



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения



PerLek

# Адаптивный дизайн в клинических исследованиях биоэквивалентности. Ошибочное использование

Ерёменко Наталья Николаевна,  
Главный эксперт.  
16-18 ноября 2022г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации



## Руководство FDA, 2019

<https://www.fda.gov/media/78495/download>

## Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics Guidance for Industry

U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)  
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

November 2019  
Biostatistics



## Руководство ЕМА, 2010

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)



European Medicines Agency

London, 20 January 2010

Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

15/27

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2010
REV. 1 ADOPTION BY CHMP	20 January 2010
REV. 1 DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2010

This guideline will replace the "Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence" CPMP/QWP/EWP/1401/98 and the related questions in the Q&A document (CHMP/EWP/40326/06). This guideline includes recommendations on BCS-based biowaivers.

### Two-stage design

It is acceptable to use a two-stage approach when attempting to demonstrate bioequivalence. An initial group of subjects can be treated and their data analysed. If bioequivalence has not been demonstrated an additional group can be recruited and the results from both groups combined in a final analysis. If this approach is adopted appropriate steps must be taken to preserve the overall type I error of the experiment and the stopping criteria should be clearly defined prior to the study. The analysis of the first stage data should be treated as an interim analysis and both analyses conducted at adjusted significance levels (with the confidence intervals accordingly using an adjusted coverage probability

which will be higher than 90%). For example, using 94.12% confidence intervals for both the analysis of stage 1 and the combined data from stage 1 and stage 2 would be acceptable, but there are many acceptable alternatives and the choice of how much alpha to spend at the interim analysis is at the company's discretion. The plan to use a two-stage approach must be pre-specified in the protocol along with the adjusted significance levels to be used for each of the analyses.

When analysing the combined data from the two stages, a term for stage should be included in the ANOVA model.



## Руководство Канады, 2018



<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.pdf>

## Guidance Document

### Conduct and Analysis of Comparative Bioavailability Studies

Date Adopted: 2012/02/08

Revised Date: 2018/06/08

Effective Date: 2018/09/01 for submissions filed on or September 1, 2018)

#### 2.3.2.2 Adaptive designs

When there is very little information on the intra-subject variance, another approach similar to the sequential design is the adaptive design where the second stage sample size is based on the estimated intra-subject variance from the first stage. Method C in Potvin et al. (D. Potvin et al. Sequential design approaches for bioequivalence studies with crossover designs Pharmaceut. Statist. 2008; 7: 245-262) is recommended.





## Руководство ЕАЭС, Решение N°85 2016 (с изменениями от 2020),

### Двухэтапный дизайн исследований биоэквивалентности

97. Исследование биоэквивалентности допускается проводить в два этапа. На первом этапе проводится исследование на начальной (первичной) группе субъектов с анализом полученных результатов. Если биоэквивалентность не подтверждается, то можно набрать дополнительную группу и объединить результаты, полученные в обеих группах для окончательного анализа. Если выбран такой подход, то нужно принять определенные меры, чтобы сохранить неизменной вероятность ошибки I рода для всего исследования, при этом статистические критерии остановки исследования необходимо четко определить до его начала. Анализ данных, полученных в ходе первого этапа, можно рассматривать как промежуточный, и оба анализа необходимо проводить по скорректированным уровням значимости. Для доверительных интервалов следует использовать скорректированную вероятность, равную не менее 90%. Например, использование 94,12%-ных доверительных интервалов для обоих анализов на первом этапе и для объединенных данных первого и второго этапов будет приемлемым, однако существует множество других вариантов, и выбор, какой уровень значимости ( $\alpha$ ) использовать для промежуточного анализа, является прерогативой спонсора. В протоколе необходимо заранее описать двухэтапный дизайн исследования наряду со скорректированным уровнем значимости.

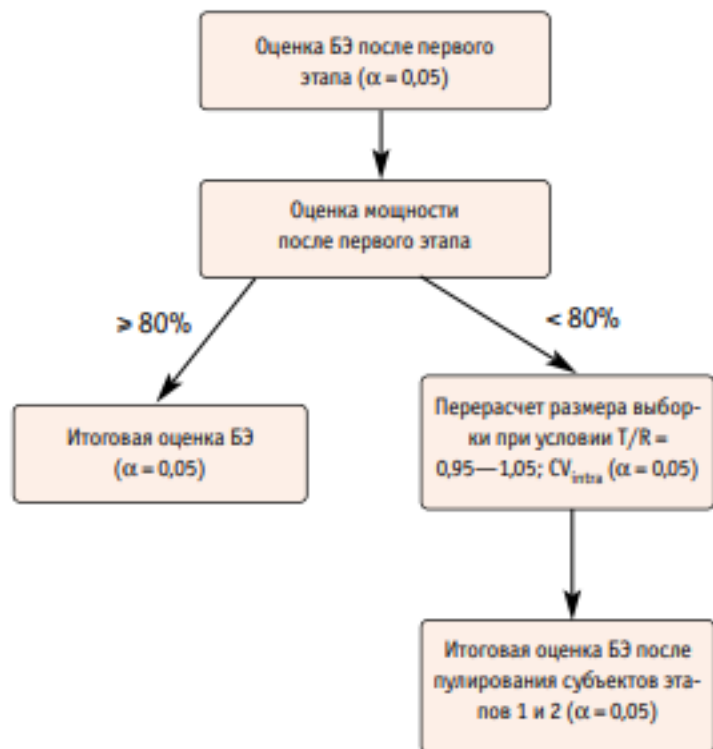
98. При анализе объединенных данных, полученных в ходе двух этапов, фактор "этап" необходимо включить в модель дисперсионного анализа.



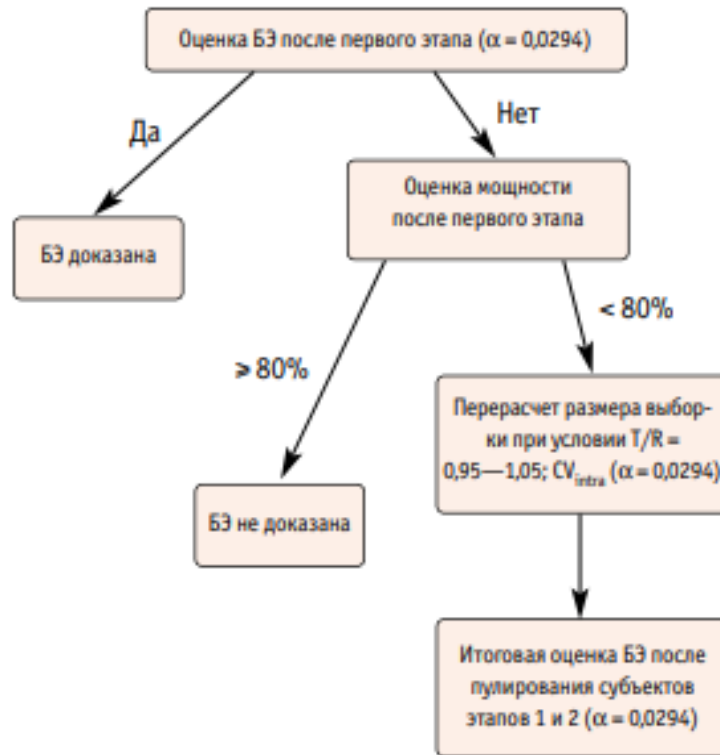
- Regulatory guidelines
  - Partly ambiguous and/or even flawed statements... 
  - 2010 European Economic Area
  - 2011 Australia (EMA GL adopted)
  - 2012 Canada
  - 2013 USA,<sup>1,2</sup> Russian Federation
  - 2015 New Zealand (Australian GL adopted)
  - 2016 Eurasian Economic Union, Gulf Cooperation Council
  - 2017 WHO, Egypt
  - 2019 Brazil (under public consultation)

1. Davit B, Braddy AC, Conner DP, Yu LX. *International Guidelines for Bioequivalence of Systemically Available Orally Administered Generic Drug Products: A Survey of Similarities and Differences*. AAPS J. 2013; 15(4): 974–90. [doi:10.1208/s12248-013-9499-x](https://doi.org/10.1208/s12248-013-9499-x).
2. Lee J, Feng K, Xu M, Gong X, Sun W, Kim J, Zhang Z, Wang M, Fang L, Zhao L. *Applications of Adaptive Designs in Generic Drug Development*. Clin Pharmacol Ther. 2021; 110(1): 32–5. [doi:10.1002/cpt.2050](https://doi.org/10.1002/cpt.2050).

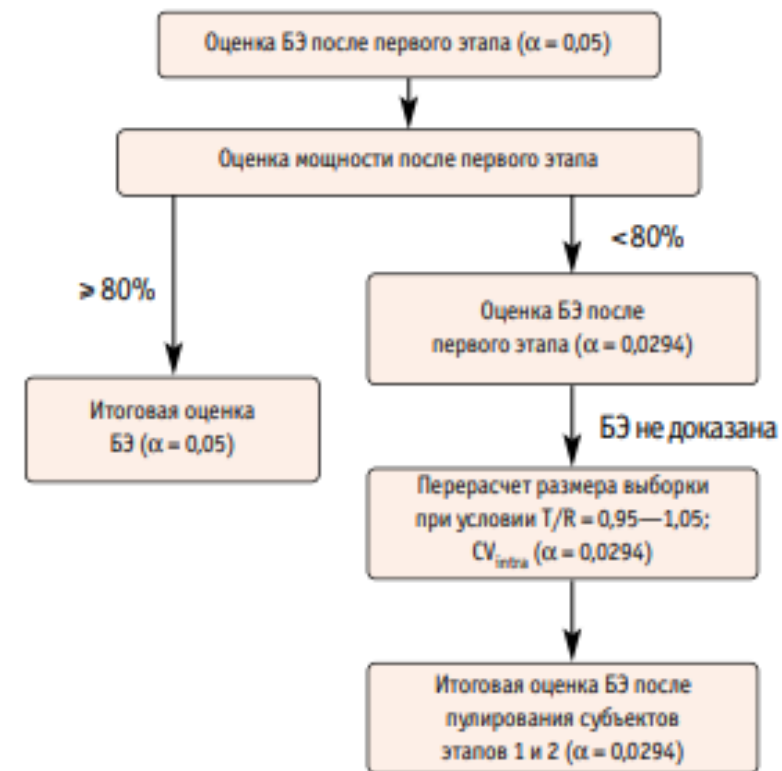
**РИСУНОК 1.** Схема дизайна исследования биоэквивалентности, «Алгоритм А» (Potvin et al.)



**РИСУНОК 2.** Схема дизайна исследования биоэквивалентности, «Алгоритм В» (Potvin et al.)



**РИСУНОК 3.** Схема дизайна исследования биоэквивалентности, «Алгоритм С» (Potvin et al.)







ГЛАВНАЯ

О ЖУРНАЛЕ

ТЕКУЩИЙ ВЫПУСК

АРХИВ



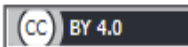
«Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» – научно-практический рецензируемый журнал. Индексируется в российских и международных реферативных и полнотекстовых базах, включен в наукометрические базы данных РИНЦ, RSCI, входит в [Перечень ВАК](#).

ISSN 1991-2919 (Print), ISSN 2619-1172 (Online)

Выходит четыре раза в год.

[Читать далее](#)

УДК 615.01  
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>



## Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов

\* Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева, Н. Н. Еременко

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2

В случае если планируется исследование биоэквивалентности малоизученного лекарственного вещества, и в литературе не описаны результаты ранее проведенных исследований биоэквивалентности, необходимо предусмотреть проведение пилотного исследования или запланировать исследование биоэквивалентности с двухэтапным дизайном (адаптивным дизайном), который приводит к необходимости множественного тестирования гипотезы биоэквивалентности (отрицания «нулевой гипотезы»), что ведет к повышению вероятности ошибки первого рода (риска потребителя). В связи с этим требуется коррекция ошибки первого рода. Для этого были разработаны различные подходы [13–14].

Наиболее часто используемыми и приемлемыми с точки зрения регулирующих органов являются подходы В, С по D. Potvine и др. (рис. 1).

Так, при подходе В необходимо оценить биоэквивалентность на 1 этапе, используя скорректированное значение ошибки 1 рода ( $\alpha = 0,0294$ ), независимо от достигнутой мощности исследования. Если биоэквивалентность подтверждена, исследование останавливается после первого этапа. Если биоэквивалентность не подтверждена, необходимо оценить мощность исследования на основе данных о внутрииндивидуальной вариабельности оцененной на этапе 1 и уровне  $\alpha = 0,0294$ . Если мощность после 1-го этапа будет более 80 %, то исследование останавливается, биоэквивалентность не подтверждена. Если мощность окажется менее 80 %, то необходимо рассчитать размер выборки на основе данных о внутрииндивидуальной вариабельности, оцененной на этапе 1 и уровне  $\alpha = 0,0294$ , и перейти ко 2-му этапу исследования. Оценить результаты исследования биоэквивалентности на этапе 2 необходимо с использованием данных обоих этапов при уровне  $\alpha = 0,0294$ . Независимо от достигнутой мощности

результаты ранее проведенных исследований биоэквивалентности, можно рекомендовать стандартный двухпериодный, перекрестный дизайн исследований в двух группах и двух последовательностях ( $2 \times 2$ ). Статистический подход к оценке биоэквивалентности — АВЕ.

Данный статический подход, с учетом регуляторных ограничений, предъявляет определенные критерии для расчета размера выборки при планировании исследования.

1. **Допустимые границы доверительного интервала для рассматриваемого фармакокинетического параметра ( $Q_1, Q_2$ ).**

Границы допустимого диапазона для отношений этих параметров в большинстве случаев составляют 80,00–125,00 %.

2. **Потребительский риск ( $\alpha$ ).**

Риск потребителя должен быть не более 5 % ( $\alpha = 0,05$ ).

3. **Мощность исследования ( $\beta$ ).** Мощность обычно устанавливается на уровне 80 %, что означает, что риск разработчика (производителя) составляет 20 %. Устанавливать значение мощности выше 90 % при оценке выборки неэтично, поскольку в этом случае требуется значительно больший объем выборки.

4. **Предполагаемая точечная оценка (point estimation, PE).** Отношения значений рассматриваемого фармакокинетического параметра, или соответствующая величина отклонения тестируемого препарата от референтного ( $\Delta$ ). Как правило, если нет дополнительной информации, точечную оценку предполагают равной 95 или 90 % ( $\Delta = 0,05$  или  $\Delta = 0,1$ ).

5. **Внутрииндивидуальная вариабельность ( $CV_{intra}$ )** рассматриваемого фармакокинетического параметра. Значение коэффициента внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) фармакокинетических параметров оценивают по данным аналогичных





**Адаптивный дизайн в исследованиях БЭ – это двухэтапный дизайн с проспективным планированием модификации размера выборки добровольцев \* на основе анализа полученных результатов вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого лекарственного вещества в данном исследовании.**

*\* Для адаптивного дизайна в БЭ единственной возможной адаптацией / модификацией является переоценка размера выборки*

## **Проведение промежуточного анализа с целью:**

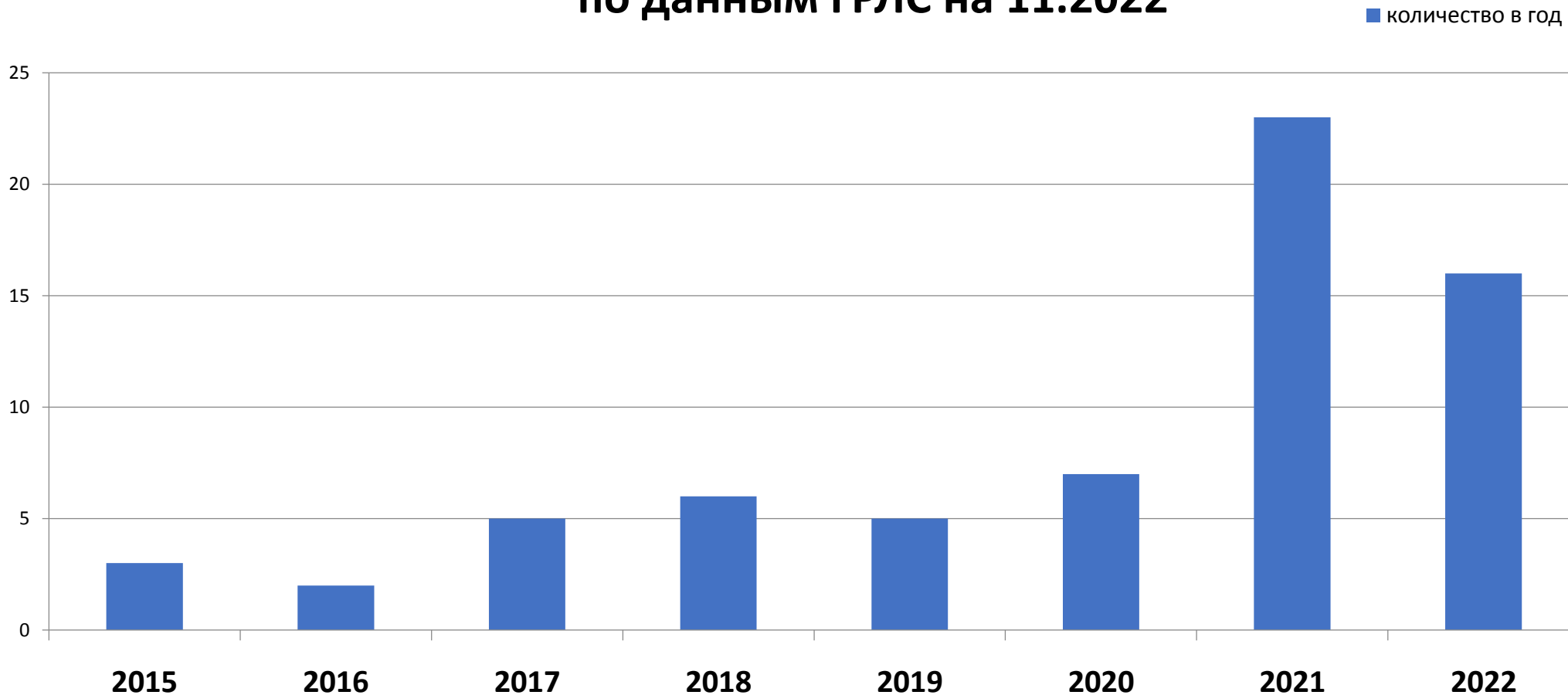
### **1. Анализа эффективности (сопоставимой биодоступности):**

- остановка исследования (БЭ доказана)
- продолжение исследования (БЭ не доказана) – необходимо!
  - ✓ Пересчитать/увеличить объем выборки
  - ✓ Оценить мощность исследования
  - ✓ Скорректировать уровень значимости ( $\alpha$ ) (множественность сравнения) (разработаны различные подходы)
  - ✓ Скорректировать ДИ (90% или 94,12%)

### **2. Анализ безопасности/бесполезности (Futility) продолжения исследования**

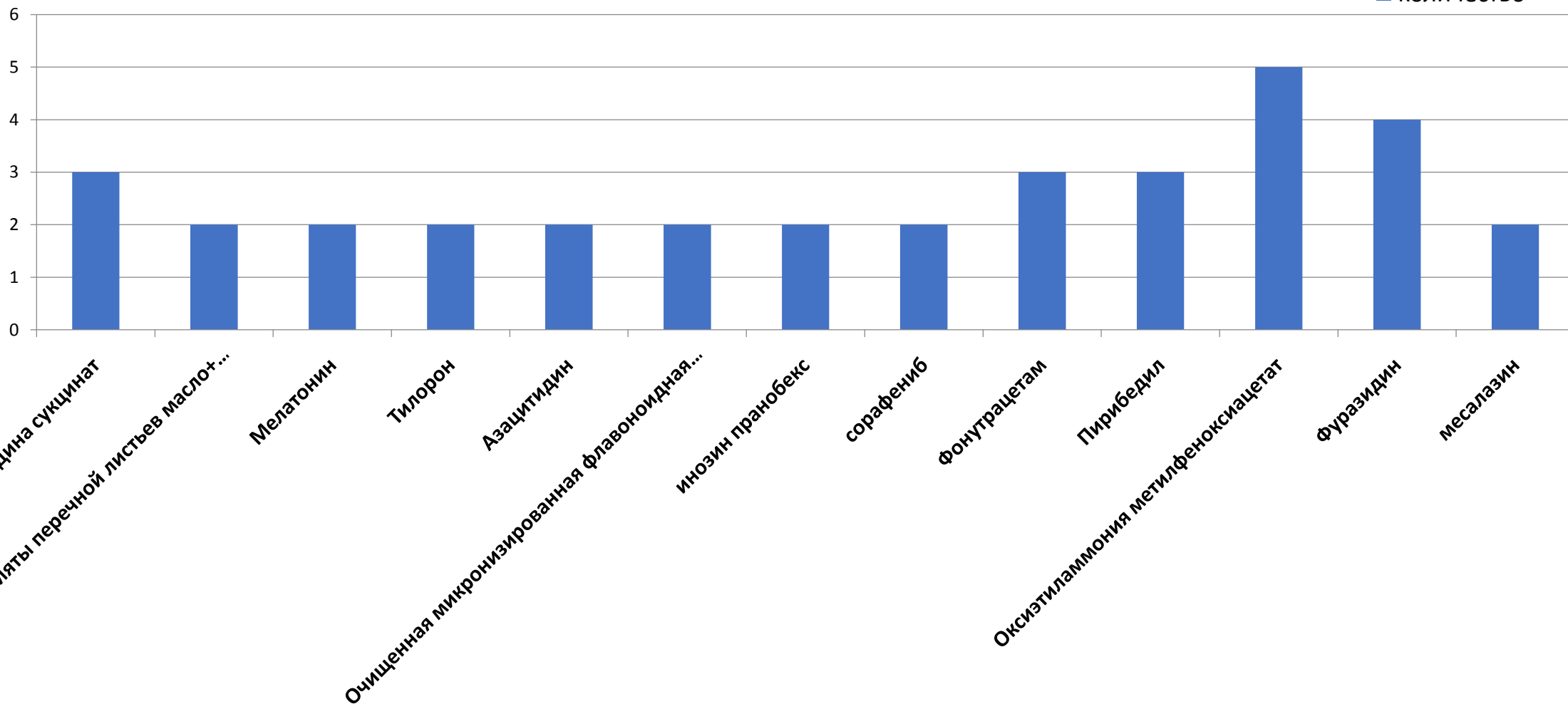


## Количество протоколов БЭ с адаптивным дизайном с 2015- 2022 г \* по данным ГРЛС на 11.2022





## Часто встречающиеся МНН по данным ГРЛС на 11.2022







Есть ссылки на литературные данные по исследованиям биоэквивалентности, но выбран адаптивный дизайн.

## ПЛАНИРУЕМЫЙ РАЗМЕР ВЫБОРКИ (КОЛИЧЕСТВО ДОБРОВОЛЬЦЕВ)

Не менее чем 46 здоровых добровольца, мужчин и женщин, в возрасте от 18 до 45 лет включительно, будут рандомизированы. Из этого числа не менее 40 добровольца должны завершить исследование в соответствии с протоколом.

Для подсчета размера выборки использовали коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ). Согласно литературным данным предыдущих исследований  $CV_{intra}$  наблюдался в пределах **24-37,7 % [35,36]**

Для расчета размера выборки в данном исследовании используем коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности, **равный 32 %**. Принимая во внимание величину  $CV_{intra}$ , диапазон отношений генеральных средних ( $\mu T/\mu R$ ) и границы биоэквивалентности для фармакокинетических параметров [80.00 – 125.00%] получаем, что для обеспечения клинически и статистически значимых результатов (уровень значимости – 5%) в исследование должно быть включено не менее **46 добровольца**, при этом мощность статистического теста будет поддерживаться на уровне 80%.

После включения в исследование 46 добровольца будет проведен промежуточный анализ

35. A study to compare the bioavailability of two 160 mg valsartan tablet products under fasting conditions. Clinical Study Report. 2007, P. 11.
36. A study to compare the bioavailability of two valsartan 160 mg/hydrochlorothiazide 25 mg film-coated tablet products under fasting conditions. Clinical Study Report. 2008, P. 15.



## Расчет размера выборки

Формального расчета выборки для Этапа I **производиться не будет**, так как **отсутствуют** данные по коэффициенту индивидуальной варибельности  $CV_{ws}$  целевых фармакокинетических показателей.

При расчете выборки по результатам промежуточного анализа мощности будут заданы следующие параметры (согласно Hauschke et al. [5]):

- ожидаемое отношение генеральных средних  $\mu_T/\mu_R=0,95-1,05$
- наблюдаемый коэффициент варибельности  $CV_{ws}$  на Этапе I
- уровень значимости  $\alpha=0,0294$
- мощность 80%
- границы ДИ биоэквивалентности для отношения  $AUC_{0-72}$  и  $C_{max}$  (T/R)=80-125%

Расчет размера выборки при необходимости перехода на второй этап будет проведен в среде статистических вычислений R версии 3.6.0 (или выше) с подключенным пакетом Power2Stage<sup>1</sup>.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

29 January 2021  
EMA/CHMP/315232/2014 Rev. 1\*  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Sorafenib film-coated tablets 200 mg product-specific bioequivalence guidance

Draft agreed by Pharmacokinetics Working Party (PKWP)	October 2013
Adoption by CHMP for release for consultation	24 October 2013
Start of public consultation	15 November 2013
End of consultation (deadline for comments)	15 February 2014
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	29 April 2015
Adoption by CHMP	21 May 2015
Date for coming into effect	1 December 2015
Draft agreed by Pharmacokinetics Working Party	8 January 2021
Adoption by CHMP	29 January 2021
Date of publication	5 February 2021



## Расчет размера выборки основан на Предположении о данных Cvintra.

С учетом того, что в доступных источниках нет информации о фармакокинетике и внутрииндивидуальной вариабельности оксиэтиламмония метилфеноксиацетата недостаточно данных для точного планирования исследования биоэквивалентности с классическим перекрестным дизайном. Поэтому для настоящего исследования был запланирован адаптивный дизайн.

В настоящем исследовании запланирован последовательный дизайн по Potvin, тип B, который предусматривает, что после первого этапа будет проведена оценка сопоставимости после 1 этапа при  $\alpha = 0,0294$ . В случае если критерии биоэквивалентности не будут установлены и мощность по итогам первого этапа не достигнет 80%, то будет проведен 2 этап исследования при уровне значимости  $\alpha = 0,0294$ .

С учетом отсутствия данных о внутрииндивидуальной вариабельности оксиэтиламмония метилфеноксиацетата был произведен расчет размера выборки на основании предположения не высокой внутрииндивидуальной вариабельности оксиэтиламмония метилфеноксиацетата (20-29%):





Для расчета выборки для первой фазы был выбран коэффициент  $CV_{intra} = 25\%$ .

Расчет объема выборки был произведен с использованием итерационной процедуры, реализованной в программе

Расчет размера выборки был основан на следующих **предположениях:**

Перекрестный дизайн исследования с двумя препаратами, двумя периодами и двумя последовательностями.

Односторонний уровень значимости  $p$  принят равным 0,05 или меньше, что соответствует 5% вероятности ошибки I рода.

Мощность исследования должна быть не менее 80%, что соответствует 20% вероятности ошибки II рода.

Соотношение генеральных средних оцениваемых фармакокинетических параметров будут находиться в диапазоне 0,95-1,05.

Коэффициент внутриндивидуальной вариабельности ( $CV_{intra}$ ) ~ 25%.

Границы биоэквивалентности для  $C_{max}$  и  $AUC_{0-t}$  – [80,00% - 125,00%].

## Assessment report

International non-proprietary name: glecaprevir / pibrentasvir

DAA	Pharmacokinetic Parameters (unit)	Healthy Subjects <sup>a</sup> (N = 230)
GLE	$C_{max}$ (ng/mL)	1230 (598 to 3550)
	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	4380 (2380 to 12100)
PIB	$C_{max}$ (ng/mL)	295 (193 to 457)
	$AUC_{24,ss}$ (ng•h/mL)	2170 (1450 to 3980)

a. Overall geometric mean and range of geometric from individual studies or study arms.

дата протокола 2017 г

анируемое количество субъектов

Согласно проведенному поиску, данные о показателе  $CV_{intra}$  для референтного и произведенных препаратов мелатонина отсутствуют в открытом доступе, так как в ряде европейских стран препараты мелатонина имеют статус биологически чуждых добавок, и регистрация воспроизведенных препаратов не требует проведения и представления данных клинических исследований биоэквивалентности, а результаты исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов сравнительно с референтному препарату проведенных на территории Российской Федерации, в настоящее время являются собственностью компаний-производителей и в открытом доступе не находятся.

## Public Assessment Report

Scientific discussion

Date: 11 June 2019

Table 4. Pharmacokinetic parameters (non-transformed values; arithmetic mean  $\pm$  SD,  $t_{max}$  (median, range)) of melatonin baseline corrected under fasted conditions.

Treatment N=56	AUC <sub>0-t</sub> (pg.h/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (pg.h/ml)	C <sub>max</sub> (ng/ml)	t <sub>max</sub> (h)
Test	7891 $\pm$ 7898	7966 $\pm$ 7937	5746 $\pm$ 6368	0.50 (0.25-1.25)
Reference	8398 $\pm$ 7611	8470 $\pm$ 7639	6316 $\pm$ 5809	0.50 (0.167-1.5)
*Ratio (90% CI)	0.89 (0.80 – 0.99)	0.90 (0.80 – 0.99)	0.83 (0.73 – 0.93)	--
AUC <sub>0-∞</sub> area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity AUC <sub>0-t</sub> area under the plasma concentration-time curve from time zero to t hours C <sub>max</sub> maximum plasma concentration t <sub>max</sub> time for maximum concentration				

\*In-transformed values

Based on the data of 56 subjects, the 90% confidence intervals of C<sub>max</sub> and AUC<sub>0-t</sub> are not within the acceptance ranges 80.00%-125.00%. The C<sub>max</sub> is within the widened 90% confidence interval of 72.97 to 137.04% based on the intra-subject variability of 43.5% for the Reference product.

Conclusion: Bioequivalence is shown for C<sub>max</sub> using the widened confidence interval, but is not shown for AUC<sub>0-t</sub> between the test and reference product as the 90% CI is not within 80–125%.



Год	Данные о CV intra	Количество добровольцев
<b>Мексидол (Оксиэтиламмония метилфеноксиацетат)</b>		
2015	Данные отсутствуют	34
2017	Данные отсутствуют	24
2018	30% предположение, не указан ФК параметр	34
2018	11,35% пилотное исследование	24
2019	11,35% пилотное исследование	24
2019	11,35% пилотное исследование	24
2021	Данные отсутствуют	56
2022	24% предположение, не указан ФК параметр	26
<b>Пирибедил</b>		
2015	Данные отсутствуют	36
2019	Данные отсутствуют	28
2020	собственные результаты 1 части	36
2021	Данные отсутствуют	44
2021	Данные отсутствуют	30
<b>Фуразидин</b>		
2022	24% предположение, не указан ФК параметр	32
2022	не указан CV	32
2022	не указан CV	32





N п/п	Метод адаптивного дизайна	Литературная ссылка	CV intra в протоколе	CV intra в отчете	90 % ДИ (соотношение T/R)	Понадобилась 2-я фаза
1.	Potvin C	Есть ссылка на литературные источники. Есть ссылки на БЭ	24-37,7%, выбран 32% (ФК параметр не указан)	Cmax - 30,73%, AUC - 26,10%	Cmax - 92,92-115,25 (103,48) AUC - 92,41-111,09 (101,32)	нет, мощность >80%
2	Potvin C	Есть ссылка на литературные источники. Есть ссылки на БЭ	31-35%, выбран 35% (ФК параметр не указан)	Cmax - 39,64%, AUC - 35,8%	Cmax - 91,68-115,09, (102,72) AUC - 100,38-123,43 (111,31)	нет, мощность >80%
3	Potvin C	Есть ссылка на литературные источники.	25% AUC	Cmax - 27,23%, AUC - 37,26%	Cmax - 84,24-104,94, (94,02) AUC - 86,44-116,25 (100,24)	нет, мощность >80%
4	Potvin C	Есть ссылка на литературные источники. Есть ссылки на БЭ Есть руководство ЕМА с 2013 г.	не указан, расчета не будет	Cmax - 43,7%, AUC - 39,3%	Cmax - 85,749-117,713 (100,47) AUC - 81,164-108,168 (93,7)	после этапа 1 с $\alpha=0,05$ мощность <80%, поэтому ДИ 94,12% и $\alpha=0,0294$



Адаптивный дизайн в исследованиях БЭ – это **двухэтапный** дизайн с **проспективным планированием** модификации размера выборки добровольцев \* на основе анализа полученных результатов вариабельности фармакокинетических параметров изучаемого лекарственного вещества в данном исследовании **(для ЛП, у которых отсутствуют данные по вариабельности ФК параметров)**.

\* Для адаптивного дизайна в БЭ единственной возможной адаптацией / модификацией является переоценка размера выборки

## Проведение промежуточного анализа с целью:

### 1. Анализа эффективности (сопоставимой биодоступности):

- остановка исследования (БЭ доказана)
- продолжение исследования (БЭ не доказана) – необходимо!
  - ✓ **Пересчитать/увеличить объем выборки**
  - ✓ **Оценить мощность исследования**
  - ✓ **Скорректировать уровень значимости ( $\alpha$ )**  
**(множественность сравнения)** (разработаны различные подходы)
  - ✓ **Скорректировать ДИ (90% или 94,12%)**

### 2. Анализ безопасности/бесполезности (Futility) продолжения исследования



РегЛек

# СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр  
экспертизы средств  
медицинского применения