

Еременко Н.Н.

Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности: ошибки при планировании

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва, Россия

Исследование биоэквивалентности в рамках Евразийского экономического союза рассматривается намного шире, чем в рамках национальной процедуры. Классический дизайн исследования биоэквивалентности дополняется новыми видами дизайна и адаптациями. Выбор дизайна исследования биоэквивалентности должен быть обоснован и корректно спланирован, что является залогом качественно проведенного исследования и подтверждения сопоставимой биодоступности препаратов в выбранных границах признания биоэквивалентности с приемлемой мощностью исследования.

Цель работы – формирование правильных подходов к обоснованному выбору адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности, корректному поиску литературных данных о значениях внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) фармакокинетических параметров, обсуждению критериев соблюдения проспективного планирования исследования, модификации размера выборки, контролю уровня значимости α , а также разбор ошибок при планировании адаптивного дизайна.

Был проведен всесторонний анализ соответствующих нормативных актов [1–3], решений Евразийского экономического союза [4], литературных данных, находящихся в открытом доступе [5, 6], регламентирующих проведение исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном, а также результатов проведенных экспертиз в рамках работ по процедурам получения разрешения на проведение клинических исследований с целью выявления необоснованности выбранного адаптивного дизайна и типичных ошибок.

При анализе документов, регламентирующих проведение клинических исследований с адаптивным дизайном, обозначены ключевые моменты, которые специфичны для исследований биоэквивалентности. Отмечено, что должен быть проведен всесторонний поиск источников литературы на предмет анализа данных о значениях внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) фармакокинетических параметров, при отсутствии которых и/или наличии противоречивых данных выбор адаптивного дизайна будет подтвержденным. Указаны основные критерии, необходимые для соблюдения корректного проведения исследований биоэквивалентности с адаптивным дизайном.

Адаптивный дизайн в исследованиях биоэквивалентности должен быть обоснован. Это дизайн с проспективным планированием модификации размера выборки добровольцев на основе анализа полученных результатов в данном исследовании. Адаптивный дизайн используется для лекарственных средств, в отношении которых отсутствуют данные о вариабельности фармакокинетических параметров. Необходимым условием проведения исследования является промежуточный анализ с целью оценки эффективности (сопоставимой биодоступности) и анализ безопасности/бесполезности (futility) продолжения исследования. Обязательным критерием является коррекция уровня значимости (ошибки первого рода – α). Наиболее часто используемыми и приемлемыми с точки зрения регулирующих органов являются подходы В, С [5].

Представленные примеры по обоснованию выбора адаптивного дизайна в исследованиях биоэквивалентности позволят унифицировать подход и избежать ошибок в планировании исследования.

Список источников

1. Adaptive designs for clinical trials of drugs and biologics. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 2019. <https://www.fda.gov/media/78495/download>
2. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **. Guideline on the investigation of bioequivalence. European Medical Agency, 2010. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
3. Guidance document: Conduct and analysis of comparative bioavailability studies. Health Canada, 2018. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/conduct-analysis-comparative.html>
4. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза».
5. Potvin D., DiLiberti C.E., Hauck W.W., Parr A.F., Schuirmann D.J., Smith R.A. Sequential design approach for bioequivalence studies with crossover designs. *Pharm Stat.* 2008;7(4):245–62.
6. Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Соловьева А.П., Еременко Н.Н. Принципы статистической оценки исследований биоэквивалентности в рамках актуальных регуляторных требований и нормативно-правовых актов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения.* 2018;8(2):92–98. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-2-92-98>