

М.А. ДРАНИЦЫНА^{1,2}, Т.В. ЗАХАРОВА^{2,3}, Р.Р. НИЯЗОВ^{1,4}

¹ООО «Центр научного консультирования», Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³Институт проблем информатики Российской академии наук Федерального исследовательского центра «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия

⁴Корейский институт развития медицинской промышленности (Южная Корея)

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-03-40-47>

Свойства процедуры двух односторонних тестов для признания биоэквивалентности лекарственных препаратов

В статье представлен обзор процедуры двух односторонних тестов и решающих правил при оценке биоэквивалентности. Описано, каким образом контролируется ошибка I рода, т. е. риски пациентов, возникающие вследствие неизбежной неопределенности, присущей процедурам статистического вывода. Кроме того, обсуждаются некоторые недостатки используемого в настоящее время подхода к оценке биоэквивалентности.

Ключевые слова:

биоэквивалентность, ошибка I рода, статистический критерий

О БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Исследования биоэквивалентности лежат в основе воспроизведения лекарственных препаратов, подтвердивших свою эффективность и безопасность. Подтверждение биоэквивалентности позволяет экстраполировать полученные ранее сведения о безопасности и эффективности с

референтного лекарственного препарата на воспроизведенные лекарственные препараты без изучения последних в широкомасштабных клинических исследованиях.

Для концепции биоэквивалентности ключевыми являются понятия «биодоступность» и «биоэквивалентность». Согласно Своду

федеральных регламентов США [1], под биодоступностью понимают скорость и степень, с которой действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества абсорбируется из лекарственного препарата и становится доступной в месте своего действия, при этом биодоступность лекарственных препаратов, не предполагающих всасывания в кровоток, допускается оценивать с помощью параметров, способных отразить скорость и степень доступности действующего вещества или активной части молекулы действующего вещества в месте своего действия. Аналогичная формулировка определения биодоступности используется в Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) [2].

В Своде федеральных регламентов США [1] под биоэквивалентностью понимается отсутствие значимых различий в скорости и степени, с которыми действующее вещество или активная часть молекулы

SUMMARY

Keywords: bioequivalence, type I error, statistical test

In this paper, an overview of the decision-making rules and two one-sided tests procedure when assessing bioequivalence is provided. This includes a discussion of how the type I error is controlled, i.e. the way how the patient risks arising from the inherent uncertainty of statistical inferences are handled. Additionally, certain weaknesses of the current approach for the bioequivalence assessment are discussed.

M.A. DRANITSYNA^{1,2}, T.V. ZAKHAROVA^{2,3}, R.R. NIYAZOV^{1,4}

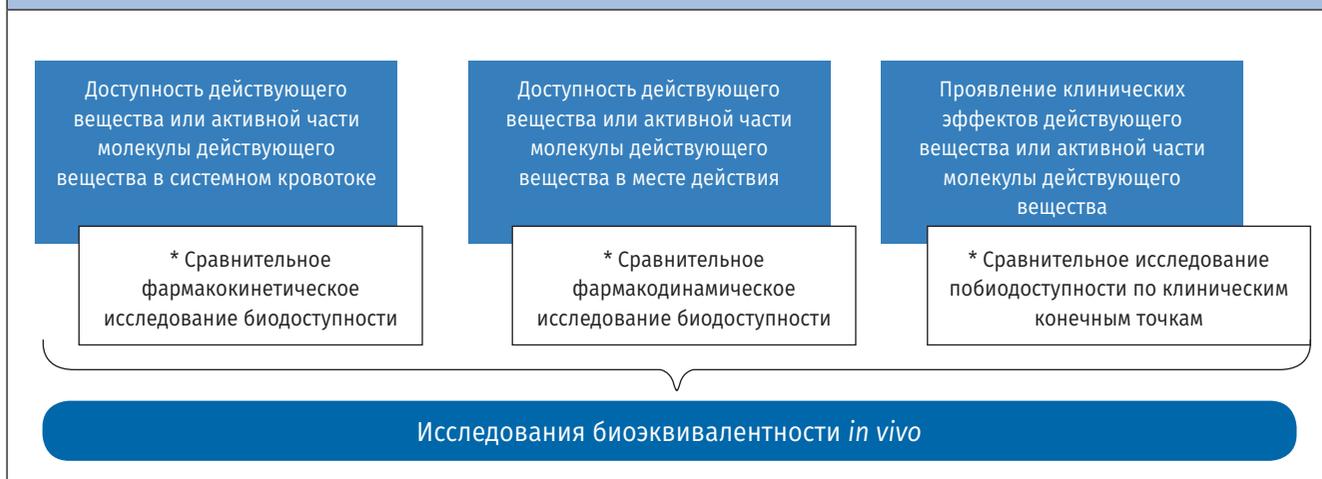
¹Center for Scientific Advice LLC, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

³Institute of Informatics Problems of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Center Informatics and Management of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

⁴Korean Institute of Medical Industry Development (South Korea)

PROPERTIES OF THE TWO ONE-SIDED TESTS PROCEDURE FOR THE BIOEQUIVALENCE ASSESSMENT OF MEDICINAL PRODUCTS

РИСУНОК 1 Исследования биоэквивалентности *in vivo*

действующего вещества фармацевтических эквивалентов или фармацевтических альтернатив становятся доступными в месте своего действия при введении в одинаковой молярной дозе в схожих условиях в исследовании с надлежащим дизайном. При наличии намеренных различий в скорости (например, некоторые лекарственные формы с пролонгированным высвобождением) определенные фармацевтические эквиваленты и альтернативы могут быть признаны биоэквивалентными, если отсутствуют значимые различия в степени, с которой действующее вещество или активная часть молекулы действующего вещества из каждого препарата становятся доступными в месте своего действия. В ЕАЭС принято аналогичное определение, но с дополнением, гласящим, что биоэквивалентность не ограничивается сравнительными фармакокинетическими исследованиями биодоступности, т. е. является более широким понятием. Европейский регулятор предлагает схожее определение, согласно которому два лекарственных препарата, содержащих одинаковое количество действующего вещества, считаются биоэквивалентными, если они являются фармацевтически эквивалентными или фармацевтически альтернативными и их биодоступность (по скорости и степени) после применения в одинаковой молярной дозе

укладывается в заранее установленные допустимые пределы. Эти пределы установлены для обеспечения сопоставимости функциональных характеристик [формуляции] *in vivo*. Такая сопоставимость позволяет констатировать эквивалентную эффективность и безопасность [3]. Важно понимать, что биодоступность характеризует доступность вещества в месте его действия, при этом доступность в системном кровотоке может являться отражением доступности в месте действия, т. е. неким суррогатом биодоступности (рис. 1). Биодоступность предопределяет проявление клинических эффектов действующего вещества. В тех случаях, когда доступность в системном кровотоке отражает биодоступность, в качестве исследования биоэквивалентности могут выступать сравнительные фармакокинетические исследования, являющиеся наиболее частым видом исследований биоэквивалентности. Кроме того, исследованиями биоэквивалентности также могут быть сравнительные фармакодинамические исследования или сравнительные исследования по клиническим конечным точкам. Во всех случаях сопоставимая скорость и степень доступности в месте действия, констатируемые с помощью оценки

¹ Также разработаны подходы к установлению биоэквивалентности *in vitro*.

ФК-, ФД- или клинических параметров, будет служить доказательством сопоставимой эффективности и безопасности сравниваемых в исследовании биоэквивалентности лекарственных препаратов. В фармакокинетических исследованиях биоэквивалентности в качестве характеристик скорости и степени доступности в месте действия, определяемых – в случае одинаковости действующего вещества – скоростью и степенью его высвобождения из формуляции и последующей абсорбцией, рассматривают зависимость «концентрация в плазме² – время». Определенные характеристики этой зависимости (максимальная концентрация, C_{max} и площадь под кривой «концентрация в плазме – время», AUC) и заранее установленные пределы для допустимых отклонений характеристик испытуемого лекарственного препарата от таковых у референтного препарата позволяют судить о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов (рис. 3). Часто используемыми характеристиками скорости абсорбции являются C_{max} и время ее достижения, T_{max} , а степени абсорбции и величины экспозиции – AUC. Сопоставимость этих характеристик в заранее установленных пределах, показанная в надлежащем образом

² Биологическими матрицами для оценки концентраций также могут быть сыворотка, цельная кровь и моча.

спланированном исследовании биоэквивалентности, позволит убедиться в том, что действующее вещество воспроизведенного лекарственного препарата будет абсорбироваться с той же скоростью и с той же степенью, что и действующее вещество, содержащееся в соответствующем ему референтном препарате, т. е. сравниваемые лекарственные препараты терапевтически эквивалентны.

В период с 1977 г. по 2003 г. было предложено несколько решающих правил (критериев) для признания биоэквивалентности или ее отвержения. Для характеристик скорости и степени абсорбции C_{max} и AUC в разное время предлагались следующие решающие правила [4]:

- Правило 75/75: биоэквивалентность констатируется в том случае, если по крайней мере 75% индивидуальных отношений фармакокинетических характеристик скорости и степени абсорбции для сравниваемых лекарственных препаратов попадают в интервал 75–125%;

- Правило 80/20: биоэквивалентность констатируется в том случае, если не обнаружены статистически значимые различия средних значений фармакокинетических характеристик скорости и степени абсорбции для сравниваемых лекарственных препаратов, при этом мощность критерия для обнаружения 20%-ных отличий от референтного препарата составляет по крайней мере 80%;

- Правило $\pm 20\%$: биоэквивалентность констатируется в том случае, если результаты исследования биоэквивалентности с определенной долей уверенности позволяют утверждать, что средние значения фармакокинетических характеристик биодоступности испытуемого препарата находятся в пределах $\pm 20\%$ соответствующих значений для референтного препарата;

- Правило 80/125: биоэквивалентность констатируется в том случае, если результаты исследования биоэквивалентности с определенной долей уверенности позволяют утверждать, что средние значения

фармакокинетических характеристик биодоступности испытуемого препарата находятся в диапазоне [80,00%, 125,00%] от соответствующих фармакокинетических характеристик биодоступности референтного препарата. Именно это решающее правило в настоящее время принято и чаще всего используется в основных юрисдикциях.

Следует отметить, что признание биоэквивалентности или ее отвержение с использованием представленных решающих правил (за исключением критерия 75/75) основывается на оценке средних значений характеристик биодоступности, поэтому такой подход называется оценкой биоэквивалентности в среднем (average bioequivalence). В настоящее время для принятия решения о наличии или отсутствии биоэквивалентности в среднем по правилу 80/125 используется процедура двух односторонних тестов (two one-sided tests procedure, TOST), разработанная Шуирманном [5, 6]. Рассмотрим эту процедуру на примере исследования с перекрестным сбалансированным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями (2×2) более подробно.

ПРОЦЕДУРА ДВУХ ОДНОСТОРОННИХ ТЕСТОВ ШУИРМАННА

Предполагается, что параметры C_{max} или AUC испытуемого и референтного лекарственных препаратов характеризуются логнормальным распределением. Тогда логарифм указанных параметров, $\ln C_{max}$ и $\ln AUC$, представляет собой нормально распределенные величины, т. е., например, для C_{max} , введем обозначение³:

$$\ln C_{maxT} \sim N(a_1, \sigma_1^2) \text{ и}$$

$$\ln C_{maxR} \sim N(a_2, \sigma_2^2),$$

где a_1 и a_2 – математические ожидания, σ_1^2 и σ_2^2 – дисперсии $\ln C_{maxT}$ и $\ln C_{maxR}$ соответственно, при этом:

$$C_{maxT} \sim \ln N \left(e^{a_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2}, (e^{\sigma_1^2} - 1)e^{2a_1 + \sigma_1^2} \right) \text{ и}$$

$$C_{maxR} \sim \ln N \left(e^{a_2 + \frac{1}{2}\sigma_2^2}, (e^{\sigma_2^2} - 1)e^{2a_2 + \sigma_2^2} \right).$$

Сложную нулевую гипотезу и альтернативу для оценки биоэквивалентности на исходной шкале можно записать следующим образом:

$$H_{01}: \theta \leq \theta_1 \text{ против } H_{a1}: \theta > \theta_1 \text{ и}$$

$$H_{02}: \theta \geq \theta_2 \text{ против } H_{a2}: \theta < \theta_2,$$

где θ_1 и θ_2 – заданные пределы признания биоэквивалентности, а θ – отношение математических ожиданий C_{maxT} и C_{maxR} , которое без дополнительных предположений, о которых упоминается далее, может быть записано следующим образом:

$$\theta = \frac{e^{a_1 + \frac{1}{2}\sigma_1^2}}{e^{a_2 + \frac{1}{2}\sigma_2^2}} = e^{(a_1 - a_2) + \frac{1}{2}(\sigma_1^2 - \sigma_2^2)} =$$

$$e^{(a_1 - a_2)} e^{\frac{1}{2}(\sigma_1^2 - \sigma_2^2)}.$$

Тогда после логарифмического преобразования получаем:

$$H_{01}: \delta \leq \delta_1 \text{ против } H_{a1}: \delta > \delta_1 \text{ и}$$

$$H_{02}: \delta \geq \delta_2 \text{ против } H_{a2}: \delta < \delta_2,$$

где $\delta_1 = \ln \theta_1$ и $\delta_2 = \ln \theta_2$ – заданные пределы признания биоэквивалентности, а δ – разность математических ожиданий $\ln C_{maxT}$ и $\ln C_{maxR}$, $\delta = a_1 - a_2$.

Если соотношение характеристик биодоступности на исходной шкале находится в диапазоне [80,00%, 125,00%], тогда после логарифмического преобразования⁴ границы признания биоэквивалентности в соответствии с правилом 80/125 можно представить следующим образом:

$$\delta_1 = \ln \theta_1 \cong -0,223, \delta_2 = \ln \theta_2 \cong 0,223, \text{ т. е. } |\delta_1| \cong |\delta_2|.$$

Тогда нулевую гипотезу и альтернативу можно записать в виде:

$$H_0: |\delta| \geq 0,223 \text{ против } H_a: |\delta| < 0,223.$$

Для оценки эквивалентности характеристик биодоступности используются два односторонних теста, а получаемые по их результатам p-value позволяют сделать вывод о том:

- не является ли биодоступность испытуемого лекарственного препарата неприемлемо низкой, с одной стороны, т. е. выполняется проверка против H_{a1} ,

³ Для простоты модель не детализирует эффекты переноса, периода и субъекта, которые с учетом рассмотрения исследования с перекрестным дизайном в двух периодах с двумя последовательностями (2×2) существенно не влияют на представленные рассуждения.

⁴ Логарифм по основанию e .

• и не является ли биодоступность испытуемого лекарственного препарата неприемлемо высокой, с другой стороны, т. е. выполняется проверка H_{02} против H_{a2} .

Процедура двух односторонних тестов позволяет констатировать эквивалентность характеристик биодоступности на уровне значимости α тогда и только тогда, когда нулевые гипотезы H_{01} и H_{02} отклоняются на предопределенном уровне значимости α .

В предположении нормальности односторонние гипотезы проверяются с использованием односторонних t-критериев, т. е. характеристики биодоступности признаются эквивалентными, если:

$$T_1 = \frac{(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - \delta_1}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} > t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \text{ и}$$

$$T_2 = \frac{(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - \delta_2}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} < -t(\alpha, n_1 + n_2 - 2),$$

где \bar{Y}_T и \bar{Y}_R – выборочные средние $\ln C_{\max T}$ и $\ln C_{\max R}$, n_1 и n_2 – число субъектов в 1 и 2 последовательностях клинического исследования с перекрестным двухпоследовательностным дизайном, причем, поскольку дизайн является сбалансированным, $n_1 = n_2 = n$, $t(\alpha, n_1 + n_2 - 2)$ – $(1 - \alpha)$ -квантиль центрального t-распределения с $n_1 + n_2 - 2$ степенями свободы, $\hat{\sigma}_d$ – обобщенная выборочная дисперсия разностей между периодами (для обеих последовательностей в исследовании), которая является несмещенной оценкой σ_d , причем:

$$\sigma_d^2 = \frac{\sigma_w^2}{2},$$

где σ_w – внутрисубъектная вариация изучаемых параметров. Следует отметить, что предполагается равенство внутрисубъектных вариаций формуляций T и R. Необходимо учитывать, что выборочные средние \bar{Y}_T и \bar{Y}_R представляют собой несмещенные оценки для математического ожидания a_1 и a_2 $\ln C_{\max T}$ и $\ln C_{\max R}$, т. е. $E(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) = a_1 - a_2$. При этом разность выборочных средних после

потенцирования представляет собой отношение геометрических средних $GeomT$ и $GeomR$:

$$e^{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R} = \frac{e^{\bar{Y}_T}}{e^{\bar{Y}_R}} = \frac{GeomT}{GeomR}.$$

Поскольку предполагается равенство внутрисубъектных вариаций, а перекрестный дизайн исследования, когда каждый субъект является своим собственным контролем, позволяет исключить межсубъектную вариацию, то $\sigma_1^2 - \sigma_2^2 = 0$, а $e^{\frac{1}{2}(\sigma_1^2 - \sigma_2^2)} = 1$, тогда основной параметр интереса на исходной шкале представляет собой $\theta = e^{(a_1 - a_2)}$ и оценивается отношением геометрических средних $\ln C_{\max T}$ и $\ln C_{\max R}$.

Процедура двух односторонних тестов эквивалентна подходу с построением доверительного интервала для разности выборочных средних, т. е. получению следующей интервальной оценки:

$$\left((\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}; (\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) + t(\alpha, n_1 + n_2 - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \right).$$

Признание эквивалентности параметров биодоступности на уровне α значимости предполагает, что построенный таким образом $(1 - 2\alpha)100\%$ -ый доверительный интервал для разности выборочных средних полностью находится в границах $(\delta_1; \delta_2)$.

Для оценки характеристик процедуры двух односторонних тестов Администрация по пищевым продуктам и лекарствам США (U.S. Food and Drug Administration, FDA) за период с 1996 по 2007 г. изучила более 2 000 клинических исследований биоэквивалентности с однократным дозированием воспроизведенных лекарственных препаратов в лекарственной форме для приема внутрь [7]. Ведущим регулятором были получены следующие данные об основных фармакокинетических параметрах биодоступности C_{\max} и AUC: средняя разница C_{\max} и AUC между испытуемым и референтным

лекарственными препаратами составила 4,35 и 3,56% соответственно. При этом ~98% клинических исследований биоэквивалентности продемонстрировали отличия в AUC между сравниваемыми лекарственными препаратами, не превышающие 10%, что существенно меньше регуляторно установленного диапазона 80–125%. Полученные результаты позволяют говорить о том, что истинная разница между испытуемым и референтным лекарственными препаратами обычно с запасом попадает в установленный диапазон 80–125%.

ОШИБКА I РОДА

Пусть имеется выборочное пространство \mathcal{X} – пространство элементарных событий, т. е. в нашем случае множество всех возможных значений параметров биодоступности [всевозможные реализации выборки], которые могут быть получены в эксперименте по оценке биоэквивалентности. Каждый статистический критерий разбивает пространство элементарных событий \mathcal{X} на два взаимодополняющих множества \mathcal{X}_0 и \mathcal{X}_a , при этом \mathcal{X}_0 состоит из точек, для которых гипотеза H_0 принимается (область принятия гипотезы), а \mathcal{X}_a – из точек, для которых гипотеза H_0 отклоняется (область отклонения гипотезы, или критическая область). Таким образом, выбор критерия проверки гипотез эквивалентен заданию критической области и, соответственно, области принятия гипотезы [8]. При проверке нулевой гипотезы против альтернативы возможны два решения: (1) отклонить нулевую гипотезу, приняв альтернативу, или (2) принять нулевую гипотезу, отклонив альтернативу; при этом каждый из двух исходов может быть ошибочен. Ошибка I рода совершается в том случае, если отклоняется нулевая гипотеза H_0 , когда она верна; ошибка II рода – если принимается нулевая гипотеза H_0 , когда верна альтернатива H_a . В противном случае, если полученная в результате реализации выборки оценка попадает в критическую область и

при этом в действительности верна нулевая гипотеза, возникает ошибка I рода.

Ошибка II рода возникает тогда, когда полученная в результате реализации выборки оценка попадает в область принятия гипотезы χ_0 , но нулевая гипотеза H_0 неверна. В исследовании биоэквивалентности совершение ошибки I рода приводит к ложному признанию сравниваемых лекарственных препаратов эквивалентными. Она отражает риск пациента, который может получить лекарственный препарат, не являющийся эквивалентным оригинальному. Совершение ошибки II рода приводит к ошибочному непризнанию сравниваемых лекарственных препаратов эквивалентными. Она отражает риск производителя, поскольку он будет вынужден по меньшей мере повторить исследование, чтобы подтвердить соблюдение регуляторного критерия, что необходимо для вывода лекарственного препарата на рынок.

Очевидно, что при проверке гипотезы желательно минимизировать вероятность совершения обеих ошибок, но при заданном фиксированном числе испытаний n (объем выборки) невозможно сделать эти вероятности какими угодно малыми ни при каком выборе критической области.

Однако, зафиксировав величину одной из ошибок, например I рода, можно выбрать критерий с наименьшей величиной второй ошибки, II рода в нашем случае [8].

Таким образом, отличная от 0 вероятность ошибок I и II рода при проведении клинических исследований неизбежна вследствие фундаментальной неопределенности, заложенной в процедуре статистического вывода.

Поскольку совершение ошибки I рода отражает риск для пациента, именно она контролируется государственным регулятором при принятии решения о признании лекарственного препарата воспроизведенным и выводе его на рынок в качестве такового.

КОНТРОЛЬ ОШИБКИ I РОДА

Рассмотрим далее критическую область, т. е. разбиение пространства всех возможных значений характеристик биодоступности на область принятия и область отклонения нулевой гипотезы H_0 для используемого в настоящее время критерия биоэквивалентности.

Как упоминалось ранее, для признания биоэквивалентности в настоящее время применяется решающее правило 80/125, т. е. биоэквивалентность констатируется, если результаты исследования биоэквивалентности с определенной долей уверенности позволяют утверждать, что средние значения фармакокинетических характеристик биодоступно-

$$T_1 = \frac{(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - \delta_1}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}}} > t(\alpha, 2n - 2) \text{ и}$$

$$T_2 = \frac{(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R) - \delta_2}{\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}}} < -t(\alpha, 2n - 2),$$

$$\delta_1 \cong -0,223, \delta_2 \cong 0,223,$$

тогда критическая область χ_a может быть записана следующим образом:

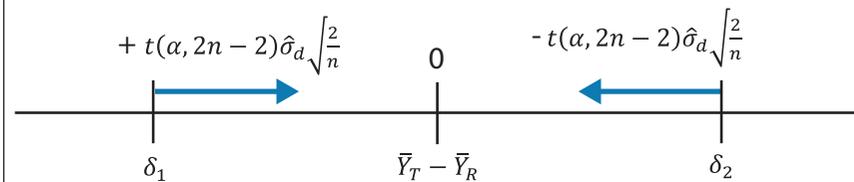
$$\chi_a = \left\{ (\bar{Y}_T - \bar{Y}_R, \hat{\sigma}_d) : \delta_1 + t(\alpha, 2n - 2) \right.$$

$$\hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}} < \bar{Y}_T - \bar{Y}_R < \delta_2 -$$

$$t(\alpha, 2n - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}} \left. \right\}.$$

Такая запись позволяет построить простую геометрическую интерпретацию (рис. 2).

РИСУНОК 2 Геометрическая интерпретация



сти испытуемого препарата находятся в диапазоне [80,00%, 125,00%] относительно соответствующих фармакокинетических характеристик биодоступности референтного препарата.

Критерий имеет уровень значимости α , если вероятность совершения ошибки I рода не превышает α , $0 < \alpha < 1$ для $\delta \in \chi_0$:

$$P\{\text{отклонить } H_0, \text{ если } \delta \in \chi_0\} \leq \alpha.$$

Критерий имеет размер α , если выполнено:

$$\max_{\delta \in \chi_0} P\{\text{отклонить } H_0\} = \alpha.$$

Учитывая замечание выше о сбалансированном дизайне, проведем замену $n_1 = n_2 = n$.

Для процедуры двух односторонних тестов Шуирманна используются два односторонних t -критерия:

Заметим, что при условии

$$|\delta_1| < \left| t(\alpha, 2n - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}} \right| \text{ и}$$

$$\delta_2 < \left| t(\alpha, 2n - 2) \hat{\sigma}_d \sqrt{\frac{2}{n}} \right|,$$

область отвержения гипотезы является пустым множеством.

Иными словами, гипотеза не будет отвергаться, даже если $\bar{Y}_T - \bar{Y}_R = 0$. Мощность критерия может быть записана следующим образом:

$$\varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta) = P \left\{ \begin{array}{l} \text{отклонить } H_0 \\ \text{при истинной} \\ \text{биоэквивалентности} \end{array} \right\} =$$

$$P\{(\bar{Y}_T - \bar{Y}_R, \hat{\sigma}_d) : \chi_a, \text{ если } \delta \in \chi_a\}.$$

Очевидно, что мощность является функцией от δ . Тогда, зафиксировав $\delta = \delta_0$ для мощности, можем получить следующую оценку:

$$\begin{aligned}
\varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta_0) &= P \left\{ (\bar{Y}_T - \bar{Y}_R, \hat{\sigma}_d): \delta_1 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}} < \bar{Y}_T - \bar{Y}_R < \delta_2 - t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}} \mid \delta = \delta_0 \right\} = \\
&= P \left\{ \frac{-\delta_0 + \delta_1 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \delta_0}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{-\delta_0 + \delta_2 - t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right\} = \{\text{фиксируем } \hat{\sigma}_d\} = \\
&= E \left[P \left\{ \frac{-\delta_0 + \delta_1 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \delta_0}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{-\delta_0 + \delta_2 - t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \mid \hat{\sigma}_d \right\} \right] \\
&= E \left\{ \Phi \left(\frac{-\delta_0 + \delta_2 - t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right) - \Phi \left(\frac{-\delta_0 + \delta_1 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right) \right\} = \\
&= E \left\{ \Phi \left(\frac{-\delta_0 + \delta_2 - t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right) - \Phi \left(\frac{-\delta_0 - \delta_2 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right) \right\},
\end{aligned}$$

где $\Phi(x)$ – функция распределения стандартного нормального закона, т. е. нормального распределения с нулевым математическим ожиданием и дисперсией, равной единице. Поскольку есть $|\delta_1| \cong |\delta_2|$, то функция мощности $\varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta)$ симметрична относительно 0, и максимум мощности достигается при $\delta = 0$. Иными словами, вероятность отклонить гипотезу H_0 убывает при отклонении δ от 0. Тогда размер критерия TOST может быть оценен при $\delta = \delta_1$ или $\delta = \delta_2$. Учитывая симметричность, получаем: $\max_{\delta \in \chi_0} P\{\text{отклонить } H_0\} = \max_{\delta \in \chi_0} \varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta) = \varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta_1) = \varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta_2)$.

Подставив $\delta = \delta_1$ или $\delta = \delta_2$ и $\sigma_d = \hat{\sigma}_d$, получаем:

$$\begin{aligned}
\varphi_{\hat{\sigma}_d}(\delta_2) &= P \left\{ \frac{-2\delta_2 + t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \delta_2}{\sigma_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < \frac{-t(\alpha, 2n-2)\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}}{\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}} \right\} = \\
&= P \left\{ \frac{-2\delta_2}{\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}} + t(\alpha, 2n-2) < \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \delta_2}{\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < -t(\alpha, 2n-2) \right\} \leq P \left\{ \frac{\bar{Y}_T - \bar{Y}_R - \delta_2}{\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}} < -t(\alpha, 2n-2) \right\} = \alpha.
\end{aligned}$$

Иными словами, при использовании процедуры двух односторонних тестов величина ошибки I рода, т. е. риск потенциального выхода на рынок небиеоэквивалентного лекарственного препарата, не превышает α .

В работе Шуирманна критическая область для процедуры двух односторонних тестов представлена графически в виде треугольника с вершиной в точке $\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}} = \delta_2 t_{1-\alpha(2n-2)}$, где $\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}$, где – стандартная ошибка для разности средних значений параметров

биодоступности $t_{1-\alpha(2n-2)}$, – квантиль распределения Стьюдента с степенями свободы порядка (точка, которая отделяет вероятность в верхнем хвосте распределения Стьюдента с $2n-2$ степенями свободы $1-\alpha$, табличное значение), – граничное значение для признания биоэквивалентности [6].

Эта область отражает результаты эксперимента, которые приводят к отклонению нулевой гипотезы H_0 с фиксированными дисперсией, граничными значениями и числом степеней свободы [зависит от объема выборки]. В работе [9] отмечено

следующее свойство процедуры двух односторонних тестов: при фиксированных граничных значениях и числе степеней свободы [объеме выборки] достижение определенного уровня стандартной ошибки $\hat{\sigma}_d\sqrt{\frac{2}{n}}$ приводит к тому, что нулевая гипотеза никогда не будет отвергнута [см. также интерпретацию, представленную ранее]. Авторы отмечают, что такое происходит при относительно больших значениях стандартной ошибки среднего, при этом всегда следует изучить источники потенциально большой вариабельности в исследовании. Данный аспект также

обсуждался в работе Berger R. L. & Hsu J. C. [10], которые предложили дополнить критерий ограничениями на дисперсию.

ДРУГИЕ СТАТИСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Помимо рассмотренных особенностей процедуры двух односторонних тестов, исследователями [6–8] показано, что критерий в процедуре двух односторонних тестов в предположении нормальности при неизвестной дисперсии на конечных выборках не является безусловным равномерно наиболее мощным несмещенным критерием, т. е. критерием, приводящим к меньшим величинам ошибок I и II рода, при этом ошибка I рода не превышает заранее заданного значения (например, 0,05), а значение (1 – ошибка II рода) всегда больше этого значения (строгое определение можно найти, например, в [8]), а для предложенных непараметрических подходов имеются лишь ограниченные данные об их эффективности [14].

Также показано, что подход с расширением границ признания биоэквивалентности лекарственных препаратов, характеризующихся высокой внутрисубъектной вариабельностью, может приводить к инфляции ошибки I рода [15]. Обзор проблемы и потенциального решения представлен в работе Д.П. Ромодановского и соавт. [16].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признание воспроизведенного и референтного лекарственных препаратов биоэквивалентными позволяет экстраполировать сведения о безопасности и эффективности на воспроизведенный лекарственный препарат, который не подвергался полноценной клинической разработке, это способствует экономии временных, материальных и интеллектуальных ресурсов при выводе такого препарата на рынок. По мере накопления фактического материала и развития биофармацевтической мысли пришло понимание того, что признание биоэквивалентности не подразумевает автоматическую

возможность замены одного препарата на другой или же их чередование в реальной клинической практике. В частности, согласно регуляторным требованиям США, подтверждение биоэквивалентности является лишь одним из критериев потенциальной терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов [17]. Научная концепция терапевтической эквивалентности, в свою очередь, лежит в основе взаимозаменяемости лекарственных препаратов, в рамках которой также учитываются экономические аспекты, т. е. взаимозаменяемый лекарственный препарат в обмен на лучшую ценовую доступность может в чем-то уступать референтному лекарственному препарату, например в сроке годности.

При применении традиционного регуляторного подхода к установлению биоэквивалентности также могут возникать вопросы, в частности сформулированные в статье Vate et al., 2016 [18]. По мнению авторов статьи, действующие правила для оценки биоэквивалентности препаратов требуют пересмотра по нескольким причинам:

- они отчасти устарели в связи с неизменностью большей их части со времени введения концепции воспроизведенности в 1984 г.⁵;
- значительное усложнение низкомолекулярных/небиологических лекарственных препаратов со времени введения концепции воспроизведенности;
- переход с инновационного лекарственного препарата на воспроизведенный или переход с одного воспроизведенного лекарственного препарата на другой не является простым процессом: требуется принятие высокопрофессиональных клинических решений, и принимающие такие решения должны быть более информированными в отдельных аспектах;
- фармацевтические ингредиенты готовых лекарственных препаратов,

как инновационных, так и воспроизведенных, поступают из разных источников, добавляя вариабельность, связанную с различиями в их производстве, которая не может быть учтена в нормах спецификации для лекарственного препарата.

Кроме того, учитывая современные реалии, для зарегистрированных воспроизведенных лекарственных средств нельзя исключить ситуации, когда, подтвердив биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату, воспроизведенные препараты не будут биоэквивалентными друг другу.

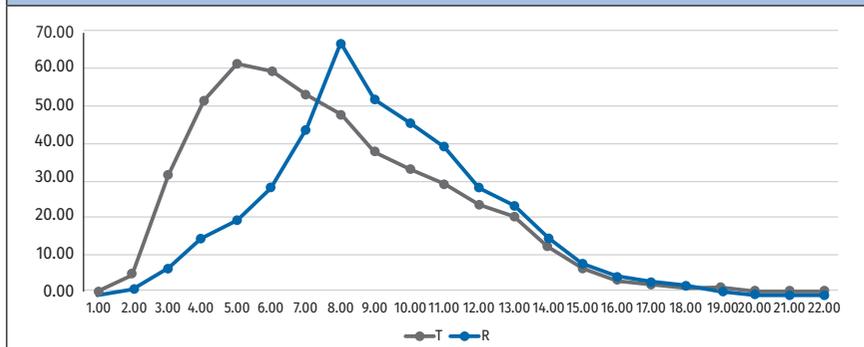
В другой статье [19] описаны недостатки традиционного [некомпаратментного] подхода к оценке биоэквивалентности и используемых в его рамках параметров, а также исследованы возможности для использования модельных подходов. Отмечается, что традиционный подход позволяет получить надежные результаты только при выполнении следующих условий:

- достаточное число образцов [крови или мочи] собрано в информативные временные точки,
 - наблюдение покрывает не менее 80% полной AUC ($AUC_{0-\infty}$),
 - экспозиция в системном кровотоке отражает экспозицию в месте действия,
 - линейная фармакокинетика,
 - фармакокинетика оценивается после введения однократной дозы или в стационарном состоянии.
- Кроме того, в работе [19] представлены преимущества использования популяционных подходов к изучению биоэквивалентности и получению оценок фармакокинетических параметров в определенных ситуациях, основанные, в частности, на применении EM-алгоритма. Также изучаются другие подходы к оценке фармакокинетических параметров [20].

Недостатки традиционного подхода к признанию лекарственных препаратов биоэквивалентными в ряде случаев приводили к клиническим последствиям. В частности, в 2007 г. в FDA поступили сообщения

⁵ Поправка к Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, которая позволила выводить на рынок воспроизведенные лекарственные препараты на основании одного исследования — исследования биоэквивалентности.

РИСУНОК 3 График зависимости «средняя плазменная концентрация (нг/мл) – время (ч)»



о недостаточной эффективности воспроизведенного лекарственного препарата бупропиона гидрохлорида с пролонгированным высвобождением в дозировке 300 мг, который пациенты начали принимать в качестве замены оригинальному лекарственному препарату [21]. Воспроизведенный лекарственный препарат в дозировке 300 мг был зарегистрирован на основании данных исследования биоэквивалентности

меньших дозировок (150 мг), приведенных на рисунке 1. Лекарственные препараты были признаны биоэквивалентными: в исследовании биоэквивалентности натошак для C_{max} границы 90%-ного доверительного интервала составили 80,26–98,15%, для AUC_{0-t} – 91,94–104,37%, $AUC_{0-\infty}$ – 92,10–103,88%, т. е. характеристика попадала в общепринятые границы признания биоэквивалентности [22]. Однако визуально заметны различия

в скорости абсорбции между воспроизведенным (Т) и референтным (R) лекарственными препаратами, которые отражают различия в механизме высвобождения действующих веществ между формуляциями. Эти различия послужили причиной клинических последствий, при этом традиционный критерий признания биоэквивалентности оказался к ним нечувствителен.

Таким образом, с учетом непрерывного углубления нашего понимания и усложнения лекарственных препаратов можно утверждать, что традиционный подход к признанию биоэквивалентности не всегда является достаточным для обеспечения гарантированной эффективности и безопасности воспроизведенных лекарств. Разработка более сложных математических моделей, чувствительных к различиям во влияющих на биодоступность характеристиках, остается актуальной задачей.



ИСТОЧНИКИ

- 21CFR320.23 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.23>.
- Информационный справочник понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств http://eec.eaeunion.org/ru/act/txenreg/deptexreg/LSI/Pages/pharm_glossary.aspx, доступ 01.11.2018.
- EMA Guideline on the investigation of bioequivalence, 2010.
- Shein-Chung Chow, Jen-pei Liu, Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies, Third Edition, by Taylor & Francis Group, LLC, 2009.
- Schuurmann D.J. On hypothesis testing to determine if the mean of a normal distribution is contained in a known interval. *Biometrics*. 1981;37:617 [abstract].
- Schuurmann D.J. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 1987, 15, 657–680.
- Davit B.M., Nwakama P.E., Buehler G.J., Conner D.P., Haidar S.H., Patel D.T., et al. Comparing generic and innovator drugs: a review of 12 years of bioequivalence data from the United States Food and Drug Administration. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1583–97. Epub 2009/09/25. doi: 10.1345/aph.1M141.
- Ивченко Г.И., Медведев Ю.И. Математическая статистика, Учеб. пособие для вузов. М.: Высш. шк., 1984. 248 стр.
- Ennis J.M. & Ennis D.M. Equivalence hypothesis testing. *Food Quality and Preference*. 2010;21:253–256.
- Berger R.L. & Hsu J.C. Rejoinder. *Statistical Science*. 1996;11(4):315–319.
- Kendall M.G. and Stuart A. The Advance Theory of Statistics. Vol. II, Griffen, London, UK, 1979.
- Hsu J.C., Hwang J.T.G., Liu H.K. and Ruberg S.J. Confidence intervals associated with tests for bioequivalence. *Biometrika*. 1994;81:103–114.
- Lehmann E.L. and Romano J.P. Testing Statistical Hypotheses. Springer, New York, 2005.
- Hauschke D., Steinijans V.W. and Diletti E. A distribution-free procedure for the statistical analyses of bioequivalence studies. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*. 1990;28:72–78.
- Labes D., Schutz H. Inflation of Type I Error in the Evaluation of Scaled Average Bioequivalence, and a Method for its Control. *Pharm Res*. 2017;33(11):2805–14.
- Ромодановский Д.П., Горячев Д.В., Хохлов А.Л., Мирошников А.Е., Шитова А.М., Еременко Н.Н. «Patients risk» при проведении исследований биоэквивалентности высоковариабельных лекарственных препаратов. *Медицинская этика*. 2018;6(1):26–32.
- Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 38th ed. U. S. Food and Drug Administration 2018. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf>.
- Bate R., Mathur A., Lever H.M., Thakur D., Graedon J., Cooperman T., Mason P., Fox E.R. Generics Substitution, Bioequivalence Standards, and International Oversight: Complex Issues Facing the FDA. *Trends Pharmacol Sci*. 2016;37(3):184–191. doi:10.1016/j.tips.2015.11.005.
- Corinne Seng Yue, Deniz Ozdin, Susannah Selber-Hnatiw, Murray Ducharme, Opportunities and Challenges Related to the Implementation of Model-Based Bioequivalence Criteria, <https://doi.org/10.1002/cpt.1270>.
- Zakharova T.V., Slivkina A.V., Dranitsyna M.A. The application of the ICA method and window dispersion in the study of bioequivalence of drugs, XXXV International Seminar on Stability Problems for Stochastic Models, Book of Abstracts, 2018:93–95.
- FDA Update: Budeprion XL 300 mg Not Therapeutically Equivalent to Wellbutrin XL 300 mg: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm322161.htm>.
- FDA Approval Package for Bupropion HCl extended-release (XL) 300 mg Tablets https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/077415.pdf.