

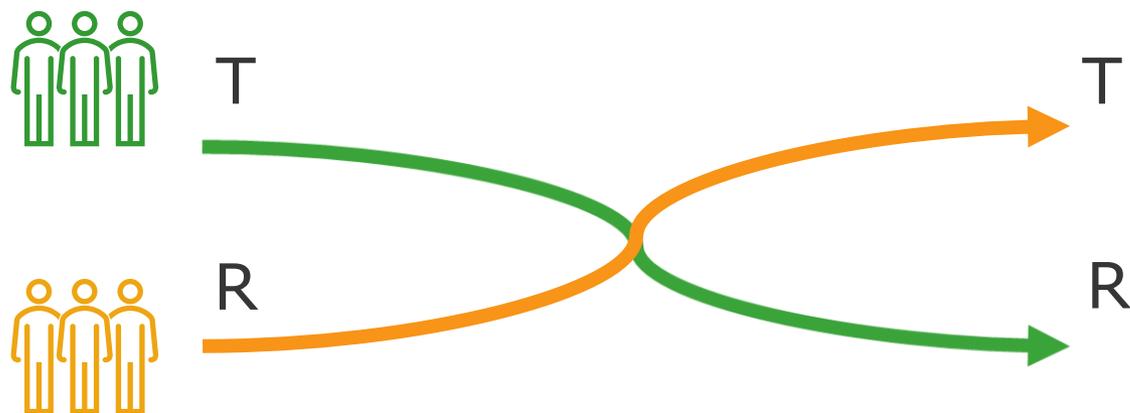


# Применение методов ФКФД моделирования для проверки биоподобия лекарственных препаратов

Петров Александр

# Дизайн клинического исследования инсулинов

Двойное слепое, рандомизированное, сравнительное перекрестное исследование



T – Тестовый препарат

R – Референтный препарат

# Clamp исследование

**ФД  
данные**

Концентрация  
глюкозы

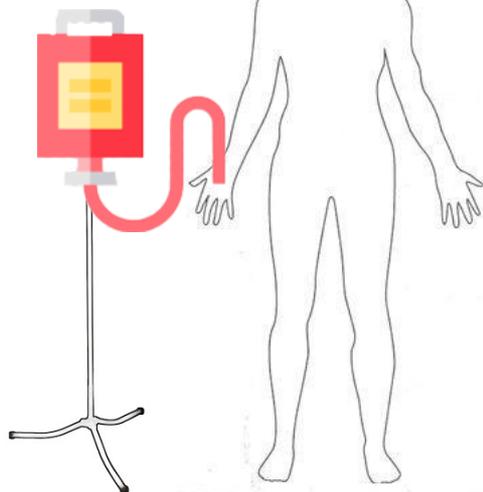


Доза  
инсулина



**ФК  
данные**

Скорость  
Инфузии  
Глюкозы  
(GIR)



Концентрация  
инсулина



# Гипотеза о биоподобии препаратов

$$H_0: \frac{\mu_T}{\mu_R} < L \text{ или } \frac{\mu_T}{\mu_R} > U$$

$$H_1: L \leq \frac{\mu_T}{\mu_R} \leq U$$

$$C_{1,2} = (\mu_T - \mu_R) \pm t_{1-\alpha, N_1+N_2-2} * \sqrt{MSE * \left( \frac{1}{2N_1} + \frac{1}{2N_2} \right)}$$

$L$  и  $U$  - нижняя и верхняя принятые допустимые границы биоаналогичности (80% – 125%)

$\mu_T$  и  $\mu_R$  - генеральные геометрические средние показателей сравнения для тестируемого лекарственного средства и препарата сравнения

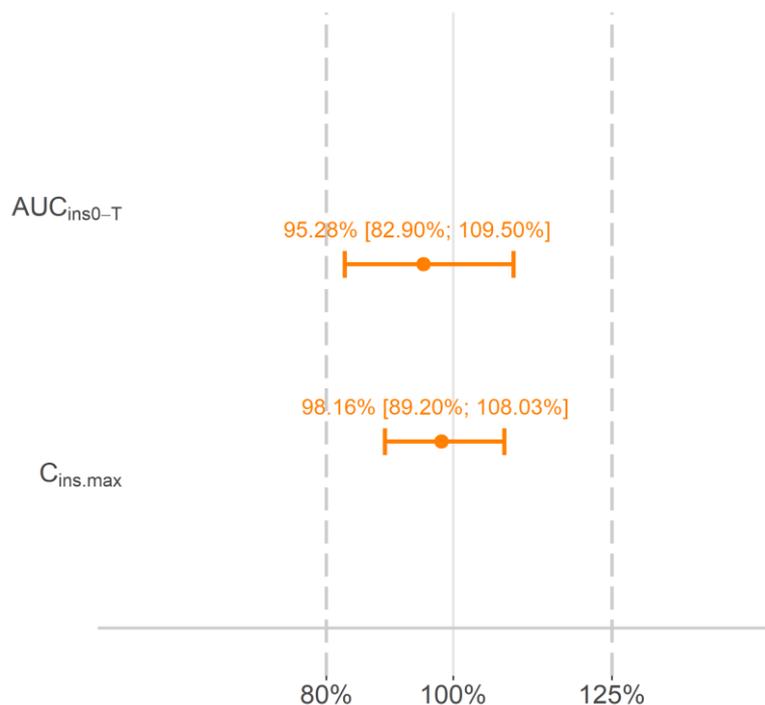
$t_{1-\alpha, N_1+N_2-2}$  -  $(1 - \alpha)$  квантиль  $t$  - распределения с  $N_1 + N_2 - 2$  степенями свободы

$N_{1,2}$  - количество добровольцев в первой и второй последовательностях

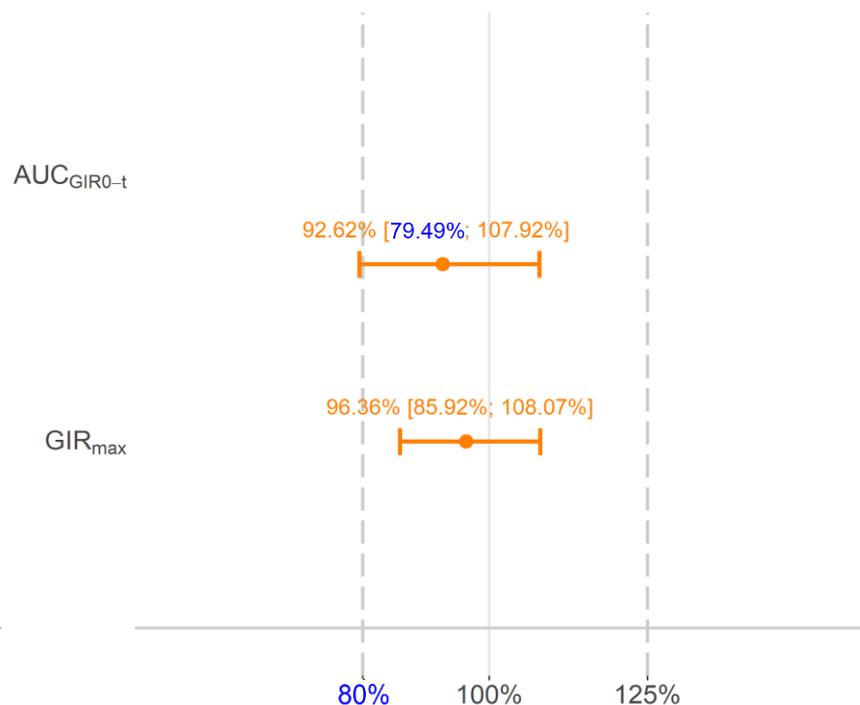
$MSE$  - среднеквадратичная ошибка, оцененная с помощью метода ANOVA

# Проверка биоподобия на реальных данных

## ДИ для ФК параметров инсулина



## ДИ для ФД параметров инсулина

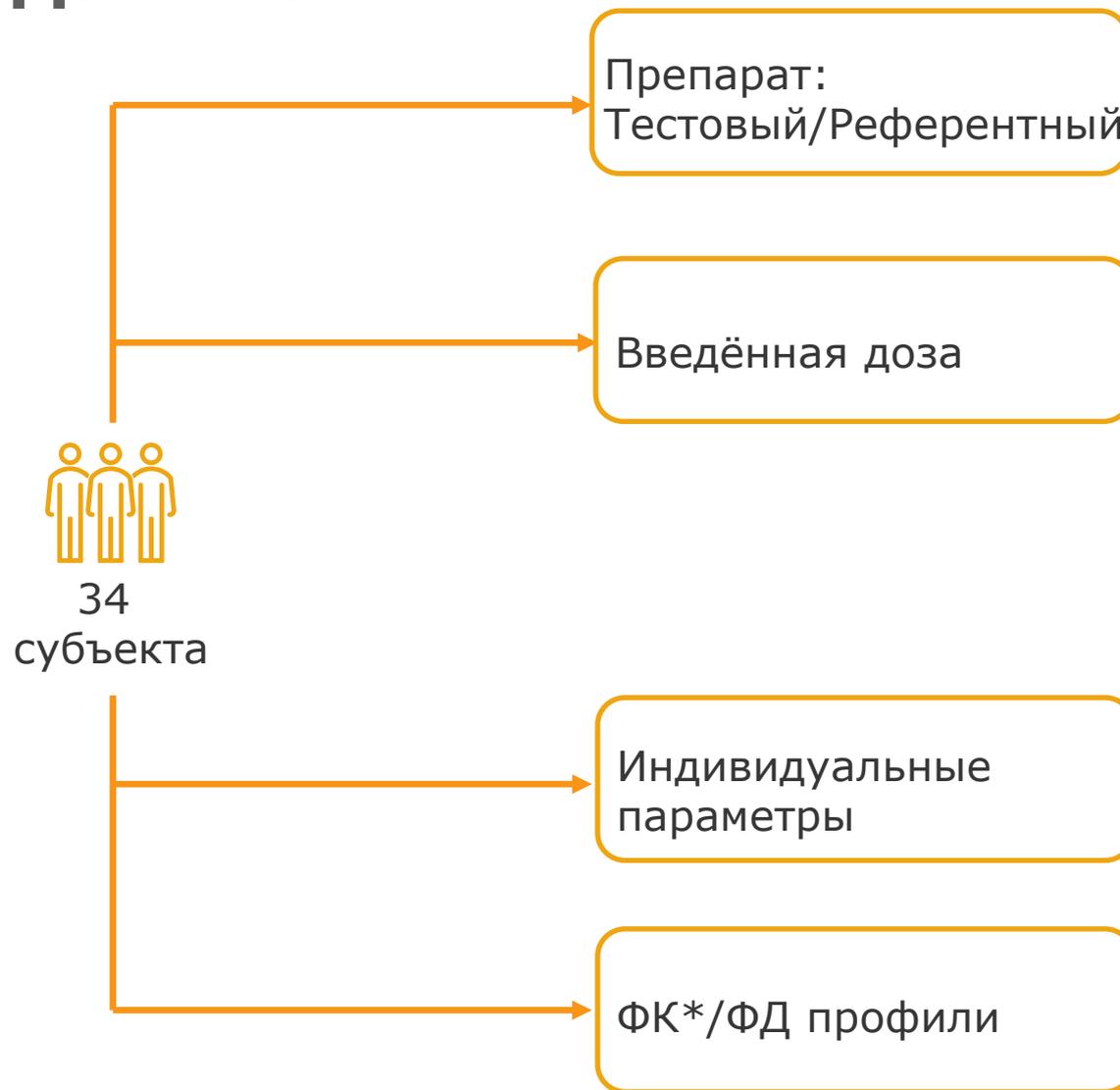


Препараты не биоподобны  
или  
недостаточно субъектов ?



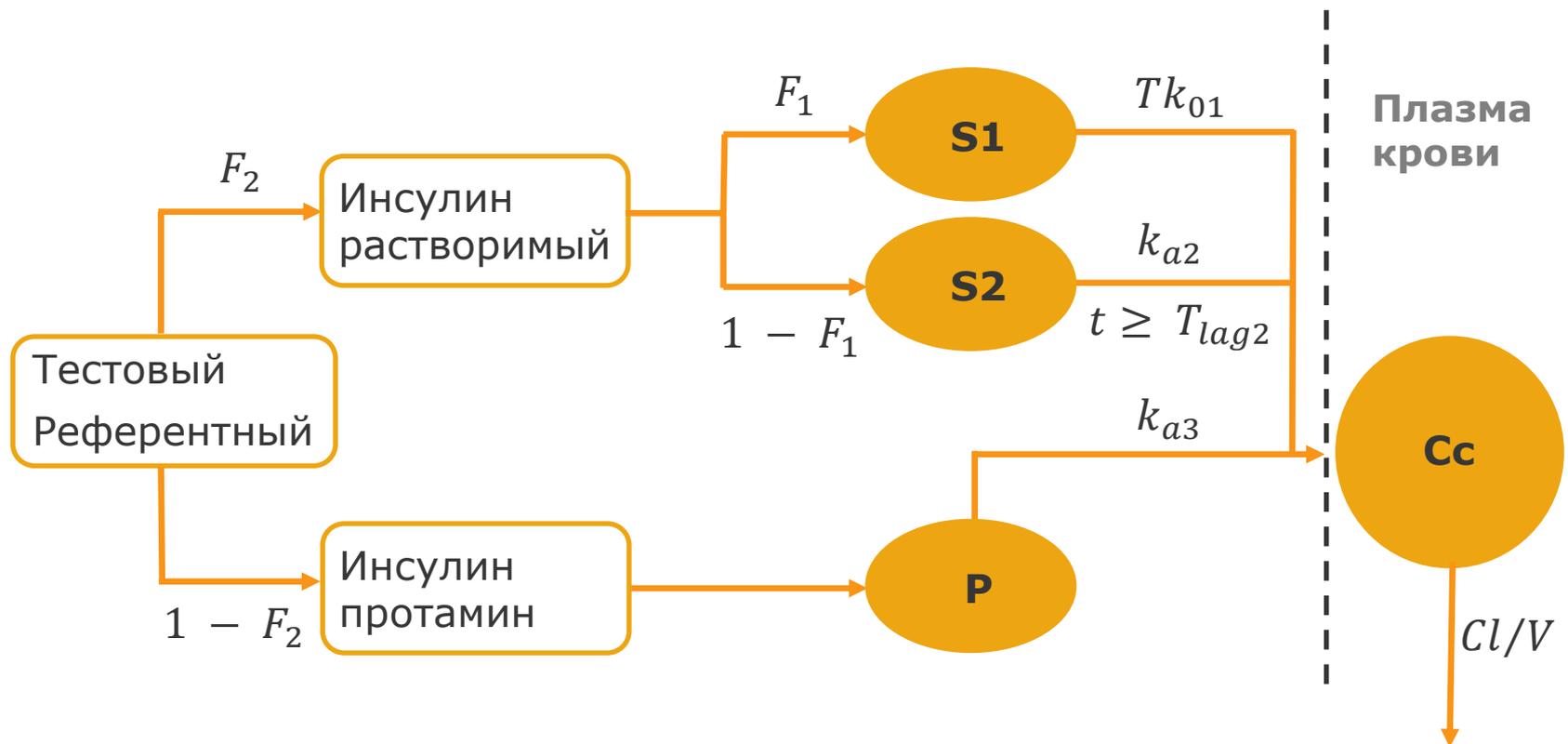
Доберём субъектов до необходимой  
статистической мощности  
с помощью симуляции

# Данные



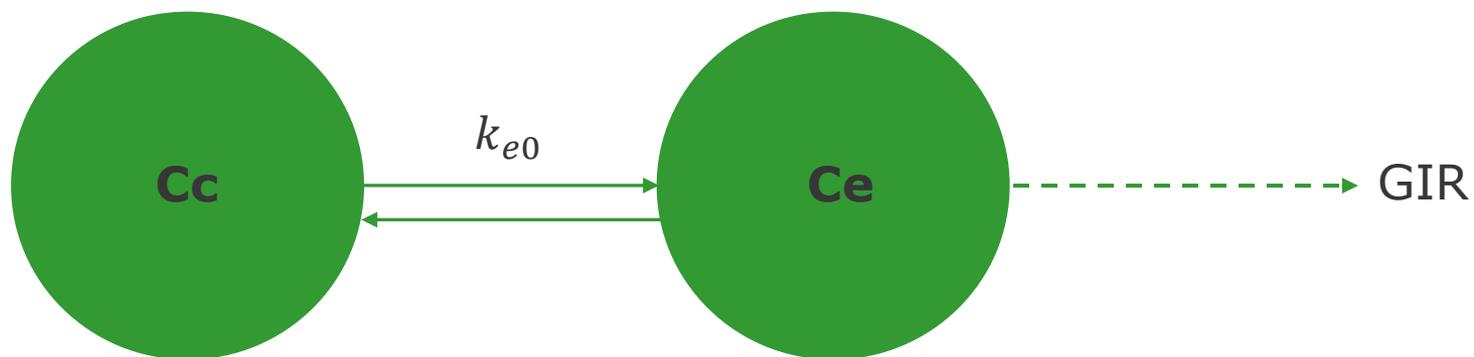
*\*Цензурирование концентраций ниже 10 мкМЕ/мл*

# Структурная модель ФК



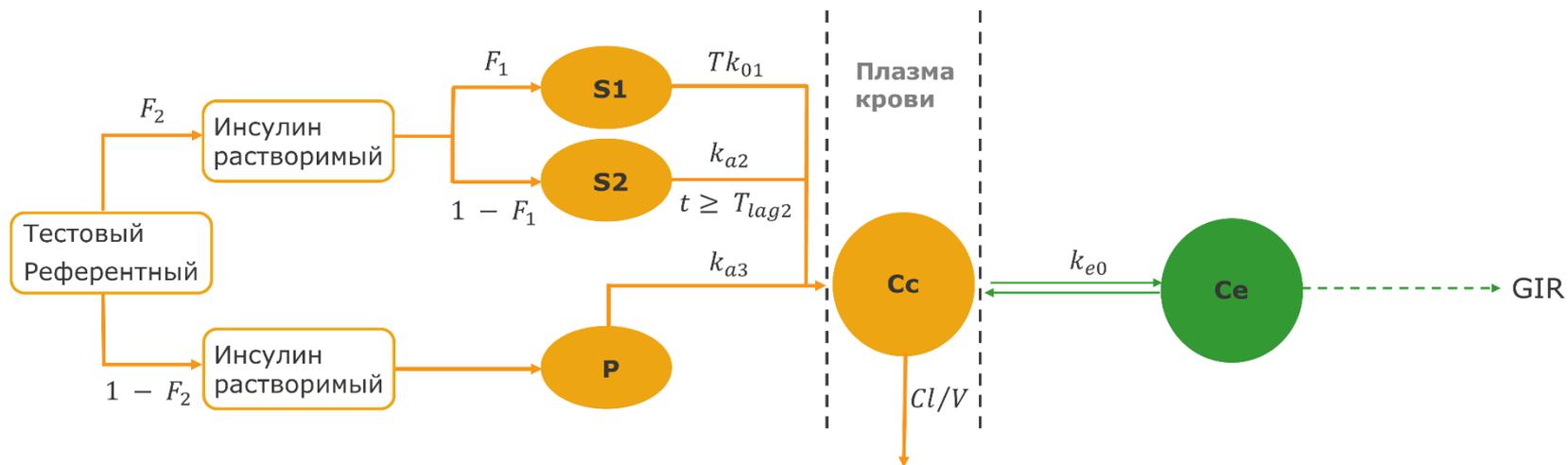
# Структурная модель ФД

## Effect compartment



$$GIR(t) = \frac{GIR_{max} Ce(t)^\gamma}{Ce(t)^\gamma + EC_{50}^\gamma}$$

# Структурная модель ФКФД



## Допущения

- ✓ Использование фиксированных параметров ФК

# Модель со смешанными эффектами

$$\theta_{ik} = \theta_{pop} + \eta_i^{(0)} + \eta_{ik}^{(1)} + \beta_{cov} * cov_{ik}$$

Значение параметра для субъекта  $i$  в период  $k$

Фиксированные эффекты

Популяционное значение параметра

Случайные эффекты

Случайный эффект для субъекта  $i$   
 $\sim N(0, \omega^2)$

Случайный эффект для субъекта  $i$  в период  $k$   
 $\sim N(0, \gamma^2)$

Ковариаты

Коэффициент при ковариате

Значение ковариаты для субъекта  $i$  в период  $k$

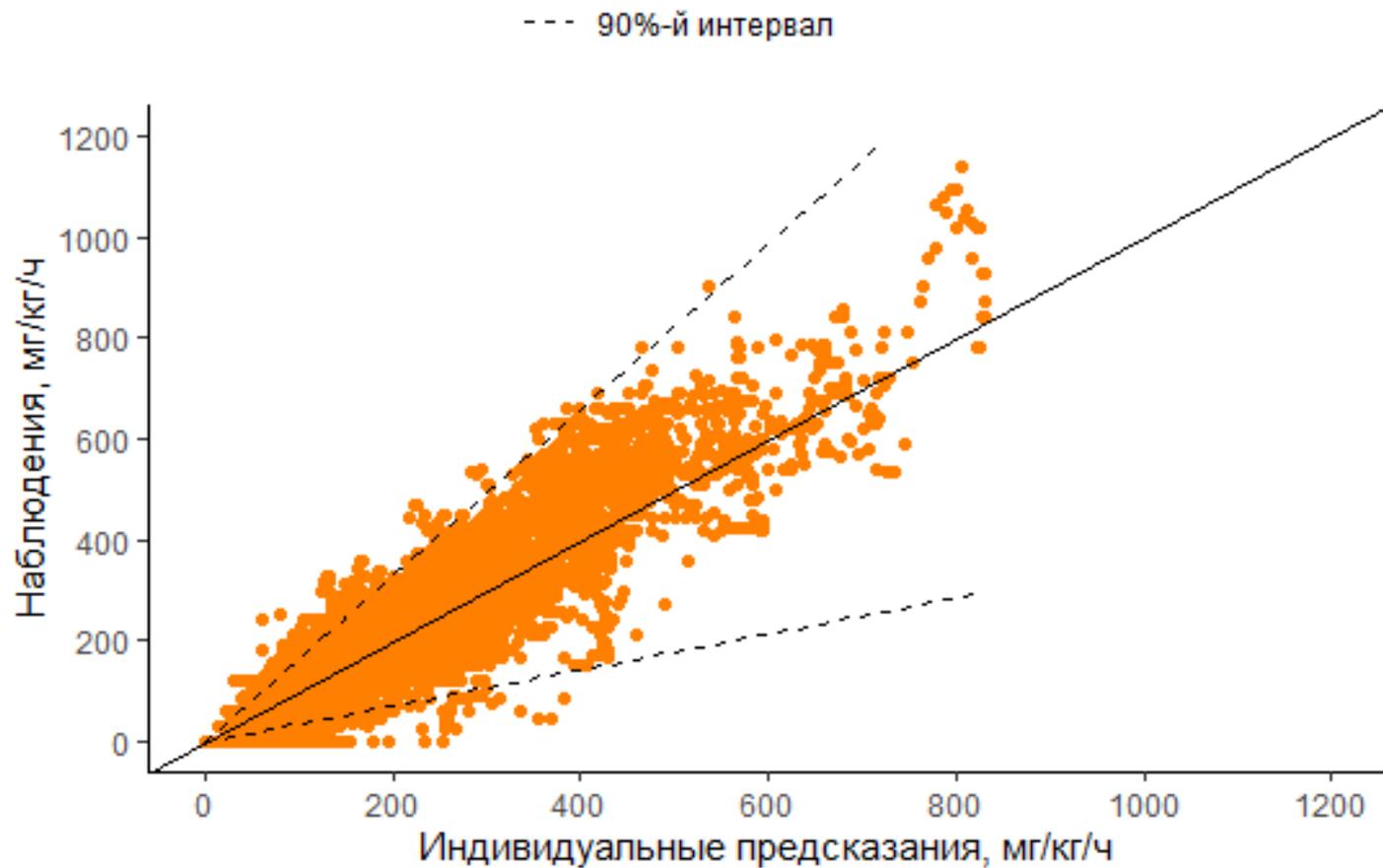
$$Y_{ij} = f(\theta, \eta, \beta_{cov}, t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$

Значение эффекта для субъекта  $i$  для измерения  $j$

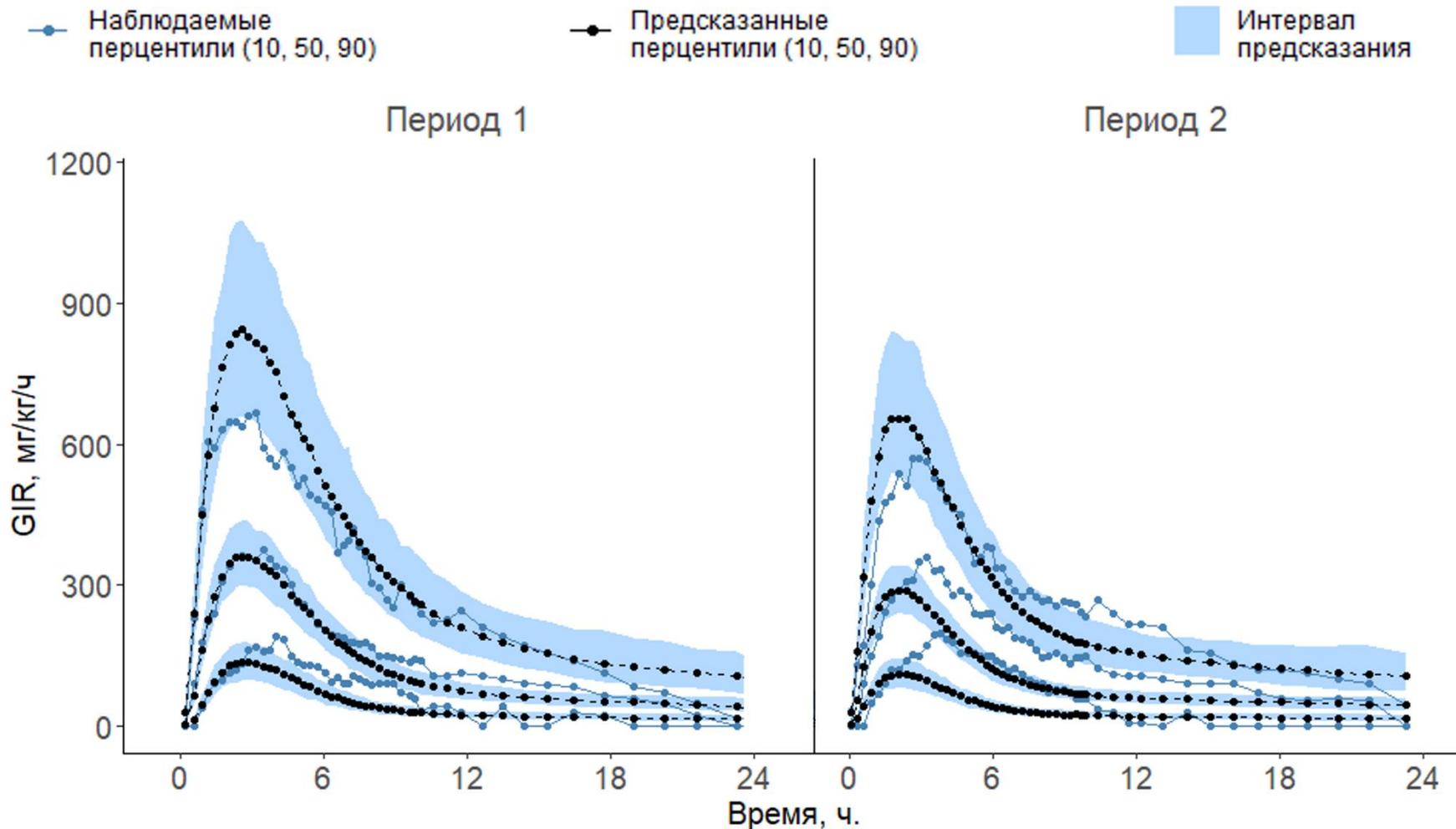
Структурная модель

Остаточная ошибка для субъекта  $i$  для измерения  $j$

# Наблюдения / предсказания

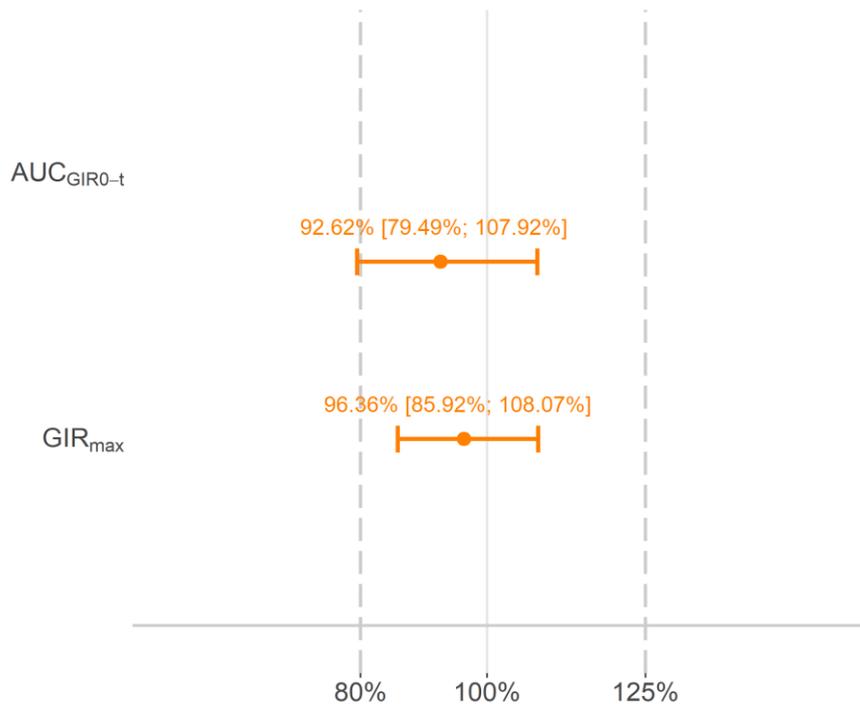


# Визуальная проверка предсказания

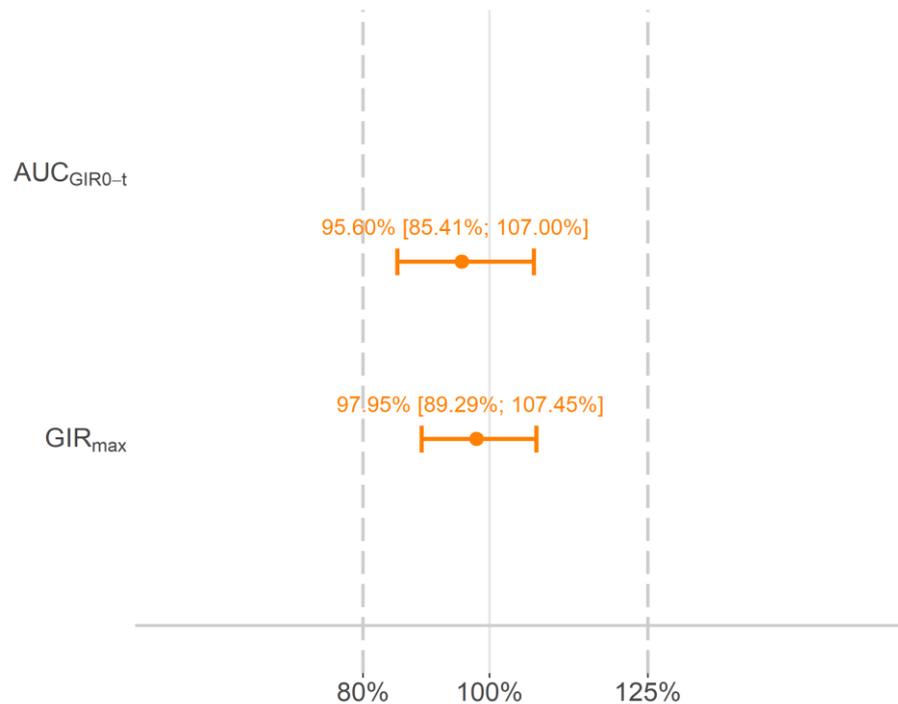


# Доверительный интервал

## Без симуляций



## С симуляцией



# Результаты

- ✓ Показано, что ДИ по ФД не входил в границы биоподобия из-за недостающей мощности.
- ✓ Опробован подход с симуляцией недостающих субъектов при проверке биоподобия.

# Спасибо за внимание!

Петров Александр

Герофарм

191144, СанктПетербург, Деловой квартал «Невская Ратуша», Дегтярный пер., 11Б, эт. 10-й

[alexandr.petrov@geropharm.com](mailto:alexandr.petrov@geropharm.com)

# Фиксированные параметры моделирования

Параметр	Значение	SD для iiv случайных эффектов
$Tk_{0\_pop}$	4.79	0.74
$k_{a2\_pop}$	1.07	0.20
$k_{a3\_pop}$	0.02	0.32
$F_{1\_pop}$	0.24	0.77
$F_{2\_pop}$	0.3	-
$T_{lag2\_pop}$	0.31	0.74
$V\_pop$	50.35	0.43
$beta\_V\_logTWEIGHT$	2.19	-
$Cl\_pop$	42.82	0.23
$gamma\_pop$	1	-
$a_1$	0.65	-
$b_1$	0.24	-

# Результирующие параметры моделирования

Модель	Параметр	Значение (RSE %)	SD для iiv случайных эффектов (RSE %)	SD для iov случайных эффектов (RSE %)
1	$GIR_{max\_pop}$	956 (10.6 %)	0.44 (14.4 %)	0.26 (11.9 %)
1	$EC_{50\_pop}$	126 (8.8 %)	-	-
1	$k_{e0\_pop}$	1.06 (0.03 %)	-	-
1	$b_2$	0.39 (0.8 %)	-	-
2	$GIR_{max\_pop}$	1160 (12.8 %)	0.55 (23.7 %)	0.59 (13.2 %)
2	$EC_{50\_pop}$	146 (18.6 %)	0.85 (22.4 %)	0.81 (12.5 %)
2	$k_{e0\_pop}$	1.19 (11.4 %)	-	0.90 (10.0 %)
2	$b_2$	0.38 (0.8 %)	-	-

# Информационные критерии

Модель	-2 x log-likelihood	Akaike Information Criteria (AIC)	Bayesian Information Criteria (BIC)
1	126472.27	126484.27	126497.59
2	125851.11	125869.11	125889.09

# Расчет доверительных интервалов

Реальные / Реальные + симуляция	Параметр	Отн. ср. геом. T/R	90% ДИ	Допустимые значения для 90% ДИ	CV
P	<i>AUCGIR0-t</i> , мг/кг × ч	0.93	79.48% - 107.92%	80% - 125%	31.70%
P	<i>GIRmax</i> , мг/кг/мин	0.96	85.92% - 108.07%	80% - 125%	23.52%
P + C	<i>AUCGIR0-t</i> , мг/кг × ч	0.96	85.41% - 107.00%	80% - 125%	31.00%
P + C	<i>GIRmax</i> , мг/кг/мин	0.98	89.29% - 107.45%	80% - 125%	25.27%

Параметр	95% ДИ для нижней границы	95% ДИ для верхней границы
<i>AUCGIR0-t</i> , мг/кг × ч	85.25% - 85.57%	106.79% - 107.21%
<i>GIRmax</i> , мг/кг/мин	89.12% - 89.45%	107.24% - 107.65%

# Выбор финальной модели

