



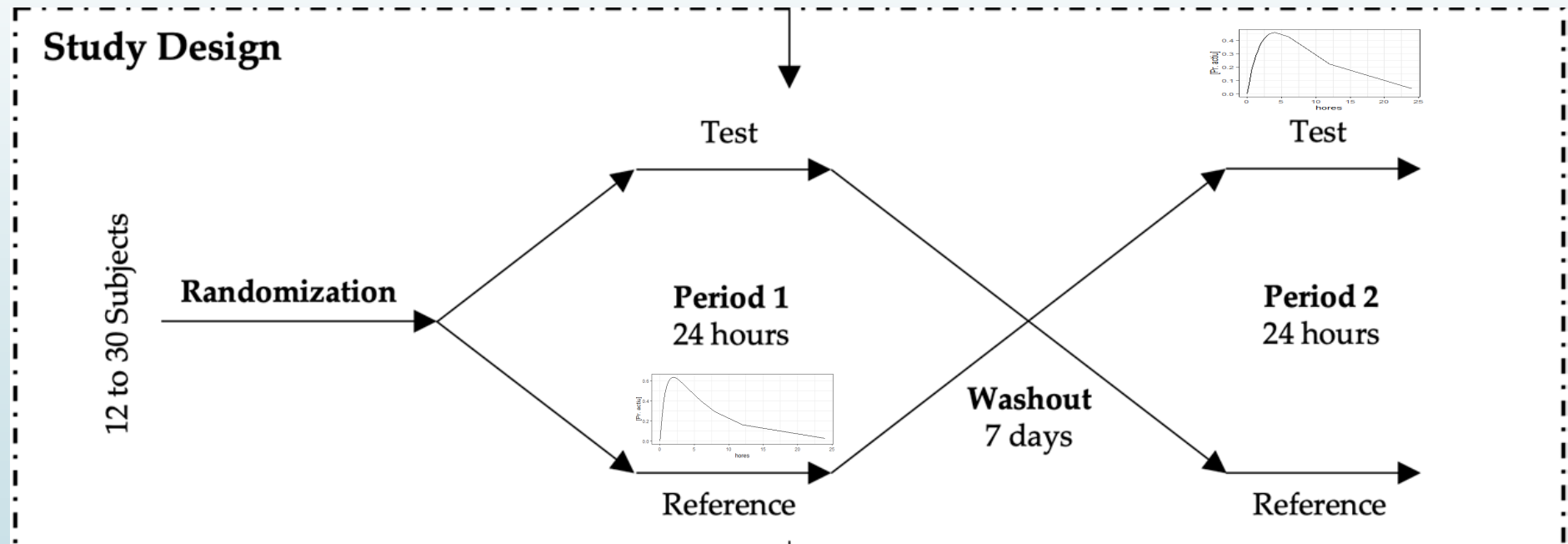
Taller sobre simulació de dades

GRBIO

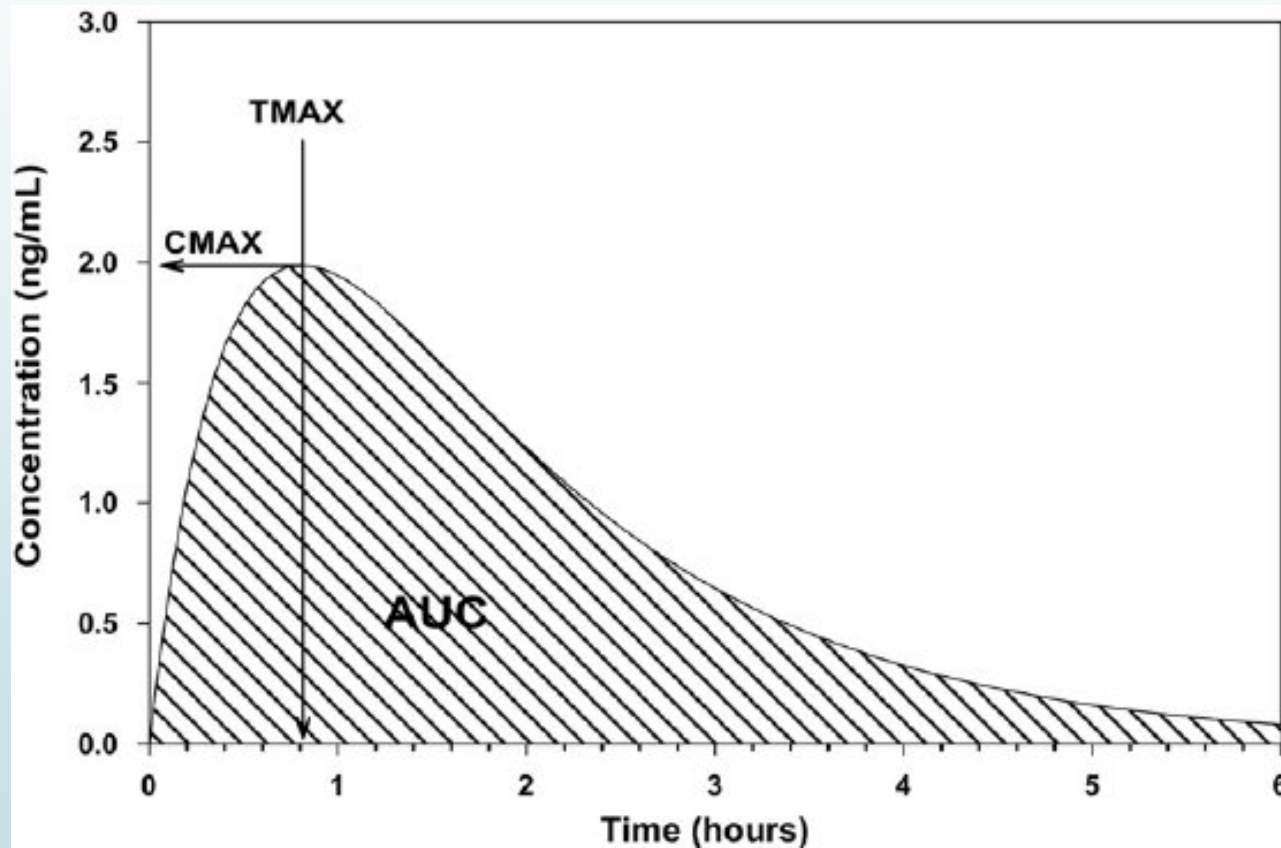
RETREAT 2023

Jordi Ocaña

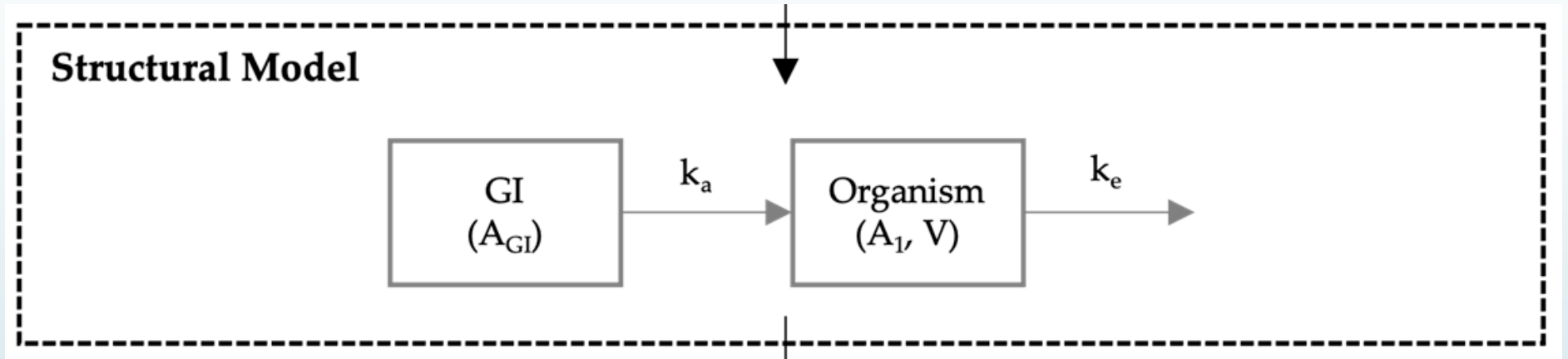
Diseny crossover TR/RT en bioequivalència (BE)



Agencies del medicament: resumir corbes
concentració vs temps → Cmax, AUC



Simulació de corbes concentració vs temps



$$\begin{cases} \frac{dA_{GI}}{dt} = -k_a \cdot A_{GI} \\ \frac{dA_1}{dt} = k_a \cdot A_{GI} - k_e \cdot A_1 \end{cases}$$

$$C = \frac{A_1}{V}$$

Simulació directa de $Y = \log(\text{AUC})$ (o $\log(\text{Cmax})$), a partir del model lineal

$$Y_{ijk} = \mu + S_{i(k)} + P_j + F_{(j,k)} + C_{(j-1,k)} + e_{ijk}$$

μ mitjana general

$S_{i(k)}$ efecte aleatori del subjecte i dins seqüència k

P_j efecte fix del període j

$F_{(j,k)}$ efecte fix del tractament administrat el període j
per seqüència k : $F_{(1,1)} = F_{(2,2)} = F_R$, $F_{(1,2)} = F_{(2,1)} = F_T$

$C_{(j-1,k)}$ efecte fix residual (carryover) del període $j - 1$
sobre j dins seqüència k : $C_{(1,1)} = C_R$, $C_{(1,2)} = C_T$

e_{ijk} residu

Anàlisi estadística d'un experiment de BE (en escala logarítmica)

- En BE estem interessats en l'efecte formulació $\phi = F_T - F_R$
- Hipòtesis bàsiques:
 $H_0: \phi \leq -\varepsilon \text{ O } \phi \geq \varepsilon \text{ vs. } H_1: -\varepsilon < \phi < \varepsilon$
- Principi d'inclusió d'interval: declararem BE (rebutjarem H_0) si interval de confiança de nivell $1 - 2\alpha$

$$IC \equiv \hat{\phi} \pm t_{\alpha}^{n_1+n_2-2} \sqrt{\frac{1}{2} \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right) \hat{\sigma}^2}$$

està completament inclòs dins dels límits d'equivalència,
 $IC \subset [-\varepsilon, +\varepsilon], \varepsilon = 0.2231 = \log(1.25) = -\log(0.80)$

Generació directa dels estadístics bàsics

$$\hat{\phi} \sim N\left(\phi, \sigma_{\hat{\phi}}^2 = \frac{1}{2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)\sigma^2\right)$$

$$\hat{\sigma}^2 \sim \frac{\sigma^2}{n_1 + n_2 - 2} \chi^2(n_1 + n_2 - 2)$$