

· 研究报告 ·

生物等效性研究的统计分析数据核查及敏感性分析

李林鹤(北京大学临床研究所生物统计部, 北京 100091)

[摘要] **目的** 通过对 18 项生物等效性研究统计分析数据的核查, 梳理核查的要点、问题及对策, 为完善相关研究的统计分析报告提供参考。**方法** 运用 SAS、WinNonlin 软件, 核查研究分组的随机数字表、药代动力学主要参数以及生物等效性的分析, 计算数据能否重现原统计分析报告的相应结果。**结果** 18 项研究中, 5 项因个别受试者采样时间偏差或敏感性数据集的调整、补充或重新进行了敏感性分析, 导致药代动力学参数与原统计分析报告有所差异, 但敏感性分析的结果维持原统计分析报告的生物等效性评价; 其他核查的数据均与原统计分析报告一致。**结论** 生物等效性研究统计分析数据的核查极为重要, 在撰写该类统计分析报告时, 对本核查中发现的问题应予以充分的考虑。

[关键词] 生物等效性; 统计分析; 数据核查; 敏感性分析

[文章编号] 2097-2024(2023)06-0377-03

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202212040

Data verification and sensitivity analysis of statistical analysis in bioequivalence studies

LI Linhe(Department of Biostatistics, Peking University Clinical Research Institute, Beijing 100191, China)

[Abstract] **Objective** To sort out the key points, problems and countermeasures of data verification through data verification of statistical analysis in 18 bioequivalence studies, and provide reference for improving the statistical analysis reports of related research. **Methods** SAS and WinNonlin software was used to illustrate that whether the random number tables, main pharmacokinetic parameters and bioequivalence data could reproduce the corresponding results in the original statistical analysis reports. **Results** Among the 18 studies, sensitivity analysis was supplemented or re-performed for 5 studies due to sampling time deviation of individual subjects or adjustment of sensitivity data sets, resulting in differences in pharmacokinetic parameters from the original statistical analysis report, but same for the bioequivalence evaluation. Other verified data was consistent with the original statistical analysis reports. **Conclusions** The verification of statistical analysis data of bioequivalence studies is extremely important, and the problems found in this paper should be fully considered when writing such statistical analysis reports.

[Key words] bioequivalence studies; statistical analysis; data verification; sensitivity analysis

临床药物研究需要严格、标准、规范的数据管理^[1], 众多文献阐述了统计分析前临床试验数据核查的相关问题及改进措施^[1-4], 然而, 对于统计分析所得数据的核查却鲜有报道。本文以生物等效性(BE)研究为例, 介绍统计分析数据核查的要点, 包括: 试验分组的随机数字表、药代动力学(PK)主要参数以及 BE 的分析计算数据和结果在相应的软件中是否能够重现、与原统计分析报告是否一致。同时, 统计专业人员对核查提出的问题进行敏感性分析, 并出具相关报告。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本文所使用的数据来自我部于 2019—2021 年

间所接受的 18 项 BE 研究统计分析数据核查的结果, 所测试的药物分别为抗病毒、抗菌药物以及治疗心脑血管疾病、糖尿病等疾病的药物。

1.2 统计学方法

1.2.1 采用 SAS 软件运行得出随机数字表

随机指利用 SAS 软件中的随机化功能, 事先给出种子数, 进行随机化分组。该方法简便易行、可重复、符合随机化要求^[5]。通过 SAS 系统的“PROC PLAN SEED=种子数”过程实现两组等比例随机化。例如, 将 001~010 这 10 个数随机分配为 A、B 两组, 种子数设定为 20200506, 则生成的结果 A 组为 002、003、006、008 和 009, B 组为 001、004、005、007 和 010。核查时, 只要采用试验时设定的种子数, 则通过 SAS 运行得到的 A 组和 B 组的数据不变。用同样的随机种子, 通过 SAS 程序运行, 能够得出相同的随机表。由此证明研究

[作者简介] 李林鹤, 硕士, 助理统计师, 研究方向: 生物医学统计, Email: 1301210081@pku.edu.cn

对象进入试验组和对照组机会均等。

1.2.2 采用 WinNonlin 软件计算主要 PK 参数、SAS 软件进行 BE 评价

BE 指药学等效制剂或可替换药物在相同的试验条件下,给予相同的剂量,其活性成分吸收速度和程度的差异无统计学意义^[6]。BE 研究给药后,通过测量不同时间点的生物样本(全血、血浆、血清等)药物浓度,得出药物浓度-时间曲线,经过计算得出血药浓度-时间曲线下面积(AUC)、药物达峰浓度($c_{\max}$)、达峰时间($t_{\max}$)(图 1)等 PK 参数后,再通过统计学分析比较,判断两种制剂是否生物等效。

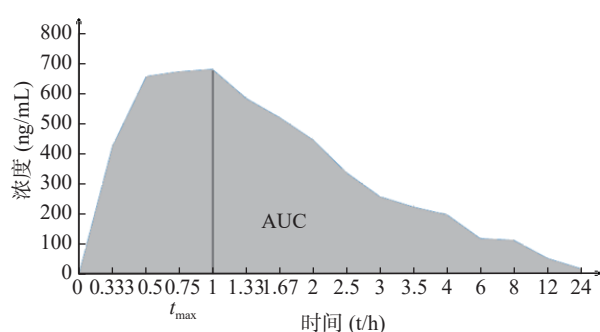


图 1 血药浓度与时间的关系

目前, BE 评价方法是置信区间法。当主要 PK 参数 AUC 和 $c_{\max}$ 的几何均值比值的 90% 置信区间在 80%~125% 内时,受试制剂吸收的速度和程度与参比制剂相当,视为生物等效^[7]。

核查时,首先需要核对申办方提供的统计分析前的原始数据。统计专业人员向核查人员展示数据传输协议(由申办方提供);然后,根据原始样本浓度数据,现场使用 WinNonlin 8.1 软件处理各组血药浓度测定数据,采用非房室模型计算出主要 PK 参数,包括 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $c_{\max}$,其他数据则使用 SAS 9.4 软件分析。如果受试制剂与参比制剂的 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $c_{\max}$ 几何均数比值的 90% 置信区间均落在 80%~125% 范围内,则两种制剂生物等效;否则,两种制剂不存在生物等效。将核查所得结果和结论与原统计分析报告核对,检查一致性。

2 结果

2.1 一般情况

18 项 BE 研究的分组随机数字表均可重现;18 项研究均符合生物等效的判定标准,且 BE 评价结果与原统计分析报告一致;其中有 13 项研究的 PK 参数与原统计分析报告相同,其余 5 项研究的 PK 参数则有差异,见“2.2”项。

2.2 问题及处理结果

有 12 项研究存在个别样本采样时间偏差,其中,2 项研究被要求补充敏感性分析,3 项研究的分析数据集被要求进行受试者数据的重新纳入或剔除后,也进行了敏感性分析。

上述 5 项研究敏感性分析的结果显示:PK 参数 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 和 $c_{\max}$ 的几何均值比值的 90% 置信区间虽在数值上有所变化,但仍然在 80%~125% 范围内,维持原统计分析报告的 BE 评价。

3 讨论

3.1 BE 研究中随机化和等效性评价的意义

BE 试验通常采用随机交叉等试验设计,随机和盲法因其有效控制偏倚而成为 BE 试验注册和核查的关键内容^[8]。由于随机化即随机分配的优点,随机对照试验被广泛认为是评价新的药物、新的医疗器械或新的治疗方法疗效的最佳设计^[9],是评价医学新疗法的金标准^[10]。

在过去的二十年里,许多第一代专利药品的专利和上市许可的到期,导致了仿制药的兴起。进行 BE 研究被认为是确定仿制药与专利药具有相同的有效性和安全性的关键^[7]。BE 研究在化学药物仿制药的申请、新药评价以及已上市药物的变更申请中,具有不可替代的作用^[6,8,11]。

3.2 核查发现的问题

3.2.1 采样时间偏差

在药物临床试验方案中,试验期间各个样本采集的时间点有严格规定。由于操作技术、环境及其它因素的影响,可能导致样本采集的时间与计划采样时间有所偏差、且超过了方案允许的偏差范围,这种情况视为超窗^[12]。超窗会否影响统计分析的结果,需要通过敏感性分析予以证明。

敏感性分析指通过改变方法、模型、未测量的变量值等考查结果的改变程度,以确定评估方法的稳健性。敏感性分析结果与主要分析结果一致,表明主要分析的结果稳健,反之亦然^[13]。对 BE 研究而言,考查的关键便是生物等效这一评估结果对 PK 参数的变化是否敏感。

核查发现,有 2 项 BE 研究分别存在个别受试者采血时间超窗问题。例如,在某研究中,某受试者计划采血时间为给药后 5 min,方案规定的允许偏差范围为 30s 之内,但实际采血时间为 5min32s,即超窗 2s。在原统计分析报告中,PK 参数按照计划采血时间加 2s,即 5min2s 计算。核查人员要求按照实际采血时间重新计算主要 PK 参数,即按照

5min32s 计算,并做敏感性分析,与原统计分析结果进行比较,考查所得结论的一致性。

由此可见,对样本采集的环节进行严格、科学的管理非常重要。另外,无论采样时间是否存在偏差甚至超窗,应尽可能获取所有数据,真实记录采样时间,并做出敏感性分析报告。

3.2.2 受试者数据重新剔除或纳入

临床试验有效性分析应涵盖随机化分组后的所有受试者,而不仅限于实际完成的受试者数据。按照这种意向性治疗原则所做的分析是最好的分析。

BE 研究的统计分析集除全分析集(FAS)和安全数据集(SS)外,最主要的数据集为 PK 参数集(PKPS)和 BE 集(BES)^[14],BES 是推断受试制剂和参比制剂是否生物等效的数据集。

在撰写统计报告时,如果剔除了某受试者数据,或者有受试者出现种种事故但没有被剔除,核查时可能被要求重新纳入或剔除受试者的数据,并进行敏感性分析,以考查是否对最终结果造成影响。例如,某 BE 试验对照组某受试者第二周期无给药后 3.50 h、3.75 h、4.00 h、4.25 h、4.50 h 及以后共 13 个时间段的血药浓度数据,原报告将该受试者纳入 PKPS 与 BES,在核查时,将该受试者第二周期剔除 PKPS 与 BES;或者,原报告将类似受试者剔除 PKPS 与 BES,核查时又将该受试者重新纳入 PKPS 与 BES。

需要注意的是,BE 研究通常样本量相对较小,受各种原因数据剔除造成数据缺失的影响相对较大,可能对 BE 统计分析结果的稳健性带来挑战。因此,BE 研究须严格质量管理,事先没有规定的不做剔除处理^[11]。

4 结论

统计分析数据是临床研究结果的呈现,是撰写统计分析报告和临床研究报告的依据。为确保临床研究最终结果和结论没有争议,国家药品监督管理局核查中心对药物临床研究的统计分析数据进行核查非常必要。

本文从统计学角度介绍了 BE 研究统计分析数据现场核查的主要内容,并对相关统计方法、核查发现的问题、原因和对策进行逐一分析和讨论。考虑到 BE 研究通常样本量较小,采样时间出现偏差、剔除或纳入数据可能影响统计结果的稳健性,因此,敏感性分析在 BE 研究中尤为重要,用于评估主要分析结果和结论的稳健性。敏感性分析和主要分析结果一致,则补充、巩固和加强研究结论,

进一步证实试验药物的有效性和安全性^[15-17]。本文建议,BE 研究在统计分析计划的制定与统计分析报告的撰写中,对核查的内容、可能涉及敏感性分析的相关问题,特别是敏感性数据集 PKPS 和 BES 的调整,应予以充分考虑,以便在数据分析阶段采用多种敏感性分析方法,综合考虑结果的稳健性,为评估不同制剂临床治疗的可替换性提供扎实的研究数据。

【参考文献】

- [1] 张新佑,于浩,魏朝晖,等.临床数据管理中的统计学监查[J].药学学报,2015,50(11):1425-1427.
- [2] 陈峰,孙华龙,沈彤,等.数据管理与统计学的关系[J].药学学报,2015,50(11):1420-1424.
- [3] 于永沛,姚晨.数据盲态核查对数据质量的作用[J].药学学报,2015,50(11):1498-1501.
- [4] SONG F Y, QIAN X, LI J M, et al. Practical issues in clinical inspection process[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2019, 53(3): 374-380.
- [5] 刘玉秀,姚晨,杨友春,等.随机化临床试验及随机化的SAS实现[J].中国临床药理学与治疗学,2001,6(3):193-195.
- [6] 刘鹤,田晓娟,李慧芬,等.生物等效性现场核查要点及常见问题介绍[J].首都医药,2009(12):9-10.
- [7] FERNANDES S D, KOLAND M. Understanding the essentialities in establishing the bioequivalence of oral inhalation drug products to be marketed in the USA[J]. *Ther Innov Regul Sci*, 2020, 54(4): 738-748.
- [8] 张正付,秦婷,李萌.生物等效性试验的重要环节和注册核查关键点[J].中国临床药理学杂志,2020,36(18):2943-2946,2956.
- [9] LIM C Y, IN J. Randomization in clinical studies[J]. *Korean J Anesthesiol*, 2019, 72(3): 221-232.
- [10] PÉRON J, POND G R, GAN H K, et al. Quality of reporting of modern randomized controlled trials in medical oncology: a systematic review[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104(13): 982-989.
- [11] 孙华,李相鸿,胡骅,等.有缺失数据的生物等效性评价的考虑要点[J].中国临床药理学杂志,2020,36(18):2891-2895.
- [12] 熊芸. I 期药物临床试验血液样本采集超窗统计、原因分析及对策[J].中国社区医师,2018,34(31):110-111.
- [13] 谷鸿秋.临床研究中敏感性分析的统计思路与统计图表[J].中国循证心血管医学杂志,2018,10(10):1166-1169,1178.
- [14] 国家药品监督管理局药品评审中心.生物等效性研究的统计学指导原则[EB/OL]. [2018-10-17]. <https://www.cde.org.cn/zdzy/listpage/9cd8db3b7530c6fa0c86485e563f93c7>
- [15] CCTS工作组.临床试验统计分析计划及统计分析报告的考虑[J].中国卫生统计,2015,32(3):550-552,封3.
- [16] GAMBLE C, KRISHAN A, STOCKEN D, et al. Guidelines for the content of statistical analysis plans in clinical trials[J]. *JAMA*, 2017, 318(23): 2337-2343.
- [17] 朱松林,衡建福,肖亚洲,等.新冠肺炎疫情下抗肿瘤药物临床试验数据问题和统计分析思考[J].肿瘤药学,2020,10(S1):27-31.

【收稿日期】 2022-12-20 【修回日期】 2023-05-30

【本文编辑】 崔俐俊