано, что исследования биоэквивалентности с однократным или многократным введением следует планировать перекрестными, если с учетом надежных научных обоснований параллельный или другой дизайн не является более подходящим.

Дизайн исследований

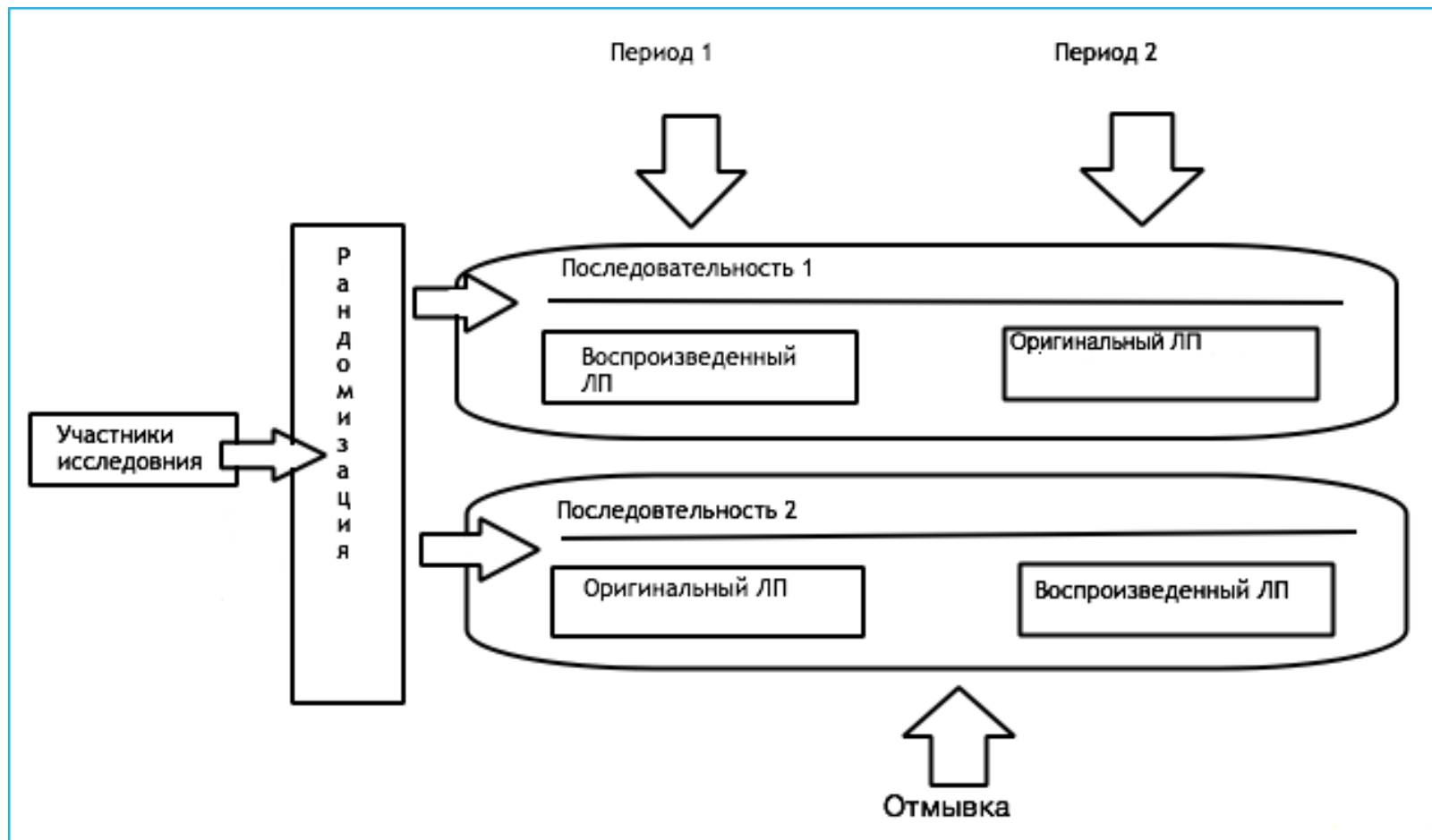
Стандартный дизайн *in vivo* исследований биоэквивалентности подразумевает последовательное разнесенное во времени однократное или многократное введение исследуемого и препарата сравнения здоровым добровольцам со случайным распределением участников в две возможные последовательности назначения препаратов.



Нерепликативный перекрестный дизайн

- Рандомизированный блочный дизайн
- Период отмывки
- Внутри-субъектные сравнения исследуемого с препаратом сравнения
- Биоэквивалентность в среднем и популяционная биоэквивалентность

Дизайн исследований



Оценка объема выборки

- На основании нескольких доступных источников

Препарат, содержащий	Ссылка	ФК параметр	CVintra	N	Мощность
Тенофовир	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413748	Cmax	12,42%	10	87,96%
Тенофовир	http://apps.who.int/prequal/whopar/whoparproducts/HA410Part6v1.pdf	Cmax	18,51%	18	84,72%
Тенофовир	http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/web-siteresources/con297553.pdf	Cmax	19,49%	18	81,10%
Тенофовир	http://www.omicsonline.org/single-dose-bioequivalence-of-a-new-fixed-dose-combination-tablet-containing-tenofovir-disoproxil-fumarate-and-lamivudine-jbb.1000093.pdf	Cmax	22,46%	24	82,40%
Тенофовир	http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000419/WC500136224.pdf	Cmax	23,39%	26	82,63%
Тенофовир	J Acquir Immune Defic Syndr Volume 56, Number 5, April 15, 2011	Cmax	31,73%	44	81,27%

Оценка объема выборки

- На основании внутрисубъектной (внутрииндивидуальной) вариабельности

Параметр	Mean	C. I.
$f: AUC_{0-t, \text{тест}} / AUC_{0-t, \text{референс}}$	108,6 ± 21,7	102,6 – 110,4
$f': C_{\text{max, тест}} / C_{\text{max, референс}}$	106,1 ± 22,2	100,2 – 107,7
$f'': (C_{\text{max}} / AUC_{0-t})_{\text{тест}} / (C_{\text{max}} / AUC_{0-t})_{\text{референс}}$	99,0 ± 17,1	94,7 – 100,6

- $CV_{\text{intra}}(AUC_{0-t}) = 6,3\%$
- $CV(AUC_{0-t}) = 19,98\%$

Коэффициент внутрисубъективной вариабельности фармакокинетических параметров для ... в данном исследовании составил менее 20 %.

- Исключение: исследования с параллельным дизайном

Дизайн исследований

Необоснованное расширение границ признания БЭ

Расширение границ признания биоэквивалентности возможно на основании внутрисубъектной вариабельности **референтного препарата**, оцененной в ходе настоящего исследования



Недопустим в исследовании с двумя последовательностями в двух периодах

- Возможен в рамках исследований с репликативными дизайнами
- Необходимо предусмотреть в протоколе

Анализ результатов

Биоэквивалентность в среднем не подразумевает сравнение дисперсий анализируемых параметров исследуемого и референтного препаратов.

- $H_0: \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 0,80$ или $\frac{\mu_T}{\mu_R} \geq 1,25$
- $H_1: 0,80 \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq 1,25$

Подход	Изучаемая характеристика	
	Среднее	Дисперсия
Биоэквивалентность в среднем	+	—
Популяционная биоэквивалентность	+	+
Индивидуальная биоэквивалентность	+	+
	для каждого участника	для каждого участника

Логарифмическое преобразование данных

- Клинические предпосылки

- Логарифмическое преобразование данных позволяет использовать для установления биоэквивалентности отношение анализируемых параметров вместо их разности.

- Фармакокинетические предпосылки

- Логарифмическое преобразование данных позволяет в фундаментальном фармакокинетическом равенстве рассматривать параметр clearance ($V \cdot K_e$) в аддитивной форме:

$$AUC = \frac{f \cdot dose}{clearance} = \frac{f \cdot dose}{V \cdot K_e}, \longrightarrow \ln AUC = \ln f + \ln dose - \ln clearance = \ln f + \ln dose - \ln V - \ln K_e.$$

- Ограниченность размера выборок

- Анализ логарифмически преобразованных данных обычно выполняется с использованием параметрических подходов.

Анализ результатов

Несоответствие плана анализа в протоколе и отчете

Вывод о биоэквивалентности сравниваемых препаратов будет сделан с использованием подхода, основанного на оценке параметрических, двусторонних 90%-ных доверительных интервалов для отношений средних геометрических фармакокинетических параметров AUC_{0-t} , C_{max} и C_{max}/AUC_{0-t} для исследуемого препарата и препарата сравнения. Препараты будут признаны биоэквивалентными, если границы оцененного доверительного интервала для C_{max} , C_{max}/AUC_{0-t} и AUC_{0-t} (или $AUC_{0-\infty}$) будут целиком находиться в пределах 80–125% [5].

Признание биоэквивалентности в отчете

Фармакокинетический параметр	Критерии биоэквивалентности	
AUC_{0-t}	80,00 – 125,00%	Выполнен
C_{max}	75,00 – 133,00%	Выполнен
C_{max}/AUC_{0-t}	75,00 – 133,00%	Выполнен

Анализ результатов

Несоответствие плана анализа в протоколе и отчете

AUC_{0-t} – суммарная площадь под кривой концентрации препарата от момента его попадания в организм до t-часа. Площадь рассчитывается с помощью метода трапеций по следующей формуле:

$$AUC_{0-t} = \sum_{p=1}^t \frac{(C_p + C_{p-1}) * (t_p - t_{p-1})}{2}$$

Наиболее часто используется смешанный подход

- Линейные трапеции на восходящей части кривой «концентрация-время»
- Лог-преобразованные – на нисходящей части кривой «концентрация-время»

Project Settings	
Methods	Setting
run demo?	yes
study design?	2x2x2 crossover
dosing type	single-dose
λz estimate	adj. R sq. (ARS)
trapezoidal AUC	linear-up/log-down
BE criterion (LL, %)	80

Анализ результатов

Представление результатов исследования

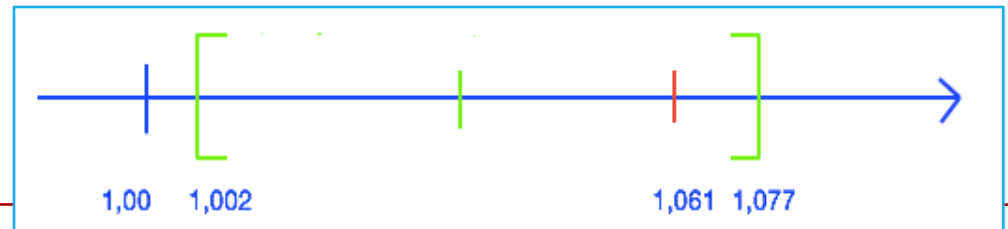
• ДИ_{ln} =

$$\left[Y_{lnT} - Y_{lnR} - t(\alpha; n) \overline{\sigma}_w \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}; Y_{lnT} - Y_{lnR} + t(\alpha; n) \overline{\sigma}_w \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)} \right]$$

• ДИ =

$$\left[\frac{Y_T}{Y_R} \times \exp^{-t(\alpha; n) \overline{\sigma}_w \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}; \frac{Y_T}{Y_R} \times \exp^{t(\alpha; n) \overline{\sigma}_w \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \right]$$

Параметр	Mean	C. I.
$f: AUC_{0-t, \text{тест}} / AUC_{0-t, \text{референс}}$	108,6 ± 21,7	102,6 – 110,4
$f': C_{\text{max}, \text{тест}} / C_{\text{max}, \text{референс}}$	106,1 ± 22,2	100,2 – 107,7
$f'': (C_{\text{max}} / AUC_{0-t})_{\text{тест}} / (C_{\text{max}} / AUC_{0-t})_{\text{референс}}$	99,0 ± 17,1	94,7 – 100,6



Фактор «Подгруппа» («Когорта»)

```
Mod1 = lm(lnCmax ~ grp)
Analysis of Variance Table

Response: lnCmax
      Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
grp      3  0.069  0.0231    0.76  0.52
Residuals 56  1.692  0.0302
```

- Необходимо изучение в составе общего плана дисперсионного анализа
- Случайное распределение участников в подгруппы (рандомизация)

Таким образом,

Критические точки при планировании исследования:

- Выбор подходящего дизайна исследования,
- Ответственный подход к планированию статистического анализа

Критические точки при статистической обработке:

- Соответствие плана анализу
- Адекватная интерпретация полученных результатов