



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
**«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО
ПРИМЕНЕНИЯ»**
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Аспекты биостатистики клинических исследований биоэквивалентности

Ромодановский Д.П., главный
эксперт УЭЛС №2 ЦЭК ГЛС

Санкт-Петербург, 1 июня 2017 г.



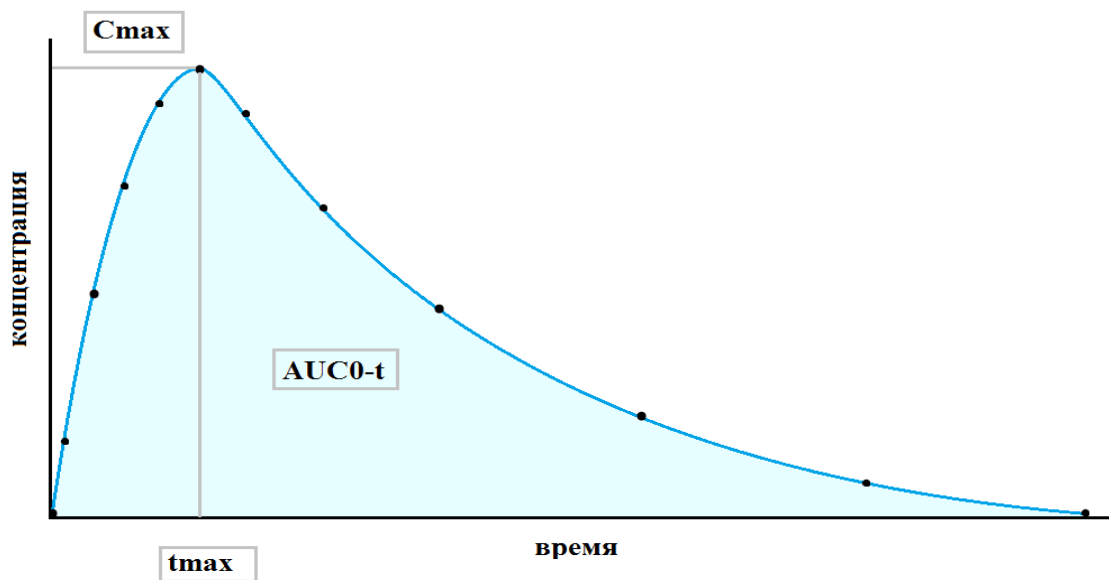
Определение

«Исследование биоэквивалентности - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата» (пункт 45, статья 4, Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» РФ).



Основные фармакокинетические параметры

- максимальная концентрация C_{\max} ,
- время достижения максимальной концентрации T_{\max} ,
- площадь под фармакокинетической кривой в координатах «концентрация-время» AUC_{0-t} .





Статистические подходы к оценке биоэквивалентности

-Биоэквивалентность в среднем – оценка популяционных средних параметров C_{max} и AUC.

-Популяционная биоэквивалентность – оценка популяционных средних и популяционной вариабельности параметров C_{max} и AUC.

-Индивидуальная биоэквивалентность – оценка средних и вариабельности параметров C_{max} и AUC у большинства субъектов.

-Биоэквивалентность в среднем с масштабированием для высоковариабельных лекарств и препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

В РФ, ЕАЭС – основной подход – БЭ в среднем*.



Статистическая гипотеза в КИ и БЭ

В стандартных сравнительных клинических исследованиях предполагают **отсутствие различий** между препаратами:

Нулевая гипотеза (H_0):

Различий между группами НЕ СУЩЕСТВУЕТ

Альтернативная гипотеза (H_1):

Различия между группами СУЩЕСТВУЮТ

Статистическая цель исследования биоэквивалентности – **выявление различий** между двумя лекарственными препаратами.

Нулевая гипотеза (H_0):

Различия между группами СУЩЕСТВУЮТ

Альтернативная гипотеза (H_1):

Различий между группами НЕ СУЩЕСТВУЕТ



Статистическая гипотеза при оценке биоэквивалентности в среднем

H_0 разбивается на два односторонних теста:
 $\mu_T/\mu_R < Q_1$ или $\mu_T/\mu_R > Q_2$.

H_1 принимает вид: $Q_1 \leq \mu_T/\mu_R \leq Q_2$

μ_T и μ_R – генеральные средние показателя для тестируемого препарата и препарата сравнения соответственно.

Q_1 и Q_2 – нижняя и верхняя границы биоэквивалентности (ϵ_L и ϵ_U ; Δ_1 и Δ_2).



Применение двух односторонних тестов.

$$\left| \begin{array}{l} H_0 : \mu_T - \mu_R > \Delta_2 \\ H_1 : \mu_T - \mu_R \leq \Delta_2 \end{array} \right|$$

Второй односторонний тест

Отклонение H_0 если

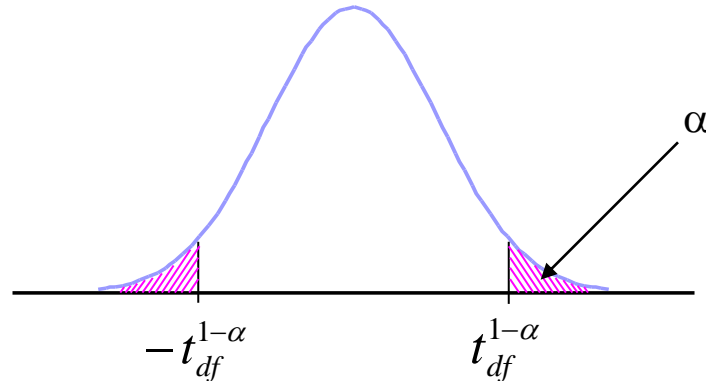
$$\frac{\Delta_2 - (\bar{X}_T - \bar{X}_R)}{\sqrt{A \hat{\sigma}^2 \left(\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R} \right)}} \geq t_{df}^{1-\alpha}$$

$A = 1$ для параллельного
0,5 для 2x2 перекреста

α - риск потребителя (ошибочное признание биоэквивалентности)

df степень свободы, $\hat{\sigma}$ коэффициент вариации

\bar{X}_R и \bar{X}_T оценки μ_R и μ_T , соответственно в виде LSM





Метод доверительных интервалов.

Строится $(1-2\alpha)$ 90% доверительный интервал для $\mu_T - \mu_R$ (90% доверительный интервал $\alpha = 5\%$ - риск потребителя)

$$\left[\bar{X}_T - \bar{X}_R - t_{df}^{1-\alpha} \sqrt{A \hat{\sigma}^2 \left(\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R} \right)}; \bar{X}_T - \bar{X}_R + t_{df}^{1-\alpha} \sqrt{A \hat{\sigma}^2 \left(\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R} \right)} \right]$$

A = 1 для параллельного
0.5 для 2x2 перекреста

Заключение о небioэквивалентности (с риском ошибки, равным β (20%) - риск производителя) – если интервалы не входят в допустимый диапазон $[\Delta_1 ; \Delta_2]$



«Запрограммированные» ошибки тестов для выявления различий

Сравнительные КИ

- Ошибка первого рода (α):
 - НАЙТИ различия там где их НЕТ
 - (РИСК ПОТРЕБИТЕЛЯ)
- Ошибка второго рода (β):
 - НЕ НАЙТИ различий там где они ЕСТЬ
 - (РИСК ПРОИЗВОДИТЕЛЯ)

Исследования БЭ

- Ошибка первого рода (α):
 - НЕ НАЙТИ различий там где они ЕСТЬ
 - (РИСК ПОТРЕБИТЕЛЯ)
- Ошибка второго рода (β):
 - НАЙТИ различия там где их НЕТ
 - (РИСК ПРОИЗВОДИТЕЛЯ)



«Запрограммированные» ошибки тестов для выявления различий

Различия	Результат	
+	- (ложноотрицательный)	Ошибка первого рода (α), Риск потребителя
-	+ (ложноположительный)	Ошибка второго рода (β), Риск производителя



Выход на рынок НЕ биоэквивалентного препарата



НЕ выход на рынок биоэквивалентного препарата

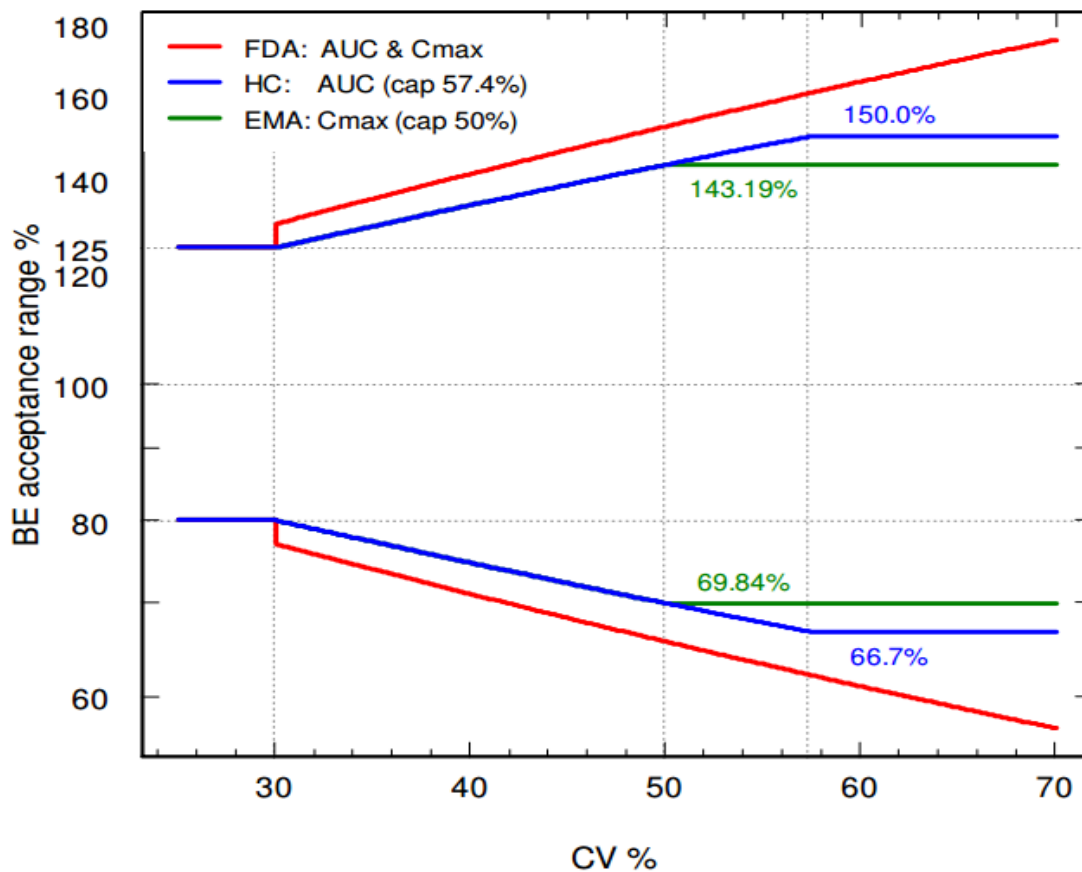


Допустимые границы для признания биоэквивалентности (Q_1, Q_2)

- в большинстве случаев составляют 80,00%–125,00%, ($\ln 0,8 = -\ln 1,25 \approx -0,22314$).
- для препаратов с узким терапевтическим диапазоном 90,00 – 111,11%*.
- для высоковариабельных лекарств границы для Стах могут масштабироваться до 69,84–143,19%*.



Масштабирование границ БЭ



Helmut Schütz, BE Workshop, Moscow, 6 October 2016



Мощность исследования (1- β)

- Риск производителя или ошибка второго рода (β) не более 20%
- Мощность (P) не менее 80%*.
- Каждое пятое исследование ($1/0,2=5$) может быть провалено по чистой случайности.
- Увеличение предполагаемой мощности считается не этичным, т.к. потребуются значительно больший объем выборки; а также приведет к удорожанию самого исследования.



Предполагаемая точечная оценка (point estimation, PE)

PE - отношение значений рассматриваемого фармакокинетического параметра (μ_T/μ_R), или соответствующая величина отклонения тестируемого препарата от референтного (Δ).

PE предполагают равной 95% или 90% ($\Delta=0,05$ или $\Delta=0,1$).

$$PE = \mu_T / \mu_R$$

$$PE = \sqrt{CI_{lo} * CI_{hi}}$$



Внутрииндивидуальная вариабельность (CV)

CV_{intra} это оценка получаемая на основе среднего квадрата «ошибки» ($MSE = \sigma_W^2$), определяемого при дисперсионном анализе ANOVA логарифмически преобразованных данных, полученных в исследовании биоэквивалентности.

$$CV_{intra}(\%) = 100\sqrt{e^{MSE} - 1}$$

CV_{intra} может быть получена:

- в пилотных исследованиях;
- после первой фазы исследования БЭ с адаптивным (двухфазным) дизайном.

Ориентировочное значение CV_{intra} может быть определено по данным литературы*

В исследованиях с параллельным дизайном значение CV_{intra} получить не возможно. Возможен расчет общей вариабельности CV_{total}



Расчет CVintra при известных ДИ и численности субъектов

$$PE = \sqrt{CI_{lo} * CI_{hi}}$$

$$\Delta CI = \ln CI_{lo} - \ln PE$$

Или

$$\Delta CI = \ln PE - \ln CI_{hi}$$

$$MSE = 2 \left(\frac{\Delta CI}{\sqrt{\left(\frac{1}{n1} + \frac{1}{n2}\right) \cdot t_{1-2 \cdot \alpha, n1+n2-2}}} \right)^2$$

$$CVintra(\%) = 100 \sqrt{e^{MSE} - 1}$$



Рекомендации по расчету объема выборки в исследованиях с двухэтапным перекрестным дизайном

- 1). PE = 95% или 90% ($\Delta=0,05$ или $\Delta=0,1$). Никогда не предполагайте, что отношение средних (GMR) равно единице (100%).
- 2). Мощность исследования должна быть не менее 80%
- 3). Ошибка первого рода должна быть 5%.
- 4). Границы БЭ 0,8-1,25 (80,00%-125,00%)
- 5). Значение CV_{intra} определяет выборку. При использовании литературных данных необходимо обращать внимание на дозировку, лекарственную форму, прием пищи и другие особенности исследований*. При наличии данных нескольких исследований можно проводить мета-анализ (пулирование).
- 6). Необходимо проводить оценку CV_{intra} и для AUC и для $Stax$, а затем выбирать наибольшее значение.



Статистический анализ

1. Определение S_{max} T и R;
2. Определение AUC_{0-t} T и R;
3. Логарифмирование значений S_{max} и AUC_{0-t} ;
4. Дисперсионный анализ (ANOVA);
5. ДИ (в лог шкале) для разности средних $\mu_T - \mu_R$;
6. Обратное (экспоненциальное) преобразование, для получения ДИ для отношения средних μ_T / μ_R .
7. Расчет CV_{intra} или CV_{total} , расчет отношения геометрических средних μ_T / μ_R (точечная оценка).
8. Расчет мощности исследования (имеет значение в случае адаптивного дизайна).

Для расчетов рекомендуется использовать специализированные программные продукты (например, Statistica, WinNonlin, SAS, пакет стат. программ R).



Особенности оценки AUC_{0-t}

Параметр AUC_{0-t} неоднозначен.

Способы расчета:

Метод простых трапеций,

Логарифмических трапеций,

Комбинация методов (до достижения максимальной концентрации метод простых трапеций, после – логарифмических).

Различия в определении:

AUC_{all} - «площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до момента времени отбора последней пробы»;

AUC_{last} - «площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до момента времени отбора последней пробы, при котором концентрация равна или выше нижнего предела количественного определения».

$AUC_{all} = AUC_{last}$ если в последней временной точке отбора проб концентрация действующего вещества выше НПКО, в противном случае значение AUC_{all} выше AUC_{last} на величину, равную площади треугольника в терминальной части кривой.



Особенности оценки AUC_{0-t}

Параметр AUC_{0-t} неоднозначен.

Способы расчета:

Метод простых трапеций,

Логарифмических трапеций,

Комбинация методов (до достижения максимальной концентрации метод простых трапеций, после – логарифмических).

Различия в определении:

AUC_{all} - «площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до момента времени отбора последней пробы»;

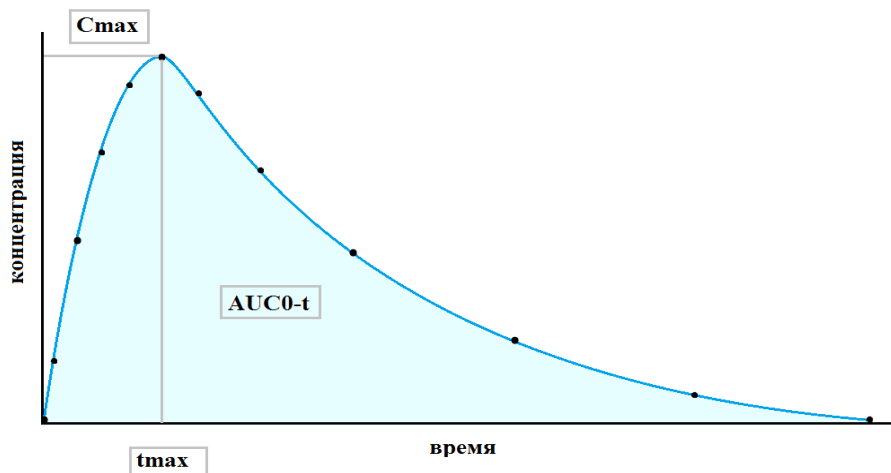
AUC_{last} - «площадь под кривой «концентрация-время» от нуля до момента времени отбора последней пробы, при котором концентрация равна или выше нижнего предела количественного определения».

$AUC_{all} = AUC_{last}$ если в последней временной точке отбора проб концентрация действующего вещества выше НПКО, в противном случае значение AUC_{all} выше AUC_{last} на величину, равную площади треугольника в терминальной части кривой.

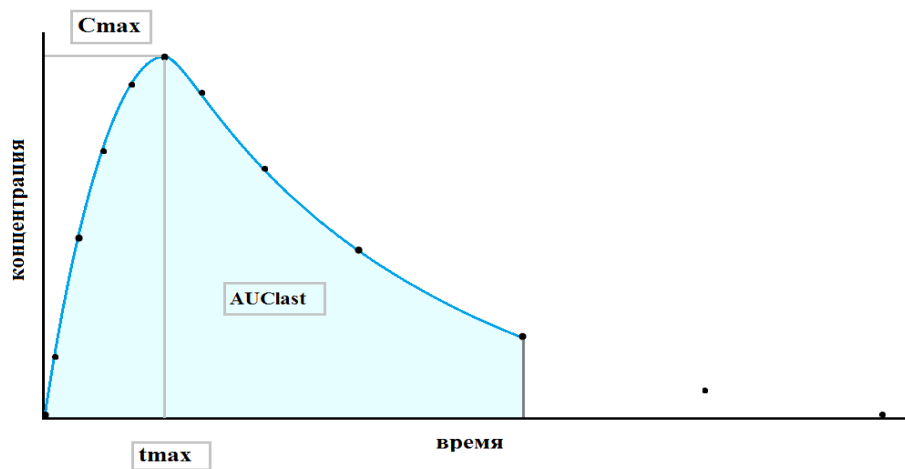


Особенности оценки AUC_{0-t}

AUCall



AUClast





Дисперсионный анализ ANOVA

Факторы вносящие вклад в вариацию данных перекрестный дизайн:

Различия между ЛП

Различия между субъектами

Последовательность приема ЛП

Периоды исследования

Факторы вносящие вклад в вариацию данных репликативный дизайн:

Различия между ЛП

Различия между субъектами

Последовательность приема ЛП

Периоды исследования

Взаимодействие субъект-препарат

Факторы вносящие вклад в вариацию данных параллельный дизайн:

Различия между ЛП

Различия между субъектами



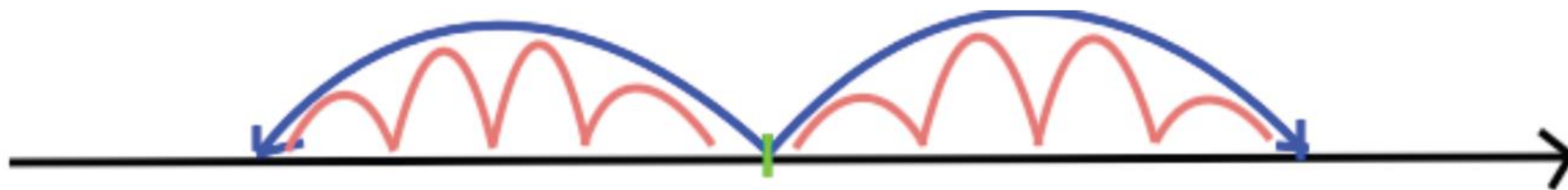
Дисперсионный анализ ANOVA

Пример анализа

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S																																																															
1	Субъект	Препарат	Последов.	Период	lnCmax	lnAUC																																																																												
2	1	1	1	1	1,873339	4,183347	<p>Одномерный критерий значимости, размеры эффектов и мощностидляlnCmax</p> <p>Сигма-ограниченная параметризация</p> <p>Декомпозиция гипотезы</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Эффект</th> <th>SS</th> <th>Степени Свободы</th> <th>MS</th> <th>F</th> <th>p</th> <th>Частичная эта-квадрат</th> <th>Нецентрированность</th> <th>Наблюд. мощность (alpha=0,05)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Св. член</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Субъект</td> <td>0,660302</td> <td>16</td> <td>0,041269</td> <td>1,933492</td> <td>0,099059</td> <td>0,659109</td> <td>30,93587</td> <td>0,711505</td> </tr> <tr> <td>Препарат</td> <td>0,002108</td> <td>1</td> <td>0,002108</td> <td>0,098773</td> <td>0,757368</td> <td>0,006135</td> <td>0,09877</td> <td>0,060088</td> </tr> <tr> <td>Последовательность</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Период</td> <td>0,012332</td> <td>1</td> <td>0,012332</td> <td>0,577788</td> <td>0,458236</td> <td>0,034853</td> <td>0,57779</td> <td>0,110375</td> </tr> <tr> <td>Ошибка</td> <td>0,341507</td> <td>16</td> <td>0,021344</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>													Эффект	SS	Степени Свободы	MS	F	p	Частичная эта-квадрат	Нецентрированность	Наблюд. мощность (alpha=0,05)	Св. член		0							Субъект	0,660302	16	0,041269	1,933492	0,099059	0,659109	30,93587	0,711505	Препарат	0,002108	1	0,002108	0,098773	0,757368	0,006135	0,09877	0,060088	Последовательность		0							Период	0,012332	1	0,012332	0,577788	0,458236	0,034853	0,57779	0,110375	Ошибка	0,341507	16	0,021344					
Эффект	SS	Степени Свободы	MS	F	p	Частичная эта-квадрат														Нецентрированность	Наблюд. мощность (alpha=0,05)																																																													
Св. член		0																																																																																
Субъект	0,660302	16	0,041269	1,933492	0,099059	0,659109														30,93587	0,711505																																																													
Препарат	0,002108	1	0,002108	0,098773	0,757368	0,006135														0,09877	0,060088																																																													
Последовательность		0																																																																																
Период	0,012332	1	0,012332	0,577788	0,458236	0,034853														0,57779	0,110375																																																													
Ошибка	0,341507	16	0,021344																																																																															
3	2	1	2	2	1,401183	3,505407																																																																												
4	3	1	2	2	1,275363	4,339576																																																																												
5	4	1	1	1	1,398717	3,42304																																																																												
6	5	1	2	2	1,504077	3,753555																																																																												
7	6	1	1	1	1,4884	3,830596																																																																												
8	7	1	2	2	1,633154	3,840044																																																																												
9	8	1	1	1	1,805005	4,094719																																																																												
10	9	1	2	2	1,558145	4,150489																																																																												
11	10	1	2	2	1,442202	3,964188																																																																												
12	11	1	1	1	1,363537	3,860782																																																																												
13	12	1	1	1	1,406097	4,290322																																																																												
14	13	1	2	2	1,313724	3,861624																																																																												
15	14	1	1	1	1,60543	4,318654																																																																												
16	15	1	2	2	1,435085	3,890237																																																																												
17	16	1	1	1	1,472472	3,881976																																																																												
18	17	1	2	2	1,766442	4,022356																																																																												
19	18	1	1	1	1,337629	4,049173																																																																												
20	1	2	1	2	1,492904	4,316187	<p>Одномерный критерий значимости, размеры эффектов и мощностидляlnAUC</p> <p>Сигма-ограниченная параметризация</p> <p>Декомпозиция гипотезы</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Эффект</th> <th>SS</th> <th>Степени Свободы</th> <th>MS</th> <th>F</th> <th>p</th> <th>Частичная эта-квадрат</th> <th>Нецентрированность</th> <th>Наблюд. мощность (alpha=0,05)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Св. член</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Субъект</td> <td>1,844406</td> <td>16</td> <td>0,115275</td> <td>5,610770</td> <td>0,000646</td> <td>0,848732</td> <td>89,77231</td> <td>0,997828</td> </tr> <tr> <td>Препарат</td> <td>0,071992</td> <td>1</td> <td>0,071992</td> <td>3,504024</td> <td>0,079616</td> <td>0,179656</td> <td>3,50402</td> <td>0,420669</td> </tr> <tr> <td>Последовательность</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Период</td> <td>0,015463</td> <td>1</td> <td>0,015463</td> <td>0,752623</td> <td>0,398472</td> <td>0,044926</td> <td>0,75262</td> <td>0,129149</td> </tr> <tr> <td>Ошибка</td> <td>0,328726</td> <td>16</td> <td>0,020545</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>													Эффект	SS	Степени Свободы	MS	F	p	Частичная эта-квадрат	Нецентрированность	Наблюд. мощность (alpha=0,05)	Св. член		0							Субъект	1,844406	16	0,115275	5,610770	0,000646	0,848732	89,77231	0,997828	Препарат	0,071992	1	0,071992	3,504024	0,079616	0,179656	3,50402	0,420669	Последовательность		0							Период	0,015463	1	0,015463	0,752623	0,398472	0,044926	0,75262	0,129149	Ошибка	0,328726	16	0,020545					
Эффект	SS	Степени Свободы	MS	F	p	Частичная эта-квадрат														Нецентрированность	Наблюд. мощность (alpha=0,05)																																																													
Св. член		0																																																																																
Субъект	1,844406	16	0,115275	5,610770	0,000646	0,848732														89,77231	0,997828																																																													
Препарат	0,071992	1	0,071992	3,504024	0,079616	0,179656														3,50402	0,420669																																																													
Последовательность		0																																																																																
Период	0,015463	1	0,015463	0,752623	0,398472	0,044926														0,75262	0,129149																																																													
Ошибка	0,328726	16	0,020545																																																																															
21	2	2	2	1	1,619388	3,811705																																																																												
22	3	2	2	1	1,214913	4,395837																																																																												
23	4	2	1	2	1,805005	3,826465																																																																												
24	5	2	2	1	1,134623	3,441859																																																																												
25	6	2	1	2	1,756132	4,326117																																																																												
26	7	2	2	1	1,52388	3,788951																																																																												
27	8	2	1	2	1,722767	4,11688																																																																												
28	9	2	2	1	1,680828	4,252025																																																																												
29	10	2	2	1	1,481605	4,102189																																																																												
30	11	2	1	2	1,415853	3,922369																																																																												
31	12	2	1	2	1,536867	4,28926																																																																												
32	13	2	2	1	1,470176	4,143055																																																																												
33	14	2	1	2	1,472472	4,31348																																																																												
34	15	2	2	1	1,305626	3,644405																																																																												
35	16	2	1	2	1,61343	3,984762																																																																												
36	17	2	2	1	1,702928	4,179337																																																																												
37	18	2	1	2	1,406097	4,015076																																																																												



Построение 90% ДИ



$$\left[\underline{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - t_{1-\alpha, n_1+n_2-2} \hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}, \underline{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R + t_{1-\alpha, n_1+n_2-2} \hat{\sigma}_W \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}} \right]$$

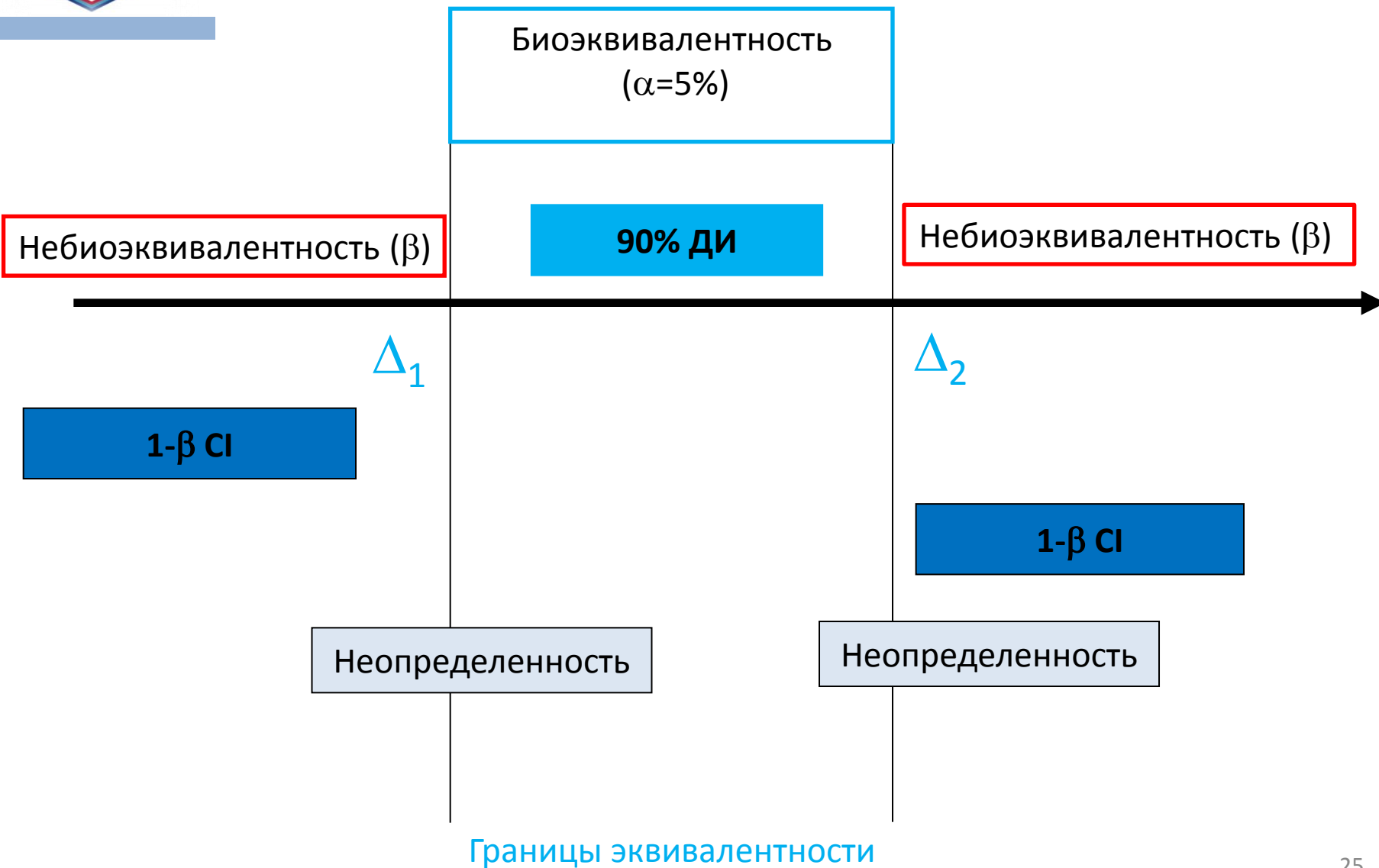
Построение $(1-2\alpha) \times 100\%$ ДИ на уровне значимости $\alpha=0,05$ для величины $(\mu_T - \mu_R)$ (процедура равнозначна применению 2-х односторонних тестов).

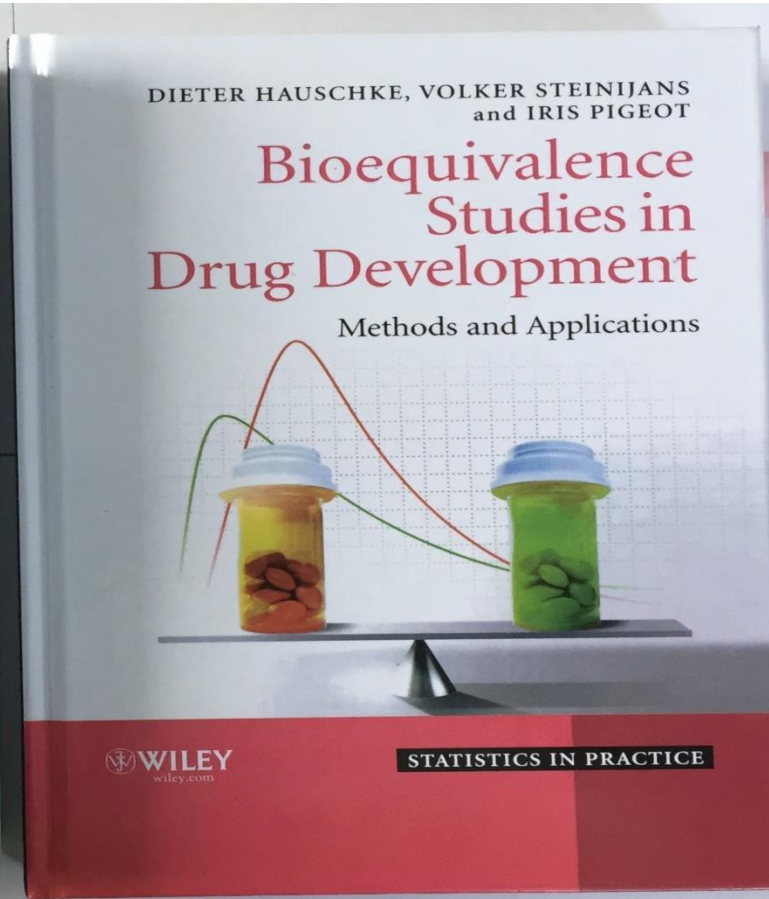
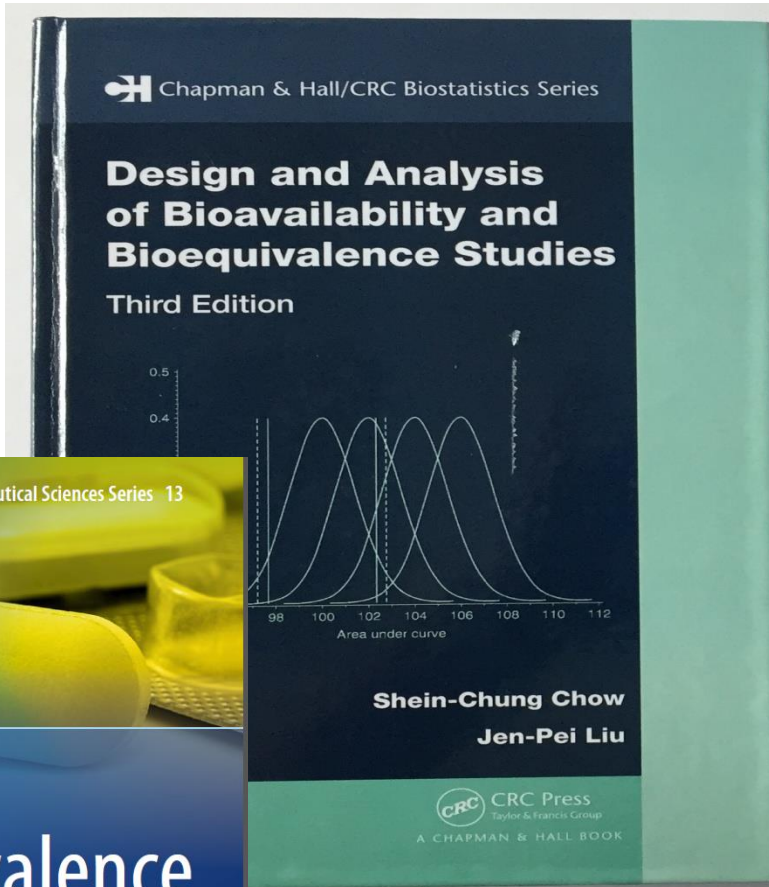
Биоэквивалентность признается при условии что полученный ДИ полностью укладывается в установленных границах $\ln 0,8 = -\ln 1,25 \approx -0,22314$.

Обратное экспоненцирование позволяет получить 90% ДИ (80,00%-125,00%).




Биоэквивалентность/ Небиоэквивалентность





FDA Bioequivalence Standards

aapress 



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ