

# Адаптивный дизайн в ранних фазах клинических исследований

**Артем Доротенко**

Медицинский научный советник  
отдела ранних фаз клинических исследований

**ГЕРОФАРМ**

# Адаптивные дизайны в КИ

## Определение

Исследование, которое включает **проспективно** запланированную возможность модификации одного или более элементов дизайна и гипотез на основе анализа полученных данных.

## Потенциальные преимущества

1. «Статистическая эффективность»
2. Этические соображения
3. Расширение понимания эффектов ИП
4. Приемлемость для Спонсора и субъекта

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

*Additional copies are available from:*

*Office of Communications, Division of Drug Information  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10001 New Hampshire Ave., Hillandale Bldg., 4<sup>th</sup> Floor  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 855-543-3784 or 301-796-3400, Fax: 301-431-6353  
Email: [druginfo@fda.hhs.gov](mailto:druginfo@fda.hhs.gov)*

<http://www.fda.gov/Drugs/Guidance/Compliance/RegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

*and/or*

*Office of Communication, Outreach and Development  
Center for Biologics Evaluation and Research  
Food and Drug Administration  
10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Room 3128  
Silver Spring, MD 20993-0002  
Phone: 800-835-4709 or 240-402-8010  
Email: [ocod@fda.hhs.gov](mailto:ocod@fda.hhs.gov)*

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/guidance-compliance-regulatory-information-biologics/biologics-guidance>

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

**November 2019  
Biostatistics**

Guidance for Industry. Adaptive Designs for Clinical Trials of Drugs and Biologics. 2019



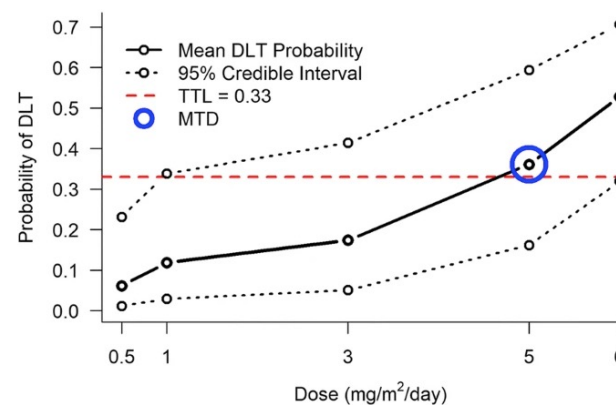
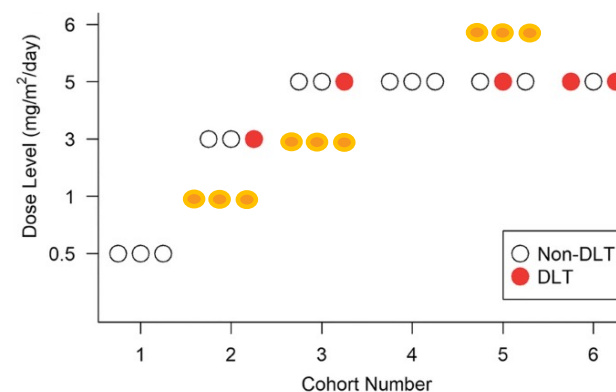
# Адаптивные дизайны в ранних фазах

## FIN

- Continual reassessment method (CRM)
- Escalation with overdose control (EWOC)
- И пр.

## Преимущества

- Уверенность в выборе дозы для II фазы
- Уменьшение числа субъектов в субтерапевтических дозах
- Увеличение выборки потенциально рекомендуемой дозы
- Четко обозначен TTR



doi: 10.1186/s12874-018-0638-z  
doi: 10.3390/e17085288

# Адаптивные дизайны в ранних фазах

## Исследования эквивалентности

Адаптивные дизайны без сравнения данных («с заслепленным анализом»)

- **Адаптация выборки (blinded sample size re-estimation)**

Адаптивные дизайны со сравнением данных («с разослепленным анализом»)

- **Групповые последовательные дизайны (group sequential designs)**
- **Адаптация выборки (unblinded sample size re-estimation)**
- Адаптация популяции (adaptive enrichment)
- Адаптация распределения субъектов (patient allocation)
- Адаптация к выбору конечных точек (endpoint selection)

# Адаптивные дизайны в ранних фазах – БЭ

## GR30121-P4-11 (цитиколин)

1. РКИ в РФ: №173 (31.03.21)
2. РКИ в Казахстане: №KZ30VMX00000202

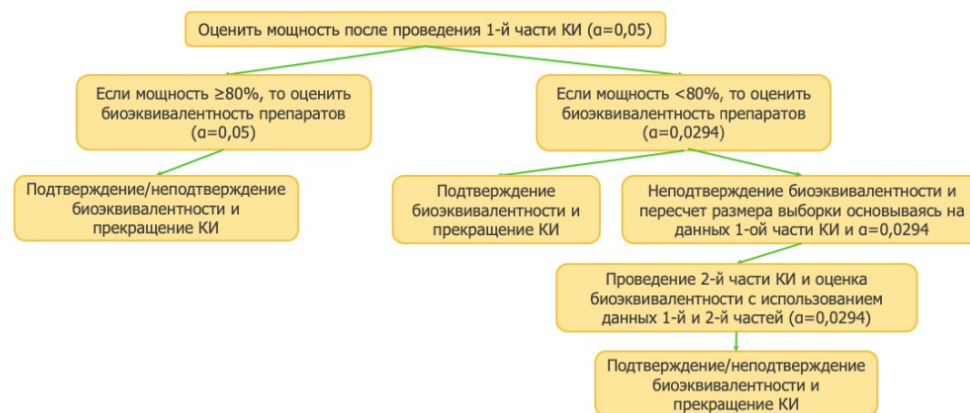
## Дизайн

- Перекрестное исследование биоэквивалентности с адаптивным дизайном (Potvin C)
- Минимальное число рандомизированных – 42

## Обоснование применения

Снижение неопределенности в связи с ограниченностью опубликованных данных релевантных для планируемого КИ

doi:10.1002/pst.294



Этапность проведения КИ с адаптивным дизайном типа Potvin C

# Адаптивные дизайны в ранних фазах – БА

## GP40201-P4-11 (гларгин 300)

- Исследование ФК/ФД инсулина – клэмп-исследование
- Исследуемые препараты – GP40201 и Туджео Солостар

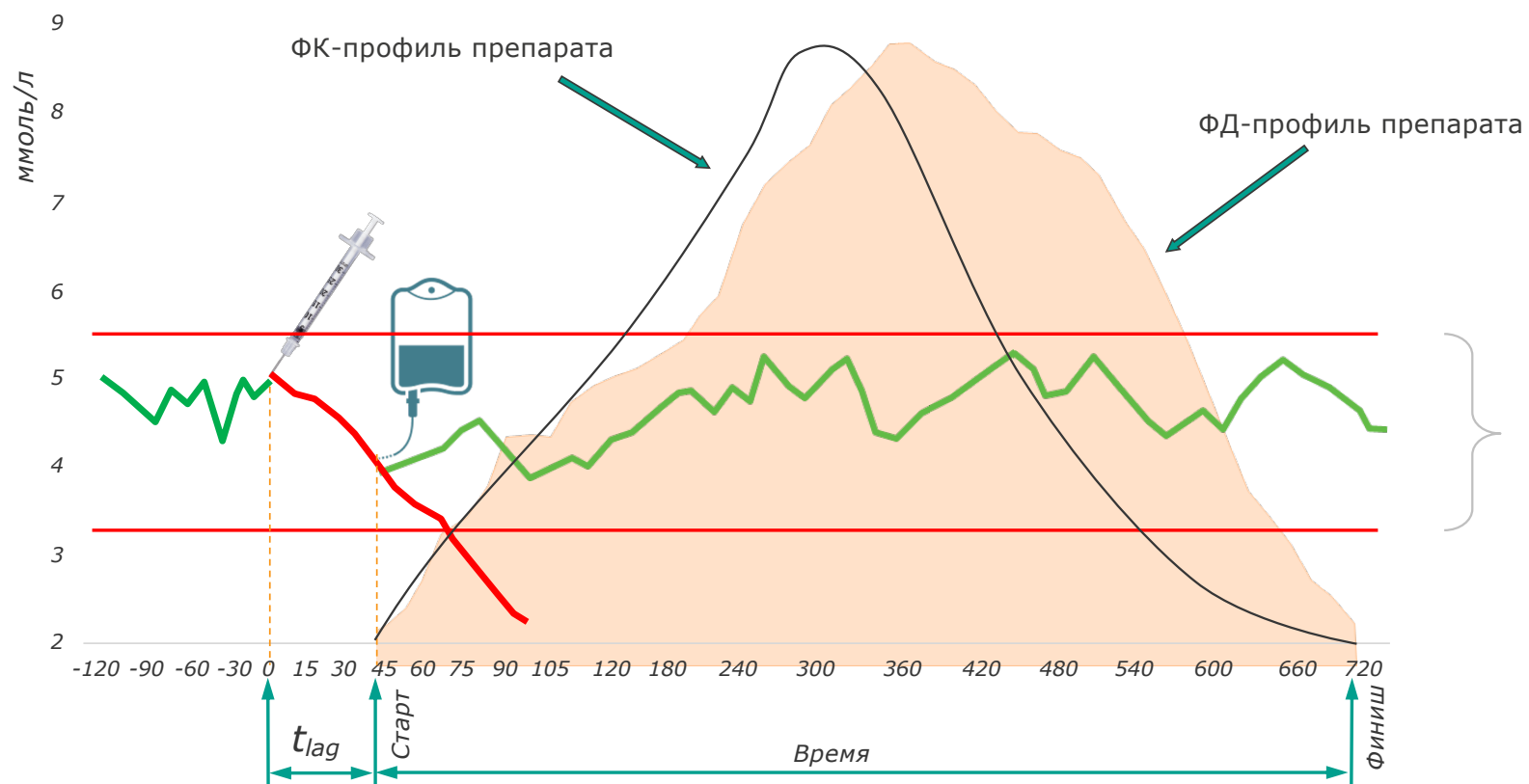
Concentrated insulin	U200 degludec	U300 glargine	U200 lispro	U500 regular insulin
Type of insulin	Basal analogue	Basal analogue	Regular analogue	Basal + prandial combined
U-100 comparator	U100 degludec	U100 glargine	U100 lispro	U100 regular
Delivery device	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (1.5 mL)	Prefilled pen (3 mL)	Prefilled pen (20 mL); vial (30 mL)
Maximum dosage	160U	80U	120U	300U; 250U
Minimum increment	2U	1U	1U	5U; 5U
Timing of admin	Per EU label, any time of the day, preferably at the same time every day	Per EU & Indian label, any time of the day, preferably at the same time every day	With meals	30 min before meals 2-3 times/day
Efficacy*	Similar	Similar	Similar	Greater
Variability*	Less	Less	Similar	Less
Duration of action*	Similar	Greater	Similar	Greater
Risk of hypoglycemia*	Similar	Less	Similar	Greater
Risk of nocturnal hypoglycemia	Similar	Less	Similar	Greater

\*As compared to U100 version

doi: 10.2337/diaspect.29.3.136  
doi: 10.4103/ijem.IJEM\_300\_17



# Клэмп-исследование. Оцениваемые параметры



## Клэмп-исследование. Техника выполнения





## Клэмп-исследование. Техника выполнения



# Цель и гипотеза исследования

## Цель

Изучение сопоставимости ФК профилей исследуемых препаратов в условиях гиперинсулинемического клэмпа:

GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

## Гипотеза биоаналогичности

Препараты являются биоподобными, если границы оцененного 90%-доверительного интервала находятся в следующих пределах:

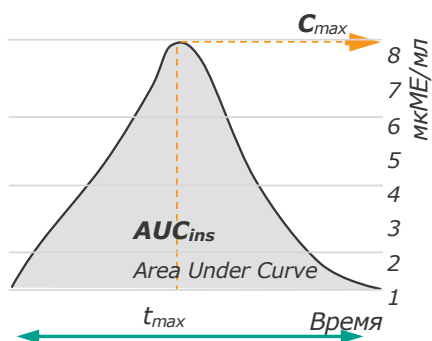
$AUC_{ins.0-t}$

80.00 – 125.00%

## Изученные параметры

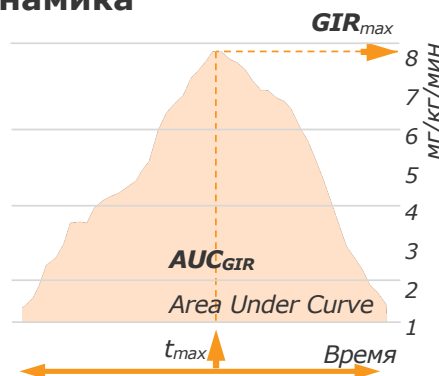
### Фармакокинетика

- $C_{ins.max}$
- $t_{max}$
- $AUC_{ins.0-\infty}$
- $AUC_{ins.0-t}$
- $t_{1/2}$



### Фармакодинамика

- $AUC_{GIR0-t}$
- $GIR_{max}$
- $t_{GIRmax}$
- $t_{GIRlag}$

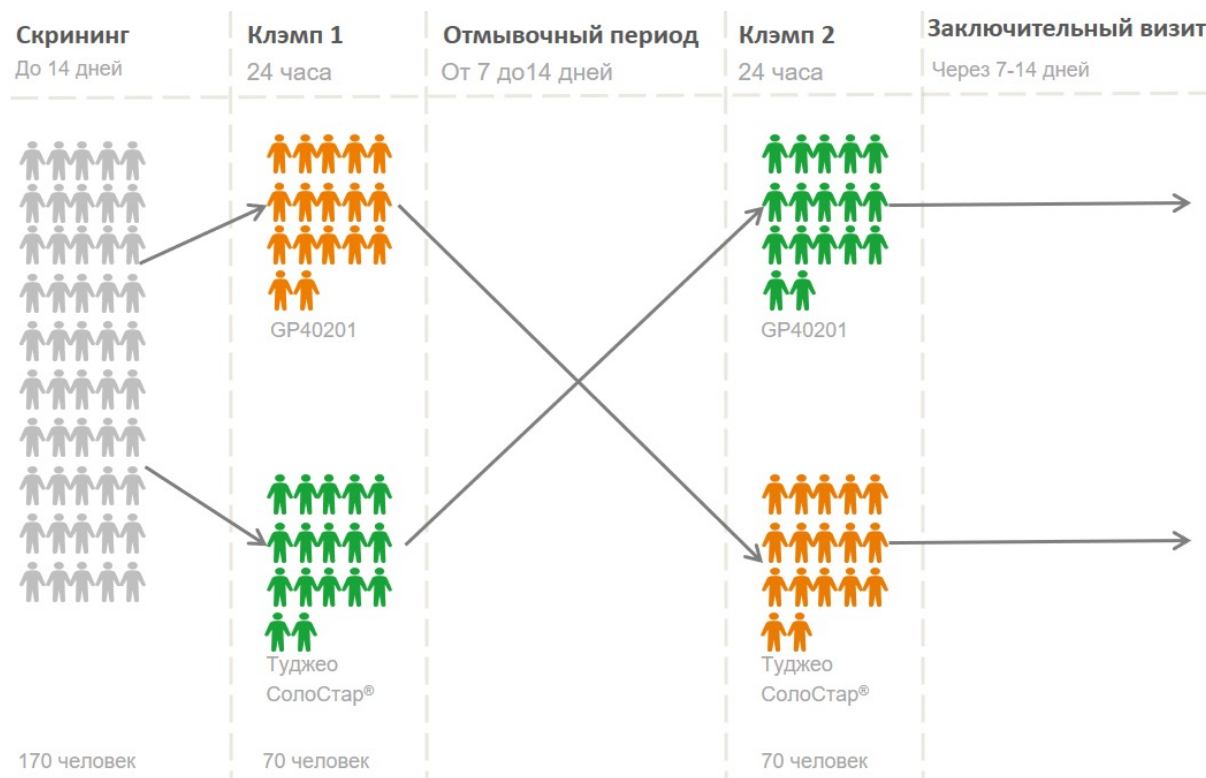


### Безопасность

- физикальный осмотр и ЖВП
- местная переносимость
- лабораторные тесты
- инструментальные тесты

# Дизайн исследований

- Двойное слепое клэмп-исследование
- Рандомизация 1:1 (T:R)
- Перекрестный дизайн



# Подход к расчету выборки

## Обзор литературы

1. CV = 40% (doi:10.1111/dom.12415)
2. CV = 55% (собственные данные)

```
+++++++ Equivalence test - TOST ++++++++  
Sample size estimation  
-----  
Study design: 2x2 crossover  
log-transformed data (multiplicative model)  
  
alpha = 0.05, target power = 0.8  
BE margins = 0.8 ... 1.25  
True ratio = 0.95, CV = 0.4  
  
Sample size (total)  
power  
66 0.805252
```

```
+++++++ Equivalence test - TOST ++++++++  
Sample size estimation  
-----  
Study design: 2x2 crossover  
log-transformed data (multiplicative model)  
  
alpha = 0.05, target power = 0.8  
BE margins = 0.8 ... 1.25  
True ratio = 0.95, CV = 0.55  
  
Sample size (total)  
power  
116 0.803862
```

## Правила адаптивного дизайна

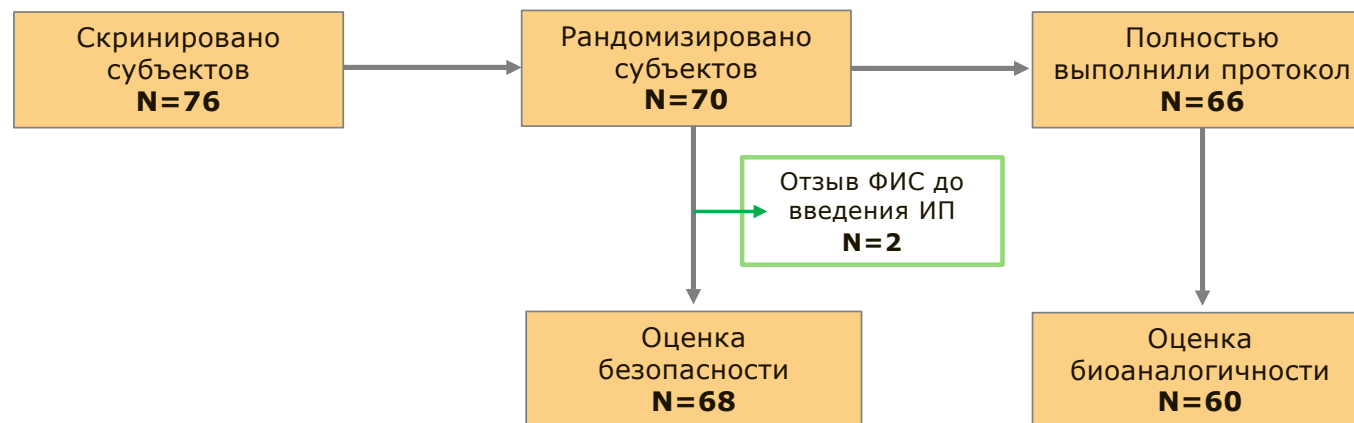
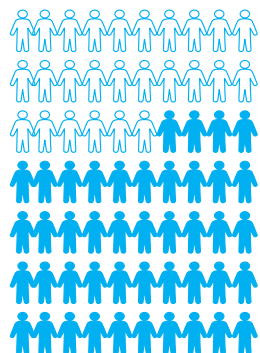
1. Минимальное число рандомизированных – 70 субъектов
2. Максимальное число рандомизированных – 120 субъектов
3. Промежуточный анализ CV **AUC<sub>ins,0-T</sub>** на основании пулированных данных о ФК первых 50 субъектов (без разослепления)

doi: 10.1002/sim.1585



# Популяция исследования

Пациенты (СД 1 типа) мужского пола  
18-45 лет



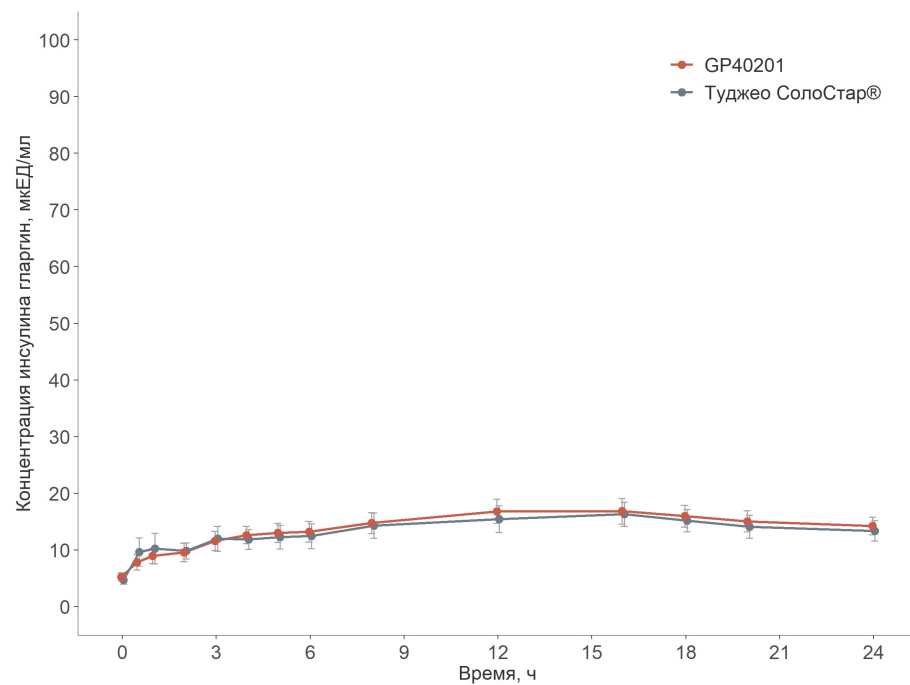
	Возраст (лет)	Масса тела (кг)	Рост (см)	ИМТ (кг/м2)
n	70	70	70	70
Mean	30.3	79.3	179.3	24.6
SD	6.4	10.9	6.9	2.8
Median	31.0	79.3	180.0	25.2
Min, Max	18.0, 45.0	56.5, 104.0	164.0, 194.0	18.7, 29.7

# Изучение ФК/ФД профилей

## Фармакокинетика

Метод – ИФА

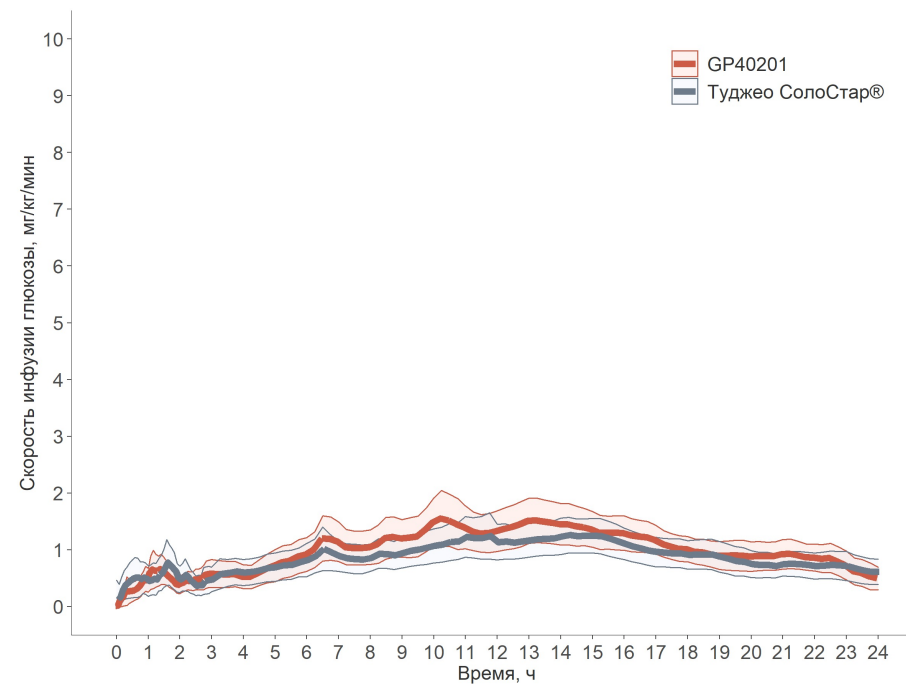
Аналит – Инсулин гларгин, инсулин человека



## Фармакодинамика

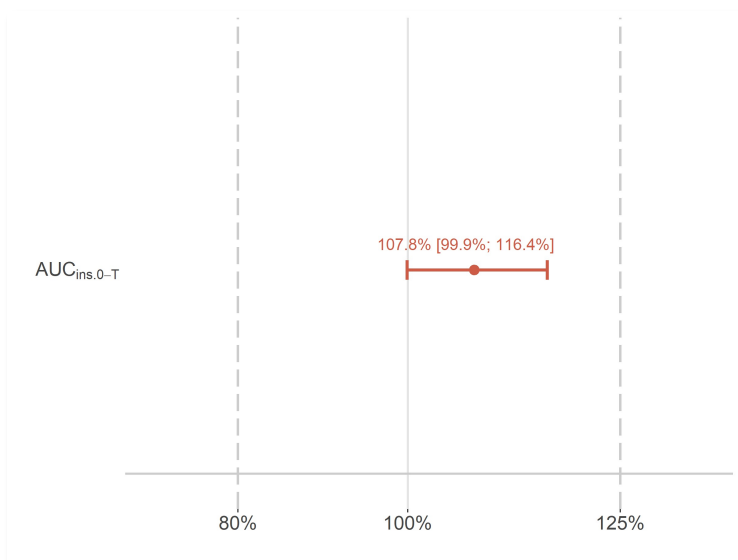
ФД-маркер – скорость инфузии глюкозы после введения ИП

Длительность клэмпа – до 24 часов



# Подтверждение биоаналогичности

Клэмп-исследование  
GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)



Параметр	Отношение геом. средних T/R	90% доверительный интервал		Допустимые значения для 90% ДИ	CV
		Нижняя граница	Верхняя граница		
<b>AUC<sub>ins,0-T</sub></b>	1.08	99.90%	116.40%	80% - 125%	25.45%





Спасибо за внимание!





# Адаптивные дизайны в КИ

## Состояние дел в РФ

- Запрос по реестру РКИ «адаптивным» показал 69 записей
- II-III фазы: 21 запись
- Ранние фазы (только биоэквивалентность): 48 записей

# Центры исследования

## Клинические центры



Майоров Александр Юрьевич  
д.м.н., доцент, эндокринолог

ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" МЗ  
РФ, Москва



**Клэмп-исследование 2**



Каронова Татьяна Леонидовна  
д.м.н., доцент, эндокринолог

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ,  
Санкт-Петербург



**Клэмп-исследование 2**



Носков Сергей Михайлович  
д.м.н., профессор, терапевт/ревматолог

ГБУЗ ЯО «Клиническая Больница №3»,  
Ярославль



**Клэмп-исследование 1**  
**Клэмп-исследование 2**

## Аналитическая лаборатория



«Квинта-Аналитика Ярославль»,  
Ярославль



**Клэмп-исследование 1**  
**Клэмп-исследование 2**

# Качество проведенных клэмп-исследований

## Клэмп-исследование 1 GP40191 vs Хумалог (200 МЕ/мл)

Параметр	Статистика	GP40191	Хумалог®
CV, %	Mean	5.75	5.94
	SD	0.74	1.01
Средний уровень глюкозы в плазме, ммоль/л	Mean	5.06	5.05
	SD	0.07	0.06
Разница от цели, ммоль/л	Mean	0.26	0.26
	SD	0.03	0.05
Разница от допустимых границ, ммоль/л	Mean	0.00	0.00
	SD	0.00	0.00

## Клэмп-исследование 2 GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

Параметр	Статистика	GP40201	Туджео Солостар®
CV, %	Mean	6.58	6.24
	SD	2.61	2.72
Средний уровень глюкозы в плазме, ммоль/л	Mean	5.55	5.73
	SD	0.21	0.94
Разница от цели, ммоль/л	Mean	0.34	0.46
	SD	0.14	0.87
Разница от допустимых границ, ммоль/л	Mean	0.04	0.18
	SD	0.11	0.82

Качество проведенного клэмп-исследования признано удовлетворительным и сопоставимым между группами.



# Оценка безопасности исследуемых препаратов

## Клэмп-исследование 1 GP40191 vs Хумалог (200 МЕ/мл)

На всем протяжении исследования СНЯ и НЯ выявлены не были.  
Введение ИП субъектами не оказало влияние на оцениваемые показатели безопасности.

Все определяемые показатели безопасности были в пределах физиологических норм.

## Клэмп-исследование 2 GP40201 vs Туджео Солостар (300 ЕД/мл)

Нежелательные явления	GP40201 (N=68)			Туджео Солостар® (N=68)			p-value	
	Количество субъектов (%)	Степень тяжести	Количество случаев	Количество субъектов (%)	Степень тяжести	Количество случаев	Количество субъектов	Количество случаев
3 (4.4)	Легкое	3	2 (2.9)	Легкое	2	1.000f	1.000f	
	Среднее	0		Среднее	0			
	Тяжелое	0		Тяжелое	0			
	Всего	3		Всего	2			

Все выявленные НЯ были оценены, как легкой степени тяжести:

- Iron deficiency anaemia (группа Т – 1 случай; группа R – 1)
- Hypoglycaemia (группа Т – 1; группа R – 1)
- Hypertension (группа Т – 1)

**Показана сопоставимая безопасность исследуемых препаратов**

