

Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов

Ромодановский Д. П.¹, Хохлов А. Л.²

¹ — ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия, Москва

² — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Аннотация. Прогнозирование результатов исследования биоэквивалентности является актуальной и важной задачей при разработке протоколов клинических исследований биоэквивалентности. *Цель работы:* разработать алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. *Материалы и методы:* проведён анализ основных факторов, сопряжённых с проведением исследований биоэквивалентности, на данных 290 исследований биоэквивалентности; охарактеризована информативность факторов и определены соответствующие баллы (прогностические коэффициенты) каждой градации каждого фактора; разработана прогностическая таблица и алгоритм расчёта прогноза; выполнен анализ чувствительности и специфичности разработанного прогностического алгоритма в сравнении с контрольной выборкой (данные 65 исследований биоэквивалентной из открытых источников). Статистическую обработку проводили с помощью программ SPSS Statistics v. 25 и Microsoft Office Excel 2016. *Результаты.* Описаны результаты выполненных анализов по определению информативных факторов различными методами оценки. Приведены уравнения для выполнения соответствующих расчетов. Показаны ключевые и наиболее информативные признаки, на основании которых создана прогностическая таблица и разработан алгоритм прогноза. Представлены результаты анализа чувствительности и специфичности алгоритма прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности. *Заключение:* разработан алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности. Алгоритм показал высокие значения чувствительности и специфичности, а также низкий процент ошибок.

Ключевые слова: биоэквивалентность; прогноз результатов; информативные факторы

Для цитирования:

Ромодановский Д.П., Хохлов А.Л. Возможность прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе последовательного статистического анализа информативных факторов // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.80-99. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-80-99

The ability to predict the results of bioequivalence studies based on a consistent statistical analysis of informative factors

Romodanovsky DP¹, Khokhlov AL²

¹ — Scientific Center for Expertise of Medical Devices Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation, Russia, Moscow

² — Yaroslavl State Medical University, Russian Federation, Russia, Yaroslavl

Abstract. Predicting the results of bioequivalence studies is an urgent and important task in developing protocols for clinical studies of bioequivalence. *Objective:* to develop an algorithm for predicting bioequivalence results based on factors with a sufficient degree of informativeness. *Materials and methods:* the analysis of the main factors associated with conducting bioequivalence studies on the data of 290 bioequivalence studies; the informativeness of the factors is characterized and the corresponding points (prognostic factors) of each gradation of each factor are determined; a forecast table and forecast calculation algorithm have been developed. The sensitivity and specificity of the developed prognostic algorithm compared with the control sample (data from 65 bioequivalent studies from open sources). Statistical processing performed using SPSS Statistics v. 25 and Microsoft Office Excel 2016. *Results:* The results of the analysis performed to determine the informative factors by various assessment methods described. Equations are given for performing the corresponding calculations. The key and most informative features are shown, on the basis of which a forecast table is created and a forecast algorithm is developed. The results of the analysis of the sensitivity and specificity of the algorithm for predicting the results of bioequivalence studies are presented. *Conclusion:* an algorithm and a calculator for predicting the results of bioequivalence based on factors with a sufficient degree of information content have been developed. The algorithm showed high values of sensitivity and specificity, as well as a low percentage of errors.

Keywords: bioequivalence; prediction of results; informative factors

For citation:

Romodanovsky DP, Khokhlov AL. The ability to predict the results of bioequivalence studies based on a consistent statistical analysis of informative factors. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(1):80-99. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-80-99

Введение

Прогнозирование результатов исследования биоэквивалентности является актуальной и важной задачей при разработке протоколов клинических исследований биоэквивалентности.

Известно, что успех исследования биоэквивалентности зависит от правильного статистического планирования биоаналитического исследования [1]. Существует прямая связь между количеством субъектов, включённых в исследование, внутрииндивидуальной вариабельностью лекарственных препаратов и мощностью исследования. Чем выше внутрииндивидуальная вариабельность исследуемых препаратов, тем больше количество субъектов исследования требуется для достижения адекватной мощности результатов исследования [2].

Поэтому при планировании исследований биоэквивалентности в настоящее время принято опираться на данные ранее проведённых исследований, а именно на значения внутрииндивидуальной вариабельности, с помощью которых можно спрогнозировать требуемый объём выборки [2].

Вместе с тем, известны случаи, когда для некоторых лекарственных препаратов либо не удаётся подтвердить биоэквивалентность в фармакокинетических исследованиях, либо для этого требуются чрезмерные затраты на проведение исследования, даже с учётом возможности их сокращения путём использования повторного дизайна исследований. В таких случаях, проводят либо исследования по фармакодинамическим конечным точкам, либо исследования терапевтической эквивалентности [3].

Например, в «Orange book» Американского регулятора обращения лекарственных средств имеется перечень зарегистрированных лекарственных препаратов, для которых имеются доказательства биоэквивалентности, или такие данные отсутствуют. Согласно данным 2020 года, для 12 лекарственных препаратов биоэквивалентность не была подтверждена [4]. В этот перечень вошли препараты со следующими международными непатентованными наименованиями (метилтестостерон, циклоспорин, эритромицин, эстрадиол, фенофибрат, габапентин, изотретионин, метилфенидат, пропранолол, дилтиазем, топирамат, пропилтиоурацил). Стоит отметить, что большинство из этих препаратов были в лекарственных формах с модифицированным высвобождением, для которых предъявляются более строгие требования к доказательству биоэквивалентности [5].

Спрогнозировать результаты фармакокинетического исследования опираясь только на данные внутрииндивидуальной вариабельности, с достаточной степенью точности не представляется возможным. В связи с этим, важной задачей является поиск новых прогностических факторов, которые могли бы с приемлемой чувствительностью и специфичностью

прогнозировать результат исследований биоэквивалентности. Отрицательный прогноз, будет говорить о нецелесообразности проведения сравнительного фармакокинетического исследования в пользу выбора проведения сравнительного исследования по фармакодинамическим точкам или терапевтического исследования биоэквивалентности.

Цель работы — разработать алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Для моделирования прогноза выбрана последовательная процедура распознавания образов, основанная на поэтапном раздельном определении прогностической значимости признаков через оценку их информативности в отношении требуемого конечного результата, расчёте прогностических коэффициентов и создании прогностической таблицы по типу патометрического анализа, известного в клинической практике метода дифференциальной диагностики заболеваний [6].

Для достижения поставленной цели было необходимо определить основные факторы-признаки, сопряжённые с проведением исследований биоэквивалентности; охарактеризовать их информативность и присвоить каждой градации фактора соответствующие баллы; разработать прогностическую таблицу основных факторов, влияющих на результаты исследований биоэквивалентности; провести анализ чувствительности и специфичности разработанного прогностического алгоритма.

Материалы и методы исследования

Определение основных факторов связанных с результатами исследований биоэквивалентности было проведено по данным результатов 290 исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов, прошедших экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. В 252 исследованиях были достигнуты 90 % доверительные интервалы, укладывающиеся в установленный диапазон 80,00-125,00 %, и в 38 исследованиях — границы 90 % доверительных интервалов выходили за рамки указанного диапазона. Таким образом, были сформированы две группы наблюдений (А и В): «эквивалентные» и «неэквивалентные».

По каждому исследованию сформированы факторы, которые могут повлиять на прогноз результатов исследований биоэквивалентности. Нормальность распределения признаков в группах наблюдений определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, различия по каждому признаку рассчитывались с помощью критерия Стьюдента в случае нормального распределения или критерия Мана-Уитни в случае распределения отличного от нормального. Для обоснования включения ряда факторов применяли метод корреляционного анализа.

Для наиболее значимых признаков определены значения информативности по формуле Кульбака в модификации Гублера Е.В. Факторы с низкой информативностью были подвергнуты многофакторному анализу с целью извлечения объединённых факторов и оценкой их информативности.

Факторы со значением информативности более 0,5 включены в прогностическую таблицу, в которой для каждого фактора определены интервалы значений и соответствующие им прогностические коэффициенты (баллы). Пороги для принятий решений определены по методу последовательного статистического анализа Вальда А. исходя из значений ошибок I и II рода, принятых в исследованиях биоэквивалентности.

Проверка чувствительности и специфичности были выполнены на обучающей выборке из 290 проанализированных исследований и контрольной выборке из результатов 65 исследований, определённых при случайном поиске по данным литературы.

Результаты и обсуждение

По результатам исследований биоэквивалентности мы выделили 26 факторов-признаков: длительность забора крови; количество точек забора крови; период отмывки; общее количество субъектов; количество мужчин; количество женщин; аналитический метод; нижний предел количественного определения аналитического метода (НПКО); максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) исследуемого (Т) и референтного (R) препаратов; площадь под кривой «концентрация-время» в ин-

тервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества (AUC_{0-t}) Т и R; время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) Т и R; коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; категория лекарственного препарата (ЛП) (обычные ЛП, высоковариабельные ЛП, ЛП с узким терапевтически диапазоном, ЛП аналоги эндогенных соединений, высоковариабельные и с узким терапевтическим диапазоном, высоковариабельные аналоги эндогенных соединений); наличие статистически значимых половых различий; класс биофармацевтической классификационной системы (БКС); лекарственная форма (немедленное или модифицированное высвобождение); нижняя граница (НГ) 90 % доверительного интервала (ДИ) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; верхняя граница (ВГ) 90 % ДИ $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ; точечная оценка (point estimate (PE)) $C_{\max}$ и AUC_{0-t} .

Достоверность отличий в группах А и В, по каждому фактору оценивали по критерию Манна-Уитни, т. к. распределение в большинстве случаев отличалось от нормального, согласно критерию Колмогорова-Смирнова, кроме факторов «НГ 90 % ДИ AUC_{0-t} » и «РЕ $C_{\max}$ », для которых в обеих группах значения переменной достаточно хорошо подчинялись нормальному распределению (табл. 1). Для данных факторов отсутствовали статистически значимые различия и при применении критерия Манна-Уитни, и критерия Стьюдента ($p > 0,05$).

Статистически значимо различающиеся факторы были включены в анализ оценки информативности (6 факторов).

Таблица 1

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
Длительность забора крови	А	<0,0001	0,612
	В	<0,0001	
Количество точек	А	<0,0001	0,563
	В	0,2	
Период отмывки	А	<0,0001	0,970
	В	<0,0001	
Количество субъектов	А	<0,0001	0,225
	В	<0,0001	
Количество мужчин	А	<0,0001	0,474
	В	<0,0001	
Количество женщин	А	<0,0001	0,045
	В	<0,0001	
Аналитический метод	А	<0,0001	0,957
	В	<0,0001	

Таблица 1 (продолжение)

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

НПКО	A	<0,0001	0,644
	B	<0,0001	
$C_{\max}$ T	A	<0,0001	0,483
	B	<0,0001	
$C_{\max}$ R	A	<0,0001	0,411
	B	<0,0001	
AUC_{0-t} T	A	<0,0001	0,675
	B	<0,0001	
AUC_{0-t} R	A	<0,0001	0,591
	B	<0,0001	
$t_{\max}$ T	A	<0,0001	0,745
	B	<0,0001	
$t_{\max}$ R	A	<0,0001	0,877
	B	<0,0001	
CV_{intra} AUC_{0-t}	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
CV_{intra} $C_{\max}$	A	0,001	<0,0001*
	B	0,2	
Категория ЛП	A	<0,0001	<0,0001*
	B	<0,0001	
Половые различия	A	<0,0001	0,368
	B	<0,0001	
Класс БКС	A	<0,0001	0,152
	B	<0,0001	
Лекарственная форма	A	<0,0001	0,407
	B	<0,0001	
НГ 90% ДИ $C_{\max}$	A	0,033	0,001*
	B	0,005	
ВГ 90% ДИ $C_{\max}$	A	0,048	0,015*
	B	0,050	
НГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	0,2	0,241
	B	0,2	
ВГ 90% ДИ AUC_{0-t}	A	<0,0001	<0,0001*
	B	0,104	
PE $C_{\max}$	A	0,2	0,666
	B	0,192	
PE AUC_{0-t}	A	0,048	0,092
	B	0,2	

Примечания: НПКО — нижний предел количественного определения аналитического метода; $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; ЛП — лекарственный препарат; БКС — биофармацевтическая классификационная система; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (90 % ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; PE — точечная оценка; * — статистически значимо различающиеся факторы.

Также в анализ информативности были включены такие факторы, как:

- * НГ 90 % ДИ AUC_{0-t} , $PE C_{max}$, $PE AUC_{0-t}$ как непосредственно связанные между собой и факторами НГ 90 % ДИ C_{max} , ВГ 90 % ДИ C_{max} , ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t} (коэффициент корреляции составил более 0,7, что говорит о сильной положительной статистически значимой связи (по Спирмену), таблица 2 и факторы;
- * $C_{max} T$, $C_{max} R$, $AUC_{0-t} T$, $AUC_{0-t} R$, $t_{max} T$, $t_{max} R$, длительность забора крови, период отмывки, количество точек забора, количество субъектов, т. к. это ключевые параметры, определяющие фармакокинетику ЛП и крайне важны для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности. Факторы $C_{max} T$, $C_{max} R$, $AUC_{0-t} T$, $AUC_{0-t} R$, $t_{max} T$, $t_{max} R$ были объединены путём нахождения средних — « C_{max} », « AUC_{0-t} » и « t_{max} » за вычетом резко выделяю-

щихся значений, для снижения дублирующих факторов, т. к. значения в подгруппах Т и R очень близки. Факторы C_{max} , AUC_{0-t} и t_{max} также статистически значимо не отличались в группах сравнения А и В, распределение отличалось от нормального (табл. 3).

Как было сказано выше, при построении алгоритма прогнозирования исходов исследований биоэквивалентности нами выбрана «последовательная прогностическая процедура», позволяющая учитывать вклад того или иного фактора в вероятность того или иного прогноза. Данный подход был предложен Вальдом А. и был модифицирован в работах Гублера Е.В. и Генкина А.А. [7, 8] Разработанный алгоритм вместе с применением меры расчёта информативности Кульбака позволяет решать прогностические задачи и получать результаты в виде таблицы прогностических коэффициентов [8—10].

Таблица 2

Парные корреляции по Спирмену

		Корреляции					
		НГ 90 % ДИ C_{max}	ВГ 90 % ДИ C_{max}	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	$PE C_{max}$	$PE AUC_{0-t}$
НГ 90 % ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции	1,000	0,358	0,553	0,103	0,809	0,399
	Знач. (двухсторонняя)		0,000	0,000	0,079	0,000*	0,000
ВГ 90 % ДИ C_{max}	Коэффициент корреляции		1,000	0,212	0,575	0,812	0,471
	Знач. (двухсторонняя)			0,000	0,000	0,000*	0,000
НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции			1,000	0,301	0,439	0,798
	Знач. (двухсторонняя)				0,000	0,000	0,000*
ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	Коэффициент корреляции				1,000	0,394	0,786
	Знач. (двухсторонняя)					0,000	0,000*
$PE C_{max}$	Коэффициент корреляции					1,000	0,506
	Знач. (двухсторонняя)						0,000
$PE AUC_{0-t}$	Коэффициент корреляции						1,000
	Знач. (двухсторонняя)						

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; PE — точечная оценка; * — статистически значимые корреляции.

Таблица 3

Нормальность распределения и статистически значимые различия в группах А и В

Фактор	Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова	Критерий Манна-Уитни
		Асимп. знач. (двухсторонняя)	Асимп. знач. (двухсторонняя)
C_{max}	А	<0,0001	0,443
	В	<0,0001	
AUC_{0-t}	А	<0,0001	0,639
	В	<0,0001	
t_{max}	А	<0,0001	0,852
	В	<0,0001	

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} — время достижения максимальной концентрации.

Выбранные 16 факторов были оценены по их информативности. Для чего были определены интервалы значений каждого фактора в группах А и В, а также частоты попадания значений каждого фактора в данные интервалы. Интервалы для каждого фактора определялись исходя из имеющихся значений и их дискурсивного распределения. Для каждого интервала рассчитаны прогностические коэффициенты и информативность.

Частоты (Р) рассчитывались по формуле:

$$P_i = (n_i/N) \times 100$$

где i — интервал значений фактора, n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 N — сумма всех значений фактора в изучаемой группе.

Прогностические коэффициенты (ПК) рассчитывали интервала фактора по формуле:

$$ПК_i = 5 \times \log(PA_i/PB_i)$$

где PA_i и PB_i — частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Информативность (I, мера Кульбака) факторов рассчитывали по формуле:

$$I_i = 5 \times \log \left(\frac{PA_i}{PB_i} \right) \times \frac{1}{2} (PA_i - PB_i)$$

где PA_i и PB_i — частоты встречаемости значения фактора в интервале i , в группах, отличающихся исходом (А и В, «эквивалентные» или «неэквивалентные»).

Стоит отметить, что существуют различные подходы к расчёту прогностических коэффициентов и информативности. В самом простом виде используются фактические частоты РА и РВ (рассчитанные по формуле 1), однако в случае выявления нулевых значений фактора, или значений близких к ± 0 , в некоторых интервалах это приводит к случайным колебаниям частотей.

Для снижения этих колебаний предложены следующие виды сглаживания: методом взвешенной скользящей средней, сглаживание на основе аппроксимации эмпирического распределения нормальным, сглаживание путём замены нулевых значений на значения отличные от 1. Метод аппроксимации распределений, несмотря на трудоёмкость вычисления, по данным Гублера Е.В. не всегда приводит к отысканию аппроксимирующего известного распределения [9]. Поэтому в своей работе мы отказались

от применения данного метода и решили использовать метод экспоненциального сглаживания, встроенный в пакет анализа данных Microsoft Excel.

Экспоненциальное сглаживание применяется для того, чтобы придать самым актуальным данным большего веса за счёт введённого коэффициента (константы сглаживания).

Особенность метода экспоненциального сглаживания заключается в том, что в процедуре нахождения сглаженного уровня используются значения только предшествующих уровней ряда, взятые с определённым весом, причём вес уменьшается по мере удаления его от момента времени, для которого определяется сглаженное значение уровня ряда.

Для константы сглаживания наиболее подходящими являются значения от 0,2 до 0,3. Эти значения показывают, что ошибка текущего прогноза установлена на уровне от 20 до 30 % ошибки предыдущего прогноза. Более высокие значения константы ускоряют отклик, но могут привести к непредсказуемым выбросам. Низкие значения константы могут привести к большим промежуткам между предсказанными значениями.

Как правило, чем больше α , тем больше влияние на прогноз. Мы взяли значение $\alpha=0,3$ (30 %), что означает, что остальные 70 % веса распределяются на остальные данные.

Сглаживание путём замены «0» значений проводили по формуле [8]:

$$P_i = (n_i + 1/N + b) \times 100$$

где i — интервал значений фактора;
 n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 N — сумма всех значений фактора в изучаемой группе;
 b — число интервалов фактора.

Сглаживание методом скользящей средней проводили по формуле:

$$P_i = \Sigma(n_i \times W_i) / \Sigma W_i$$

где i — интервал значений фактора;
 n_i — количество значений фактора в конкретном интервале;
 W_i — весовой коэффициент (при расчётах использовали коэффициент равный порядковому номеру интервала фактора (i) кратный 3, т. е. определялась сумма трёх значений числа наблюдений помноженных на соответствующие номера интервалов и поделённая на сумму интервалов, скользящее проводили кратно 3 интервалам.

Различные подходы давали разные значения информативности факторов (табл. 4).

Анализ показал, что информативность более — 0,5 (порог информативности) была получена для наибольшего количества факторов (12) при использовании метода сглаживания путём замены «0» значений, наименьшее количество (5) при использовании сглаживания методом скользящей средней взвешенной.

Как видно из таблицы 4, для метода сглаживания скользящей средней взвешенной была продемонстрирована статистическая значимость отличий от средних значений информативности для 4 методов. Таким образом, можно предположить, что данный метод наименее пригоден для построения прогноза, так как статистически значимо отличается от других рассмотренных методов. Аналогичным образом ис-

ключён метод без сглаживания, т. к. статистически значимо отличается от средних значений информативности для 3 оставшихся методов.

Среди оставшихся двух методов наименьшую вариабельность продемонстрировал метод экспоненциального сглаживания. Однако данный метод демонстрировал информативность выше порога только для 9 факторов и не включал такие важные факторы как нижние границы 90 % доверительных интервалов для параметров $C_{\max}$ и AUC_{0-t} и длительность забора крови в сравнении с методом замены «0» значений, описанным Гублером Е.В. [9].

Таким образом, для подготовки прогностической таблицы был выбран метод сглаживания путём замены «0» значений, т. к. он демонстрировал высокую

Таблица 4

Информативность факторов

Фактор	Без сглаживания	Сглаживание			Среднее значение 4 методов	Среднее значение 3 методов
		Замена «0» значений	Скользящая средняя взвешенная	Экспоненциальное сглаживание		
Длительность забора крови	0,52	0,69	0,21	0,36	0,48	0,55
Количество субъектов	0,21	0,28	0,06	0,24	0,23	0,28
AUC_{0-t}	0,02	0,44	0,02	0,38	0,40	0,42
НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,79	2,34	0,55	0,35	1,50	2,24
ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,80	2,01	0,74	1,38	1,81	1,83
НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,34	1,20	0,24	0,21	0,78	1,06
ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,29	0,98	0,30	0,68	0,87	0,88
РЕ $C_{\max}$	1,26	1,51	0,83	0,82	1,33	1,45
РЕ AUC_{0-t}	0,66	1,04	0,41	0,61	0,88	0,93
Количество точек	0,26	0,23	0,12	0,19	0,21	0,23
$CV_{intra} AUC_{0-t}$	0,88	0,80	0,52	0,70	0,74	0,80
$CV_{intra} C_{\max}$	0,57	0,70	0,58	0,63	0,72	0,71
Период отмывки	0,01	0,37	0,05	0,20	0,24	0,29
НПКО	0,02	0,44	0,03	0,08	0,23	0,25
$C_{\max}$	0,10	0,52	0,16	0,55	0,48	0,53
$t_{\max}$	0,51	0,72	0,39	0,66	0,70	0,77
Категория ЛП	1,41	1,36	0,28	0,91	1,00	1,24
Вариабельность, %	87,84	74,09	85,67	66,94	71,17	75,53
P по критерию Колмогорова-Смирнова	0,200	0,200	0,140	0,200	0,200	0,170
P в сравнении со средним 4 методов	0,076	0,424	0,008*	0,166	-	-
P в сравнении со средним 3 методов	0,037*	0,781	-	0,077	-	-

Примечания: AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; НПКО — нижний предел количественного определения аналитического метода; $t_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; P — статистическая значимость различий; * — различия рассчитаны с помощью критерия Стьюдента; жирным шрифтом выделены значения информативности, превышающие значение 0,5 (порог информативности).

информативность для наибольшего количества факторов и демонстрировал приемлемую флюктуацию значений. Также данный подход позволил получить прогностические коэффициенты для каждого интервала фактора, что более точно позволяет рассчитывать прогноз.

Таким образом, были определены 12 факторов, обладающих приемлемой информативностью для прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности.

Один из ключевых факторов планирования исследований — количество субъектов продемонстрировал низкую информативность, однако, по данным литературы, он является основополагающим критерием достижения необходимой мощности исследования [11, 12]. В связи с чем был выполнен факторный анализ методом главных компонент, всех факторов, которые коррелируют с данным показателем. Факторный анализ показал, что такие факторы, как количество субъектов и внутрииндивидуальная вариабельность $C_{\max}$ и AUC_{0-t} демонстрируют сильную положительную связь и могут быть объединены в единый фактор, с извлечением коэффициента линейной регрессии (табл. 5).

Таблица 5

Матрица компонент факторного анализа

Компоненты	Объединённый фактор
Количество субъектов	0,729
$CV_{\text{intra}} AUC_{0-t}$	0,809
$CV_{\text{intra}} C_{\max}$	0,923

Примечания: Метод выделения факторов: метод главных компонент. AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности.

Данный коэффициент можно назвать коэффициентом связи «выборка-вариабельность». Путём проведения анализа линейной регрессии были определены необходимые коэффициенты для уравнения регрессии, и данное уравнение имеет следующий вид:

$$K = N \times 0,03 + CV_{\text{intra}} C_{\max} \times 0,043 + CV_{\text{intra}} AUC_{0-t} \times 0,041 - 2,492$$

где K — коэффициент связи количества субъектов и вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} ;
 N — количество субъектов;
 $CV_{\text{intra}} C_{\max}$ и $CV_{\text{intra}} AUC_{0-t}$ — значения внутрииндивидуальной вариабельности.

Анализ информативности данного объединённого фактора показал информативность по выбранному методу сглаживания — 0,78. Учитывая, что данный фактор демонстрирует приемлемую информативность и позволяет учитывать такой важный показатель как количество субъектов, решили срав-

нить итоговую модель алгоритма прогнозирования с включением данного фактора вместо отдельных факторов $CV_{\text{intra}} C_{\max}$ и $CV_{\text{intra}} AUC_{0-t}$ и без его включения.

Поэтому по итогам анализа информативности были построены две прогностические таблицы 6 и 7, включающие, соответственно 11 и 12 факторов.

Последовательное суммирование прогностических коэффициентов (балов) по каждому из факторов (для вариантов его наличия или отсутствия, либо для отдельных его градаций) приведённых в прогностической таблице, позволяет рассчитать для каждого исхода и для каждого прогнозируемого результата сумму, соотношение которой с величинами прогностических порогов позволяет отнести дифференцируемый случай к тому или иному состоянию (прогнозу) с заданной вероятностью.

В математической статистике подобный подход, когда последовательное накопление информации продолжается до момента достижения порога, предложен Вальдом А. [7]. Он является отличительной особенностью последовательного статистического анализа. Вальд А. показал, что при таком подходе требуется в среднем вдвое меньше информации для принятия решения с определенным уровнем надёжности, чем при обычном «классическом».

В общем случае величины порогов для принятия решения с требуемым уровнем надёжности по Вальду А. в модификации Гублера Е.В. определяют по следующей формуле:

$$\text{Порог } A = 5 \log \frac{1-\alpha}{\beta}$$

$$\text{Порог } B = 5 \log \frac{\alpha}{1-\beta}$$

где α и β — ошибки первого и второго рода.

В исследованиях биоэквивалентности ошибка первого рода (α) связана с риском потребителя (выходом на рынок некачественного препарата) и жестко закреплена на уровне не более 5 %, ошибка второго рода (β) связана с риском производителя — невыход на рынок эквивалентного препарата (не менее 20 %).

Таким образом, для исследований биоэквивалентности прогностические пороги составляют:

- * для порога А (эквивалентный результат) — +3;
- * для порога В (неэквивалентный результат) — -6;

В случае если сумма прогностических коэффициентов по каждому фактору из прогностической таблицы будет равна +3 и выше, то можно судить о высокой вероятности получения эквивалентных результатов в исследовании биоэквивалентности, в случае если сумма будет равна -6 или менее, можно судить о высокой вероятности неэквивалентных результатов.

Таблица 6

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51

4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	РЕ AUC_{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98

Таблица 6 (продолжение)

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
8	Коэффициент связи количества субъектов и вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t}	-1,70	-1,25	1	0,01
		-1,25	-0,80	4	0,35
		-0,80	-0,35	1	0,03
		-0,35	0,10	1	0,02
		0,10	0,55	-1	0,04
		0,55	1,00	0	0,00
		1,00	1,45	-1	0,03
		1,45	1,90	-2	0,05
		1,90	2,35	1	0,01
		2,35	2,80	-4	0,13
		2,80	3,25	-4	0,03
		3,25	3,70	-5	0,09
		ИТОГО			0,78
9	$t_{\max}$, ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82

10	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
11	C _{max} , нг	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечание: ПК — прогностический коэффициент; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; УТД — узкий терапевтический диапазон; АЭС — аналог эндогенного соединения; ФК — фармакокинетика; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка.

Таблица 7

Прогностическая таблица с учётом коэффициентов внутрииндивидуальной variability

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
1	НГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-5	0,09
		0,7	0,75	-7	0,34
		0,75	0,8	-9	1,15
		0,8	0,85	2	0,11
		0,85	0,9	1	0,04
		0,9	0,95	3	0,36
		0,95	1	1	0,04
		1	1,05	-1	0,01
		1,05	1,1	-2	0,02
		1,1	1,15	-4	0,10
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			2,34
2	ВГ 90 % ДИ $C_{\max}$	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-5	0,09
		0,9	0,95	-3	0,07
		0,95	1	-1	0,02
		1	1,05	1	0,04
		1,05	1,1	1	0,06
		1,1	1,15	4	0,39
		1,15	1,2	2	0,07
		1,2	1,25	0	0,00
		1,25	1,3	-8	0,57
		1,3	1,35	-8	0,57
		1,35	1,4	-5	0,09
		ИТОГО			2,01
3	РЕ $C_{\max}$	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-5	0,09
		0,8	0,85	-6	0,17
		0,85	0,9	-3	0,12
		0,9	0,95	-1	0,03
		0,95	1	2	0,22
		1	1,05	3	0,34
		1,05	1,1	1	0,02
		1,1	1,15	-3	0,18
		1,15	1,2	-4	0,10
		1,2	1,25	-6	0,17
		1,25	1,3	-4	0,03
		ИТОГО			1,51

4	Категория ЛП	Обычный ЛП		3	0,69
		Высоковариабельный ЛП		-2	0,28
		ЛП с УТД		-1	0,03
		ЛП АЭС		2	0,04
		ЛП с УТД и высокой вариабельностью ФК		-5	0,26
		ЛП АЭС с высокой вариабельностью ФК		-2	0,06
		ИТОГО			1,36
5	НГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,6	0,65	-4	0,03
		0,65	0,7	-4	0,03
		0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-8	0,54
		0,8	0,85	0	0,00
		0,85	0,9	1	0,05
		0,9	0,95	1	0,06
		0,95	1	2	0,15
		1	1,05	-2	0,06
		1,05	1,1	-6	0,17
		1,1	1,15	-4	0,03
		1,15	1,2	-4	0,03
		ИТОГО			1,20
6	РЕ AUC_{0-t}	0,7	0,75	-4	0,03
		0,75	0,8	-4	0,03
		0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-3	0,09
		0,9	0,95	-1	0,02
		0,95	1	2	0,27
		1	1,05	1	0,07
		1,05	1,1	-1	0,03
		1,1	1,15	-3	0,12
		1,15	1,2	-6	0,17
		1,2	1,25	-5	0,09
		1,25	1,3	-5	0,09
		ИТОГО			1,04
7	ВГ 90 % ДИ AUC_{0-t}	0,8	0,85	-4	0,03
		0,85	0,9	-4	0,03
		0,9	0,95	-2	0,01
		0,95	1	0	0,00
		1	1,05	1	0,06
		1,05	1,1	2	0,18
		1,1	1,15	0	0,00
		1,15	1,2	-1	0,02
		1,2	1,25	-1	0,02
		1,25	1,3	-7	0,27
		1,3	1,35	-6	0,17
		1,35	1,4	-6	0,17
		ИТОГО			0,98

Таблица 7 (продолжение)

Прогностическая таблица с учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности

№	Фактор	Интервал		ПК	Информативность
		Нижняя	Верхняя		
8	CV _{intra} AUC _{0-t}	1,50	6,50	1	0,01
		6,50	11,50	2	0,08
		11,50	16,50	3	0,30
		16,50	21,50	0	0,00
		21,50	26,50	-1	0,04
		26,50	31,50	-1	0,02
		31,50	36,50	-3	0,15
		36,50	41,50	-3	0,09
		41,50	46,50	-1	0,00
		46,50	51,50	-4	0,07
		51,50	56,50	-4	0,03
		ИТОГО			0,80
9	t _{max} , ч	0	0,65	2	0,03
		0,65	1,3	2	0,13
		1,3	1,95	-1	0,06
		1,95	2,6	-1	0,03
		2,6	3,25	-1	0,01
		3,25	3,9	4	0,22
		3,9	4,55	1	0,01
		4,55	5,2	1	0,00
		5,2	5,85	0	0,00
		5,85	6,5	-1	0,01
		6,5	7,15	1	0,01
		7,15	7,8	1	0,01
		7,8	8,45	0	0,00
		8,45	9,1	-3	0,04
		9,1	9,75	-2	0,01
		9,75	10,4	-3	0,02
		10,4	11,05	-5	0,08
		11,05	11,7	-3	0,02
		11,7	12,35	-3	0,02
		12,35	13	-2	0,01
		ИТОГО			0,82
10	CV _{intra} C _{max}	1,50	6,50	2	0,03
		6,50	11,50	2	0,10
		11,50	16,50	1	0,04
		16,50	21,50	1	0,04
		21,50	26,50	0	0,00
		26,50	31,50	-1	0,01
		31,50	36,50	-1	0,02
		36,50	41,50	-2	0,04
		41,50	46,50	-3	0,11
		46,50	51,50	-4	0,13
		51,50	56,50	-6	0,17
		ИТОГО			0,70

11	Длительность забора крови, ч	0	12	2	0,04
		12	24	-1	0,01
		24	36	0	0,00
		36	48	0	0,00
		48	60	1	0,05
		60	72	-2	0,04
		72	84	3	0,24
		84	96	-3	0,04
		96	108	-2	0,04
		108	120	-3	0,02
		120	132	-1	0,01
		132	144	-3	0,02
		144	156	0	0,00
		156	168	-3	0,02
		168	180	-2	0,03
		180	192	-3	0,02
		192	204	-3	0,06
		204	216	-3	0,02
		216	228	-2	0,01
		228	240	-3	0,02
		ИТОГО			0,69
12	C _{max} , нг	0,00	465,00	1	0,12
		465,00	930,00	0	0,00
		930,00	1395,00	-1	0,00
		1395,00	1860,00	-3	0,06
		1860,00	2325,00	-1	0,00
		2325,00	2790,00	-2	0,02
		2790,00	3255,00	-1	0,00
		3255,00	3720,00	1	0,00
		3720,00	4185,00	-1	0,00
		4185,00	4650,00	0	0,00
		4650,00	5115,00	1	0,00
		5115,00	5580,00	-2	0,01
		5580,00	6045,00	-2	0,01
		6045,00	6510,00	-6	0,14
		6510,00	6975,00	-1	0,00
		6975,00	7440,00	-3	0,02
		7440,00	7905,00	-3	0,02
		7905,00	8370,00	-2	0,01
		8370,00	8835,00	-2	0,01
		8835,00	9300,00	-5	0,08
		ИТОГО			0,52

Примечания: ПК — прогностический коэффициент; C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; AUC_{0-t} — площадь под кривой «концентрация-время» в интервале времени от 0 до времени забора последнего образца крови с определяемой концентрацией вещества; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности; t_{max} — время достижения максимальной концентрации; ЛП — лекарственный препарат; УТД — узкий терапевтический диапазон; АЭС — аналог эндогенного соединения; ФК — фармакокинетика; НГ — нижняя граница 90 % доверительного интервала (ДИ); ВГ — верхняя граница 90 % ДИ; РЕ — точечная оценка.

Если же, сумма прогностических коэффициентов находится в пределах установленных порогов (от А до В), то выносят решение: имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок.

Алгоритм принятия решений по разработанным прогностическим таблицам выглядит следующим образом:

Для прогнозирования определяются интересные значения факторов, по таблицам и находится соответствующий интервал, в который попадает данное значения фактора, и определяется соответствующий прогностический коэффициент. В случае если значение попадает в крайние значения верхнего и нижнего интервалов следует использовать крайний верхний или нижний прогностический коэффициент. Например, если коэффициент связи количества субъектов и вариабельности равен -2 или 4, то используются прогностические коэффициенты 1 и -5, соответственно. Процедуру требуется повторить для каждого фактора. Далее необходимо рассчитать сумму полученных прогностических коэффициентов, и в зависимости от полученного значения определить достигнут порог А (эквивалентность) или достигнут порог В (неэквивалентность). В случае нахождения значения суммы прогностических коэффициентов в диапазоне между порогами А и В, то выносят решение: «не информативно» (имеющейся информации недостаточно для принятия решения с намеченным уровнем ошибок).

Анализ чувствительности и специфичности разработанного метода по таблице прогнозирования №6 составил соответственно 94 и 87 % для 290 исследований. Для анализа полученные значения, относящиеся к решению «не информативно», рассматривались как отрицательные (неправильные).

Для проверки модели были собраны результаты 65 исследований биоэквивалентности (52 эквивалентных и 13 неэквивалентных) из открытых литературных источников [12—55]. Проведённый анализ чувствительности и специфичности на данной контрольной выборке показал сходные результаты — 92 и 77 %. Анализ на объединённых данных 355 исследований (304 эквивалентных и 51 неэквивалентных) показал результаты — 93 и 84 %.

Анализ чувствительности и специфичности метода по таблице прогнозирования 7 составил соответственно — 92 и 92 % для основной группы, 96 и 77 % для контрольной группы, 93 и 88 % для объединённых данных.

В табл. 8 представлены результаты проверки прогностических таблиц учётом правильных и неправильных ответов № 6.

Таблица 8

Результаты проверки диагностической таблицы

Группы	Число исследо- ваний	Ответы (в %)	
		правиль- ные	неправиль- ные
С учётом коэффициента связи количества субъектов и вариабельности			
Основная	290	92,7	7,3
Контрольная	65	89,2	10,8
Обе вместе	355	92,1	7,9
С учётом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности			
Основная	290	92,2	7,8
Контрольная	65	92,3	7,7
Обе вместе	355	92	8,0

Результаты проверки модели прогнозирования результатов исследований биоэквивалентности на основе обеих прогностических таблиц показали высокие значения чувствительности и специфичности. Максимальный процент ошибочных результатов в контрольной группе составил всего около 10 % при использовании прогностической таблицы с учётом коэффициента связи количества добровольцев и внутрииндивидуальной вариабельности. При использовании прогностической таблицы без учёта этого фактора, но с учётом данных по внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} получены более точные прогнозы, процент ошибок по всем группам составил около 8 %.

Более точный прогноз с учётом коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности по всей видимости обусловлен, тем фактом, что коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности сами по себе демонстрируют связь между количеством добровольцев и мощностью исследований [2, 11]. Другими словами, факторы внутрииндивидуальной вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} уже включают в себя фактор количества субъектов — чем выше вариабельность, тем больше количество добровольцев. В связи с чем включение дополнительного фактора, учитывающего размер выборки, вносит дополнительную погрешность в прогноз результатов исследований биоэквивалентности. Поэтому для получения более точного прогноза можно рекомендовать использовать прогностическую таблицу 7.

Ограничением предлагаемого метода прогноза может являться, то, что 287 из 290 исследований были выполнены с простым перекрестным дизайном, и только 3 исследования с повторным дизайном.

Поэтому данный алгоритм должен использоваться при планировании исследований с простым перекрестным дизайном. Для исследований с повторным дизайном, данный алгоритм может быть также полезен, однако требует проведения дополнительного анализа чувствительности, специфичности и точности прогноза, с включением большого количества результатов исследований с повторным дизайном.

В настоящее время количество исследований с повторным дизайном ограничено т. к., не смотря на привлекательность уменьшения размера выборки, они сопряжены с определёнными трудностями, такими как временные затраты, сложность проведения самого исследования, сложность статистического анализа, более высокая нагрузка аналитической части исследования (большое количество отобранного материала для биоаналитического анализа) и др. Проверка разработанного алгоритма на основе результатов исследований с повторным дизайном будет **являть** целью последующих исследований.

Таким образом, разработанный алгоритм прогнозирования может использоваться при планировании исследований биоэквивалентности. В построенную модель включены регулируемые факторы (длительность забора крови, количество субъектов), факторы, оцениваемые по данным ранее проведённых исследований (значения $C_{\max}$, $t_{\max}$, CV_{intra} , $C_{\max}$, CV_{intra} , AUC_{0-t}), и планируемые факторы (т. е. ожидаемые границы 90 % доверительных интервалов и значения точечной оценки).

В случае получения отрицательного или неинформативного прогноза следует внести коррекцию в дизайн исследования, либо рассмотреть возможность проведения иных исследований, результаты которых могут позволить регистрацию воспроизведённого лекарственного препарата. Например, исследования терапевтической эквивалентности или исследования с фармакодинамическими конечными точками.

Стоит отметить, что данный алгоритм прогнозирования можно модифицировать с учётом накопления дополнительных данных, например, большего количества исследований или путём добавления дополнительных факторов, демонстрирующих достаточную информативность. Среди таких перспективных для анализа факторов могут быть результаты растворения *in vitro* или иные параметры связанные с качеством лекарственных препаратов (однородность дозирования действующего вещества, качественные и количественные различия состава вспо-

могательных веществ и т. д.), которые можно оценить до проведения исследований биоэквивалентности, и тем самым увеличив шансы на положительные результаты исследования.

Выводы

1. Оценены показатели прогностической информативности различных факторов в отношении прогноза результатов биоэквивалентности. Наиболее информативные факторы: нижние и верхние границы 90 % доверительных интервалов для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , значения точечной оценки $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , категория лекарственного препарата, коэффициент связи размера выборки и вариабельности $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности для $C_{\max}$ и AUC_{0-t} , значения $t_{\max}$, длительность забора крови, значения $C_{\max}$.
2. Разработана прогностическая таблица наиболее информативных **признаков** со значениями прогностических коэффициентов (балов), сумма которых позволяет оценить прогноз результатов исследований биоэквивалентности.
3. Разработан алгоритм прогнозирования результатов биоэквивалентности, который продемонстрировал высокие значения чувствительности (на уровне 90 %) и специфичности (на уровне 80 %) для основной и контрольной выборки исследований биоэквивалентности. Процент ошибочных результатов для основной и контрольной групп составил около 8 %.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учёта НИР АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Участие авторов. Ромодановский Д.П., Хохлов А.Л. — придумали и разработали методологию исследования; Ромодановский Д.П. выполнил сбор данных и статистические расчёты, подготовил обзор литературы и описал методологию. Оба автора участвовали в обсуждении результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ромодановский Дмитрий Павлович
Автор, ответственный за переписку

e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0002-2980-4518

к. м. н., главный эксперт управления №1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Россия, Москва

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Romodanovsky Dmitry

Corresponding author

e-mail: Romodanovsky@expmed.ru

ORCID ID: 0000-0002-2980-4518

CMS, Chief Expert of Division №1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of Centre For Evaluation and Control of Medicinal Products. Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products», Russia, Moscow

Khokhlov Alexandr

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

DM, professor, corresponding member of RAS, Head of Department of Clinical Pharmacology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yaroslavl State Medical University», Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хохлов А.Л., Рыска М., Кукес В.Г. и др. Современные подходы к проведению биоаналитических исследований при создании лекарственных препаратов. — М.: Российская академия наук; 2018. [Khokhlov AL, Ryska M, Kukes VG, et al. Sovremennye podhody k provedeniju bioanaliticheskikh issledovanij pri sozdanii lekarstvennykh preparatov. Moscow: Russian Academy of Sciences; 2018. (In Russ).]

2. Arnautov VS, Reikhardt DV, Borisov AS. Determination of cohort size for studies of bioequivalence using computer modeling. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(7):812. DOI: 10.1007/s11094-017-1648-6

3. Решение Совета евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85 «Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза». [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 No. 85 «Ob utverzhdenii Pravil provedenija issledovanij bioekvivalentnosti lekarstvennykh preparatov v ramkah Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza». (In Russ).] Доступно по: https://docs.eaunion.org/ria/ru-ru/0121136/ria_30062015_att.pdf. Ссылка активна на 08.05.2020.

4. US FDA (2014). Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (Orange Book), 40th ed. [internet]; [cited 2020 May 08]; Available from: <https://www.fda.gov/media/71474/download>.

5. Тиньков А.Н., Московцева Н.И., Столбова М.В. Алгоритмы прогнозирования неблагоприятного течения ИБС после впервые перенесенного инфаркта миокарда // *Современные проблемы науки и образования*. 2013;1:5969. [Tinkov AN, Moskovtseva NI, Stolbova MV. Algoritmy prognozirovaniya neblagopriyatnogo techeniya IBS posle pervyye perenesennogo infarkta miokarda. *Modern problems of science and education*. 2013;1:5969. (In Russ).]

6. Вальд А. Последовательный анализ. — М.: Физматлит; 1960. [Vald A. Posledovatel'nyj analiz. Moscow: Fizmatlit; 1960. (In Russ).]

7. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических методов статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина; 1973. [Gubler EV, Genkin AA. Primenenie neparametricheskikh metodov statistiki v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh. Leningrad: Medicina; 1973. (In Russ).]

8. Гублер Е.В. Вычислительные методы распознавания патологических процессов. Л.: Медицина; 1970. [Gubler EV. Vychislitel'nye metody raspознаvaniya patologicheskikh processov. Leningrad: Medicina; 1970. (In Russ).]

9. Гублер Е.В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии. — Л.: Медицина; 1990. [Gubler EV. Informatika v patologii, klinicheskoy medicine i pediatrii. Leningrad: Medicina; 1990. (In Russ).]

10. Chow S, Wang H. On sample size calculation in bioequivalence trials. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2001;28:155-169. DOI: 10.1023/A:1011503032353.

11. Ring A, Lang B, Kazaroho C, Labes D, et al. Sample size determination in bioequivalence studies using statistical assurance. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019;85(10):2369-2377. DOI: 10.1111/bcp.14055

12. Zakeri-Milani P, Ghanbarzadeh S, Lotfi poor F, Milani M, Valizadeh H. Pharmacokinetic study of two macrolide antibiotic oral suspensions using an optimized bioassay procedure. *J Bioequiv Availab*. 2010;2:1111-1115. DOI: 10.4172/jbb.1000041

13. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands azithromycin (as dihydrate). EU-procedure number: NL/H/2415/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h110860.pdf>.

14. Yun M, Woo J, Kwon K. Bioequivalence and pharmacokinetics of 70 mg alendronate sodium tablets by measuring alendronate in plasma. *Arch Pharm Res*. 2006;29(4):32832. DOI: 10.1007/BF02968579

15. Liu Y, Jia J, Liu G, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two formulations of 10-mg amlodipine besylate: an open-label, single-dose, randomized, two-way crossover study in healthy Chinese male volunteers. *Clin Ther*. 2009;31(4):777-783. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.04.013

16. Del Tacca M, Pasqualetti G, Di Paolo A, et al. Lack of pharmacokinetic bioequivalence between generic and branded amoxicillin formulations. A post-marketing clinical study on healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(1):34-42. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03399.x

17. Li W, Bu F, Li R, et al. Bioequivalence study of warfarin in healthy chinese volunteers with a validated high-performance liquid chromatography-mass spectrometry method. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7(3):256-262. DOI: 10.1002/cpdd.348

18. Sornsuvit C, Niamhun N, Luengpiansamut N, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence studies of warfarin sodium 5 milligrams tablet in healthy Thai subjects. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2015;7(3):219222.

19. Tjandrawinata RR, Setiawati E, Putri RS, et al. Single dose pharmacokinetic equivalence study of two gabapentin preparations in healthy subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1249-1255. DOI: 10.2147/DDDT.S69326

20. Mak WY, Tan SS, Wong JW, et al. Pharmacokinetic comparison of two gabapentin formulations in healthy volunteers. *J Bioequiv Availab*. 2016;8:055058. DOI: 10.4172/jbb.1000267

21. Abbas M, Shaukat A, Nawaz M, et al. Bioequivalence of two formulations of gabapentin 400 mg capsules: single-dose, open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy pakistani adult subjects. Proceedings of the 6th Panhellenic Congress of Pharmacology; 2010 Jun 4-6; Heraklion, Crete, Hellas: Review of clinical pharmacology and pharmacokinetics, international edition; 2010. p. 116-19.

22. Yu Y, Teerenstra S, Vanmolkot F, et al. Interchangeability of gabapentin generic formulations in the netherlands: a comparative bioavailability study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013;94(4):519524. DOI: 10.1038/clpt.2013.108

23. Hammami MM, De Padua SJS, Hussein R, et al. Generic-reference and generic-generic bioequivalence of forty-two, randomly-selected, on-market generic products of fourteen immediate-release oral drugs. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):78. DOI: 10.1186/s40360-017-0182-1
24. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands diltiazem hydrochloride EU-procedure number: NL/H/2691/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h112064.pdf>
25. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: DK/H/2242/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2242_002_PAR
26. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: DK/H/2687/001-004/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2687_004_PAR.pdf
27. Public assessment report scientific discussion Isotretinoin: NL/H/3739/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3739_002_PAR.pdf
28. Vargas M, Villarraga E, Batista M, et al. Bioequivalence study of two formulations that contain isotretinoin 20 mg capsules in healthy Colombian volunteers. *J Bioequiv Availab.* 2016;8(6):274277. DOI: 10.4172/jbb.1000308
29. Vargas M, Villarraga E, Mantilla P, et al. Bioequivalence study of two formulations containing isotretinoin in fed condition in Colombian healthy volunteers. *MOJ Bioequiv Availab.* 2018;5(6):288-291. DOI: 10.15406/mojbb.2018.05.00116
30. Georgarakis M, Zougrou F, Tzavara S, et al. Comparative bioequivalence study of two isotretinoin soft gel capsule formulations in healthy male volunteers. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2003;41(7):316-322.
31. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands clarithromycin EU-procedure number: NL/H/2087/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h107902.pdf>
32. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands clarithromycin EU-procedure number: NL/H/2099/001-002/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/Pars/h108098.pdf>
33. Richter W, Erenmemisoglu A, Van der Meer MJ, et al. Bioequivalence study of two different clopidogrel bisulfate film-coated tablets. *Arzneimittelforschung.* 2009;59(6):297302. DOI: 10.1055/s-0031-1296400
34. Public assessment report scientific discussion clopidogrel EU-procedure number: EMEA/H/C/001053. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/clopidogrel-teva-hydrogen-sulphate-epar-public-assessment-report_en.pdf
35. Wright DH, Mols R, Brown KR, et al. Bioequivalence of alendronate and vitamin d3 in a combination tablet versus corresponding-dose individual tablets in healthy Taiwanese volunteers, determined using a novel plasma alendronate assay. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2015;77(10):116121. DOI: 10.1016/j.curtheres.2015.10.001
36. Adjei A, Teuscher NS, Kupper RJ, et al. Single-dose pharmacokinetics of methylphenidate extended-release multiple layer beads administered as intact capsule or sprinkles versus methylphenidate immediate-release tablets (ritalin) in healthy adult volunteers. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2014;24(10):570578. DOI: 10.1089/cap.2013.0135
37. Weidekamm E, Rusing G, Caplain H, et al. Lack of bioequivalence of a generic mefloquine tablet with the standard product. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54:615619.
38. Ramírez Correa GS, Restrepo Valencia P, Pérez Guzmán M, et al. Estudio comparativo, cruzado, al azar, para la determinación de la bioequivalencia entre dos formulaciones de oxcabazepina en tabletas. *Iatreia.* 2009;22(3):205212. (In Spanish).
39. Di Girolamo G, Opezzo JA, Schere D, et al. Parent drug and/or metabolite? Which of them is most appropriate to establish bioequivalence of two oral oxcabazepine formulations in healthy volunteers? *Expert Opin Pharmacother.* 2007;8(10):14151423.
40. Jin C, Jeon JY, Im YJ, et al. Pharmacokinetic properties and bioequivalence of olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in healthy Korean male subjects. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2014;52(01):64-72. DOI: 10.5414/cp201991
41. Lee J, Kim A, Yu KS, et al. Erratum: Pharmacokinetics and bioequivalence of two different 20 mg olmesartan tablets: A randomized, single-dose, two-period crossover study in healthy Korean male volunteers. *Transl Clin Pharmacol.* 2016;24(2):111111. DOI: 10.12793/tcp.2016.24.2.111
42. Public assessment report scientific discussion olmesartan medoxomil EU-procedure number: NL/H/3128/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/Pars/h115135.pdf>
43. Public assessment report scientific discussion olmesartan medoxomil EU-procedure number: DK/H/2520/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/DK_H_2520_003_PARSsummary
44. Ismail Z, Wahab MSA, Rahman ARA. Bioequivalence study of propranolol tablets. *Eur J Gen Med.* 2004;1(4):42-7. DOI: 10.29333/ejgm/82227
45. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands propranolol hydrochloride EU-procedure number: NL/H/2564/001-003/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_2564_003_PAR.pdf
46. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands topiramate EU-procedure number: NL/H/861/03-04/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0861-003-004.pdf>
47. Public assessment report of the Medicines Evaluation Board in the Netherlands topiramate EU-procedure number: NL/H/2916/001-004/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_2916_004_PAR.pdf
48. Saavedra I, Tamayo E, Gamboa A, et al. Relative bioavailability study with two oral formulations of topiramate using a validated UPLC-MS/MS method. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(5):342348. DOI: 10.5414/cpp48342
49. Godfrey AR, DiGiacinto J, Davis MW. Single-dose bioequivalence of 105-mg fenofibric acid tablets versus 145-mg fenofibrate tablets under fasting and fed conditions: a report of two phase i, open-label, single-dose, randomized, crossover clinical trials. *Clinical Therapeutics.* 2009;33(6):766775. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.05.0470149-2918/\$
50. Verbeeck RK, De Niet S, Lebrun S, et al. The lidose hard capsule formulation of fenofibrate is suprabioavailable compared to the nanoparticle tablet formulation under high-fat fed conditions. *J Pharm Pharm Sci.* 2015;18(1):6167.
51. Kees F, Bucher M, Schweda F, et al. Neoimmun versus Neoral: a bioequivalence study in healthy volunteers and influence of a fat-rich meal on the bioavailability of Neoimmun. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2007;375(6):393-399. DOI: 10.1007/s00210-007-0169-3
52. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: SE/H/1707/01-03/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://docetp.mpa.se/LMF/Everolimus%20Ethypharm%20tablet%20ENG%20PAR_09001be682a5d3bf.pdf
53. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: NL/H/3987/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3987_003_PAR.pdf
54. Public assessment report scientific discussion everolimus EU-procedure number: NL/H/3987/001-003/DC. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: https://mri.cts-mrp.eu/Human/Downloads/nl_H_3987_003_PAR.pdf
55. Public assessment report of the medicines evaluation board in the Netherlands estradiol hemihydrate EU-procedure number: NL/H/685/01/MR. [Internet]. [cited 2020 May 08]. Available from: <https://db.cbg-meb.nl/mri/par/nlh-0685-001.pdf>