



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



PerLek – ЕАЭС

Общие требования к представлению документов, касающихся исследований биоэквивалентности

Уварова Наталия Евгеньевна
ведущий эксперт ЦЭК ГЛС

25.05.2021

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

- Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85)
- Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79)
- Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 78)

Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (в действующей редакции)

ГОСТ Р 57679-2017 Исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов

Приказ МЗ РФ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»

ГОСТ Р 52379-2005 Надлежащая клиническая практика

Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том I. — М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.

И др.



- Разработка дизайна исследования и написание протокола исследования



- Проведение исследования



- Статистическая оценка полученных результатов



- Подготовка отчета



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



RegLec – EAES

Выбор референтного препарата и препарата сравнения



При выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:

а) оригинальный лекарственный препарат, качество, безопасность и эффективность которого были установлены при регистрации в Союзе («зарегистрированный в Союзе оригинальный препарат»);

б) оригинальный лекарственный препарат, зарегистрированный в государстве, где уровень требований к регулированию фармацевтического рынка не ниже уровня, установленного в Союзе, при невозможности выполнения подпункта «а» настоящего пункта;

в) воспроизведенный лекарственный препарат, зарегистрированный в каждом из государств-членов и подтвердивший свою биоэквивалентность оригинальному лекарственному препарату (при одобрении **Экспертным комитетом** при Комиссии) при невозможности выполнения подпунктов «а» и «б» настоящего пункта;

г) лекарственный препарат, имеющий опыт применения на территории одного из государств-членов не менее 25 лет (при одобрении **Экспертным комитетом** по лекарственным средствам при Евразийской экономической комиссии) при невозможности выполнения подпунктов «а», «б» и «в» настоящего пункта.



Рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам

29.06.2020	«Об особенностях подготовки экспертных отчетов для воспроизведенных и гибридных препаратов»
07.09.2020	«О выборе референтных лекарственных препаратов для целей исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности Циклосерина и Теризидона»
21.01.2021	«О выборе референтных лекарственных препаратов для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов»
21.01.2021	«Об оптимизации до 31 декабря 2025 года экспертной работы по подготовке экспертных отчетов»
14.04.2021	«О выборе референтного лекарственного препарата для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» («бромгексин+гвайфенезин+сальбутамол»)
14.04.2021	«О выборе референтного лекарственного препарата для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» («Гидразинокарбонилметилбромфенилдигидробенздиазепин»)
14.04.2021	«О выборе референтного лекарственного препарата для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» (Тримебутин)



п. 20 Решения № 85 (Правила проведения исследований БЭ):

Заявитель обязан **обосновать** выбор референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности с учетом результатов **количественного определения содержания действующего вещества** и данных о его **растворении**. В серии, подлежащей использованию в качестве исследуемого лекарственного препарата, количественное содержание (установленное с помощью аналитической методики, предложенной для стандартных испытаний качества исследуемого препарата, включенной в спецификацию (нормативный документ по контролю качества)) не должно отличаться более чем на 5 процентов от серии референтного лекарственного препарата (при отсутствии должных обоснований). Заявитель с помощью ТСКР и количественного определения действующего вещества должен обосновать выбор серии референтного лекарственного препарата, планируемой к изучению в исследовании биоэквивалентности. При выборе серии референтного лекарственного препарата для исследования биоэквивалентности рекомендуется изучить несколько серий референтного лекарственного препарата.

п. 22 Решения № 85 (Правила проведения исследований БЭ):

Для твердых лекарственных форм для приема внутрь системного действия действуют следующие правила...:

а) в отсутствие должных обоснований исследуемый лекарственный препарат должен быть отобран из **серии**, составляющей, по меньшей мере, **1/10 промышленной серии**, или **100 000 единиц лекарственных форм**, в зависимости от того, какой из объемов больше;

б) производство использованных серий лекарственного препарата должно обеспечивать высокую степень уверенности в том, что лекарственный препарат и процесс его производства будут воспроизведены в промышленном масштабе.

Объем серии, предназначенной для подтверждения биоэквивалентности, менее 100 000 единиц возможен при условии, что это предлагаемый объем серийного производства, и последующее масштабирование производственных серий не предполагается;

в) описание свойств и составление спецификации на такие критические показатели качества лекарственного препарата, как растворение, следует осуществлять, используя исследованную серию, т.е. серию, изученную в клинических исследованиях, в отношении которой подтверждена биоэквивалентность;

г) образцы лекарственного препарата из дополнительных опытно-промышленных и (или) промышленных серий, предоставленные на регистрацию, необходимо сравнить с образцами из серии, использованной в исследовании биоэквивалентности; они должны иметь сопоставимые профили растворения *in vitro* в подходящих условиях ТСКР (согласно приложению N 5).



Протокол исследования биоэквивалентности



Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

По общему правилу, содержание протокола исследования должно иметь указанную ниже структуру. Однако информация, имеющая отношение только к одному исследовательскому центру (медицинской организации), может быть представлена на отдельных страницах протокола или содержаться в отдельном соглашении, а часть приведенной ниже информации может также содержаться в других документах, ссылки на которые имеются в протоколе (например, в брошюре исследователя).

6.1. Общая информация.

6.1.1. Название протокола, идентификационный номер протокола и дата издания. Любая поправка также должна иметь номер и дату.

6.1.2. Наименование (фамилия) и адрес спонсора и монитора (если они различаются).

6.1.3. Фамилии и должности лиц, уполномоченных от имени спонсора подписывать протокол и поправки к протоколу.

6.1.4. Фамилия, должность, адрес и номер телефона назначенного спонсором медицинского эксперта по данному исследованию.

6.1.5. Фамилии и должности исследователей, отвечающих за проведение исследования, а также адреса и номера телефонов клинических центров.

6.1.6. Фамилия, должность, адрес и номер телефона квалифицированного врача (в том числе стоматолога), отвечающего за принятие всех решений медицинского (или стоматологического) характера в конкретном исследовательском центре (если данное лицо не является исследователем).

6.1.7. Наименования и адреса клинических лабораторий и других медицинских, а также технических служб и (или) организаций, вовлеченных в исследование.

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.2. Обоснование исследования.

6.2.1. Наименование и описание исследуемых препаратов.

6.2.2. Сводное изложение потенциально имеющих клиническую значимость результатов доклинических исследований, а также результатов клинических исследований, значимых для данного исследования.

6.2.3. Краткое описание известных и потенциальных рисков и пользы для субъектов исследования (при наличии).

6.2.4. Описание и обоснование способа введения, дозировки, режима дозирования и курса лечения.

6.2.5. Указание на то, что данное клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, настоящими Правилами и применимыми требованиями.

6.2.6. Описание исследуемой популяции субъектов исследования.

6.2.7. Ссылки на литературные источники и данные, существенные для исследования и представляющие собой обоснование данного исследования.

6.3. Цели и задачи исследования.

Детальное описание целей и задач исследования.

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.4. Дизайн исследования.

Научная обоснованность исследования и достоверность полученных в исследовании данных существенно зависят от дизайна исследования. Описание дизайна исследования должно включать в себя следующее.

6.4.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе исследования.

6.4.2. Описание типа (дизайна) проводимого исследования (например, двойное слепое, плацебо-контролируемое, параллельное) и схематическое изображение дизайна исследования, процедур и этапов исследования.

6.4.3. Описание мер, направленных на минимизацию (исключение) субъективности, в том числе: рандомизации; слепого метода (маскировки).

6.4.4. Описание используемого в исследовании лечения, дозировки и схемы применения исследуемых препаратов (включает в себя описание лекарственной формы, упаковки и маркировки исследуемых препаратов).

6.4.5. Ожидаемая продолжительность участия субъектов в исследовании, описание последовательности и продолжительности всех периодов исследования, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

6.4.6. Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных субъектов, частей исследования или исследования в целом.

6.4.7. Процедуры учета исследуемых препаратов, включая плацебо и препараты сравнения (при наличии).

6.4.8. Хранение рандомизационных кодов лечения и процедуры их раскрытия.

6.4.9. Перечень всех данных, регистрируемых непосредственно в ИРК (т.е. без предварительной записи в письменном или электронном виде) и рассматриваемых в качестве первичных данных.

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.5. Отбор и исключение субъектов

6.5.1. Критерии включения субъектов.

6.5.2. Критерии невключения субъектов.

6.5.3. Критерии исключения субъектов (т.е. основания прекращения применения исследуемого препарата (исследуемого лечения)), а также процедуры, определяющие:

а) когда и как субъектов исключать из исследования (лечения) исследуемым препаратом;

б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;

в) процедура замены субъектов, если это предусмотрено;

г) последующее наблюдение за субъектами исследования, исключенными из лечения исследуемым препаратом (исследуемым лечением).

6.6. Лечение субъектов исследования.

6.6.1. Осуществляемое лечение, включая наименования всех препаратов, их дозировки, частоту приема, пути (способы введения), а также продолжительность лечения, в том числе периоды последующего наблюдения для каждой группы субъектов (по группам лечения исследуемым препаратом, группам исследуемого лечения, группам исследования).

6.6.2. Лекарственные препараты (виды терапии), применение которых разрешено (включая неотложную терапию) или не разрешено до и (или) во время проведения исследования.

6.6.3. Методы контроля за соблюдением процедур субъектами исследования.

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.7. Оценка эффективности.

6.7.1. Перечень параметров эффективности.

6.7.2. Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров эффективности.



Оценка фармакокинетики

Перечень параметров фармакокинетики.

Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров фармакокинетики.

6.8. Оценка безопасности.

6.8.1. Перечень параметров безопасности.

6.8.2. Методы и сроки проведения оценки, регистрации и анализа параметров безопасности.

6.8.3. Требования к отчетам, процедуры по регистрации и сообщениям о нежелательных явлениях и интеркуррентных заболеваниях.

6.8.4. Метод и продолжительность наблюдения за субъектами исследования после возникновения нежелательных явлений.

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.9. Статистические аспекты клинического исследования.

6.9.1. Описание статистических методов, которые предполагается использовать, включая сроки проведения каждого планируемого промежуточного анализа.

6.9.2. Планируемое количество субъектов. В случае проведения многоцентровых исследований должно быть определено планируемое количество субъектов в каждом центре. Обоснование размера выборки, включая пояснения или вычисления для обоснования статистической мощности исследования и клинической обоснованности исследования.

6.9.3. Применяемый уровень значимости.

6.9.4. Критерии прекращения исследования.

6.9.5. Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и фальсифицированных данных.

6.9.6. Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана (все отклонения от первоначального статистического плана должны быть описаны и обоснованы в протоколе и (или) заключительном отчете об исследовании).

6.9.7. Отбор субъектов для анализа (например, все рандомизированные субъекты, все субъекты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата, все субъекты, соответствующие критериям отбора, субъекты, данные которых пригодны для оценки).

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

6. Протокол клинического исследования и поправки к протоколу

6.10. Прямой доступ к первичным данным (документации).

Спонсор должен предусмотреть в протоколе или ином письменном соглашении обязанность исследователей (организаций) не препятствовать прямому доступу к первичным данным (документации) для проведения связанных с исследованием мониторинга, аудита, этической экспертизы, а также инспекции со стороны уполномоченных органов.

6.11. Контроль качества и обеспечение качества.

6.12. Этические аспекты.

Описание этических аспектов исследования.

6.13. Работа с данными и ведение записей.

6.14. Финансирование и страхование.

Финансирование и страхование, если они не описаны в отдельном договоре.

6.15. Публикации результатов клинического исследования.

Политика в отношении публикаций, если она не описана в отдельном договоре.

6.16. Приложения к протоколу.



Научный подход

Решение № 79 (Правила надлежащей клинической практики)

2. Принципы надлежащей клинической практики

...

2.5 Клинические исследования должны соответствовать научным требованиям и должны быть четко и подробно описаны в протоколе клинического исследования.

Руководство по общим вопросам клинических исследований
(Рекомендация Коллегии ЕЭК от 17 июля 2018 г. №11)

2 Общие принципы

2.1 Защита субъектов клинических исследований

2.2 Научный подход к дизайну и анализу

Для достижения поставленных целей клинические исследования необходимо спланировать, провести и проанализировать в соответствии с научными принципами, и надлежащим образом составить отчет о них.

Инструкция по медицинскому применению / ОХЛП
/ SmPC оригинального (референтного) препарата.

Общие руководства/рекомендации регуляторов

Препарат-специфичные руководства регуляторов

Экспертные отчеты регуляторов

Литературные источники

Пример ИМП:

Всасывание

При пероральном приеме практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Терапевтический эффект развивается в течение 15-30 минут после приема внутрь, достигает максимума в течение первого часа после приема и длится минимум 3 - 6 часов.

Распределение

Хорошо распределяются в организме, включая центральную нервную систему.

Метаболизм

Интенсивно метаболизируется в печени.

Выведение

Выводится в основном почками в виде метаболитов.

Ключевые особенности препарата:

- Фармакокинетика (всасывание, распределение, метаболизм, выведение)
- Взаимодействие с другими лекарственными средствами, пищей
- Возможные токсичности и нежелательные явления (репродуктивная токсичность, фототоксичность, влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами)
- И т.д.

Обоснование исследования

Не обоснован выбор исследуемого препарата и препарата сравнения.

Не обоснован дизайн исследования, особенно для:

ЛП с высокой вариабельностью фармакокинетики

ЛП аналогов эндогенных соединений

ЛП с узким терапевтическим диапазоном

ЛП с длительным периодом полувыведения

Не обоснован способ приема (натощак или после приема пищи).

Не обоснована длительность забора образцов крови и выбор точек забора крови.

Дизайн исследования

Недостаточно полно описаны визиты, описание визитов не соответствует графику процедур исследования.

Отбор и исключение субъектов (требуется коррекция критериев включения/невключения/исключения).

Недостаточно полно описаны запрещенная терапия, ограничения исследования.

Оценка фармакокинетики/ безопасности

Отсутствуют или неполно описаны методы оценки фармакокинетики и/или безопасности.

Недостаточно полно описаны биоаналитические аспекты исследования (биоаналитическая методика, отбор, пробоподготовка, маркировка пробирок, транспортировка и хранение образцов).

Не описана процедура оценки комплаентности.

Недостаточно полно описан порядок действий при возникновении нежелательных явлений.

Статистические аспекты исследования

Не уточнены/не достаточно точно описаны популяции для оценки фармакокинетики, статистики и биоэквивалентности,

Не обоснован или недостаточно обоснован объем размера выборки.

Отсутствует или неполное описание гипотезы, информации по запланированному анализу.

Общие (редакционные) ошибки

Не соблюдается порядок расположения разделов.

Информация одного раздела протокола противоречит информации другого раздела (например, указано разное количество рандомизированных добровольцев).

Не представлены ссылки на источники обосновывающей информации.

Отсутствуют необходимые приложения или они противоречат самому протоколу.

Полное отсутствие **научного обоснования выбора при наличии нескольких дозировок.**

Не учитывается **линейность фармакокинетики** в заявленном диапазоне доз.

Отсутствует информация о дополнительных дозировках.

Не учитывается чувствительность аналитического метода определения или безопасность для субъектов.

Не учитываются зарубежные международные рекомендации (например, рекомендации FDA, EMA, WHO по отдельным ЛП).

Решение № 85 (Правила проведения исследований БЭ):

7. Исследуемые дозировки

Если регистрации подлежат несколько дозировок, то в зависимости от пропорциональности состава между различными дозировками и другими свойствами лекарственного препарата, исследование биоэквивалентности достаточно провести в отношении одной или двух дозировок. Выбор дозировки (дозировок) зависит от линейности фармакокинетики действующего вещества.

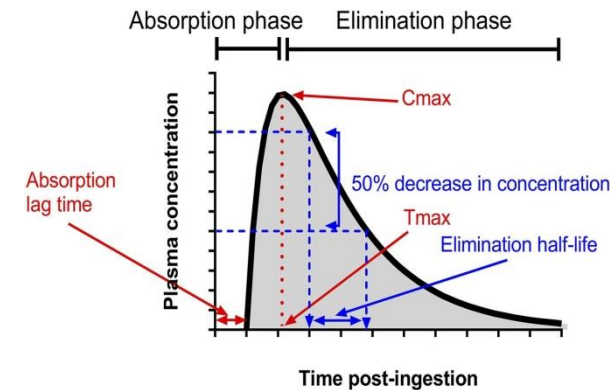
...



В большинстве протоколов отсутствует обоснование точек времени взятия образцов крови

Выбор временных точек должен обеспечивать получение нескольких точек для каждого фрагмента фармакокинетической кривой:

- не менее 3 — для фазы первоначального возрастания концентрации
- не менее 5 — для фазы ее снижения
 - 3 точки должны быть вокруг предполагаемой C_{max}
- общее число точек: по меньшей мере, 12–14, но по факту требуется большее число, для более точного построения AUC и вычисления остаточной площади



Количество отобранных образцов должно быть достаточным, чтобы обеспечить надежную оценку длительности экспозиции. Это достигается, когда AUC_{0-t} перекрывает не менее 80 % от $AUC_{0-\infty}$

Как правило достаточно $3-4 \times T_{1/2}$

Ошибка:

~~При достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_t > 80\% AUC_{\infty}$, для оценки полноты всасывания исследуемого лекарственного средства следует использовать значения AUC_t , а при условии, что $AUC_t < 80\% AUC_{\infty}$, значения AUC_{∞} .~~

Ошибки при определении CV_{intra} :

- в качестве обоснования приводится вариабельность из отличных по дизайну исследований (многократное дозирование, исследования в группе пациентов, исследования совместного применения нескольких лекарственных средств);
- необоснованное завышение количества добровольцев;
- отсутствует подробный расчет размера выборки.

Определение CV_{intra} :

- в пилотных исследованиях;
- по данным литературы*;
- после первого этапа исследования БЭ с адаптивным (двухэтапным) дизайном.

**Установление CV_{intra} по данным литературы не должно ограничиваться одним исследованием с минимальным CV_{intra} . Необходимо ориентироваться на максимальные значения, в пределах разумного, и анализировать результаты нескольких исследований.*



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения



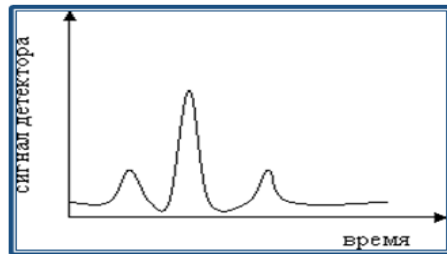
RegLec – EAES

Отчет об исследовании биоэквивалентности





- **Валидация бионалитической методики**
- **Проведение исследования**
- **Анализ исследуемых биологических образцов**
- **Статистическая оценка полученных результатов**
- **Подготовка отчета**



хроматограмма
(значение концентрации)



Временная точка	Доброволец 1		Доброволец 2	
	период		период	
	I	II	I	II
0	0	0	0	0
1	52	198	316	302
2	259	414	403	413
3	368	527	469	480
4	583	496	535	665
5	589	486	584	705
6	527	483	634	731

аналитический отчет
(таблицы с концентрациями)



Ряд. № пациента	Препарат	Время, ч						
		0	1	2	3	4	4,5	
1	T	<LLOQ	52	259	368	583	589	
2	T	<LLOQ	316	403	469	535	584	
3	T	<LLOQ	145	155	232	427	434	
4	T	<LLOQ	228	550	705	790	742	
5	T	<LLOQ	1161	1266	1178	1154	1153	
6	T	<LLOQ	598	772	790	865	990	
7	T	<LLOQ	367	466	543	512	533	

фармакокинетический/
статистический отчет



Ряд. № пациента	Препарат	Время, ч						
		0	1	2	3	4	4,5	
1	T	<LLOQ	52	259	368	583	589	
2	T	<LLOQ	316	403	469	535	584	
3	T	<LLOQ	145	155	232	427	434	
4	T	<LLOQ	228	550	705	790	742	
5	T	<LLOQ	1161	1266	1178	1154	1153	
6	T	<LLOQ	598	772	790	865	990	
7	T	<LLOQ	367	466	543	512	533	

итоговый отчет



Решение № 79

Правила надлежащей клинической практики

Приложение N 1 Требования к структуре и содержанию отчета

Приложение N 2 Форма синопсиса

Приложение N 3 Форма страницы подписи главного исследователя или исследователя координатора

Приложение N 4 Формы плана и дизайна клинического исследования

Приложение N 5 Форма представления распределения пациентов

Приложение N 6 Форма представления перечня пациентов, досрочно прекративших прием препарата

Приложение N 7 Форма перечня пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

Приложение N 8 Форма учета числа пациентов и наблюдений, исключенных из анализа эффективности

Приложение N 9 Требования к разделу 11.4.2 «Статистические (аналитические) вопросы» отчета о клиническом исследовании и приложения 16.1.9 к отчету о клиническом исследовании.

Приложение N^o 10 перечень поправок к разделам клинического исследования, которые рассматриваются как существенные

Приложение N^o 11 Порядок представления информации по безопасности в ходе клинических исследований.

Решение № 79 Правила надлежащей клинической практики Приложения №1-9

II. Требования к структуре и содержанию отчета

1. Титульная страница

Титульная страница отчета должна содержать следующую информацию:

наименование отчета с указанием наименования исследуемого препарата, изучаемого показателя к применению, при котором проводилось исследование;

если не указано в наименовании - краткое описание дизайна (параллельный, перекрестный, слепой, рандомизированный), вида сравнения (пlacebo-контроль, активный контроль, контроль "доза-эффект"), продолжительность исследования, дозирование исследуемого препарата и контингент субъектов исследования;

наименование спонсора;

идентификация протокола (код или номер);

фаза исследования;

дата начала исследования (дата включения в исследование первого пациента или иная дата инициирования), дата окончания исследования или его этапа (дата завершения лечения последнего пациента), дата досрочного завершения исследования (при наличии);

фамилии и должности по основному месту работы главного исследователя (главных исследователей) или исследователя-координатора (исследователей-координаторов) или ответственного представителя спонсора;

информация об ответственном лице, подписавшем отчет исследования от лица спонсора (фамилия представителя компании (спонсора), подписавшего отчет и ответственного за этот отчет). Также на титульной странице, либо в сопроводительном письме указываются фамилии, номера телефона и факса контактных лиц компании-спонсора, ответственных за прием вопросов по отчету;

указание о том, что исследование, включая архивирование основных документов по исследованию, выполнено в соответствии с правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией (далее - правила);

дата отчета (также необходимо указать наименования и даты всех более ранних отчетов, подготовленных в рамках проведения данного исследования).

Приложение N 2
к Правилам надлежащей
клинической практики Евразийского
экономического союза

ФОРМА СИНОПСИСА (КРАТКОГО ОПИСАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

☆ Наименование спонсора (компания):	Отдельная таблица исследования, относящаяся к части досье	(Поле используется только национальными уполномоченными органами)	
Наименование готового препарата			Том:
Наименование активного ингредиента:			Страница:
Название исследования:			
Исследователи:			
Исследовательский центр:			
Публикация (ссылка):			
Исследуемый период (года): (дата начала набора) (дата последнего визита)	Фаза разработки препарата:		
Цели:			
Методология:			
Число пациентов (запланированное и проанализированное):			

Решение № 79 Правила надлежащей клинической практики

16. Приложения

Приложения к отчету располагаются в следующем порядке и нумеруются по следующей рубрикации:

16.1. Информация об исследовании:

- 16.1.1. протокол и поправки к протоколу;
- 16.1.2. образец индивидуальной регистрационной карты;
- 16.1.3. перечень ЭСО (НЭК), образцы письменной информации для пациентов и формы информированного согласия;
- 16.1.4. перечень и характеристики исследователей, а также других ответственных лиц исследования, включая краткое резюме (1 страница) либо эквивалентное описание обучения и опыта работы, имеющего отношение к проведению клинического исследования;
- 16.1.5. подписи главных исследователей, исследователей-координаторов или ответственного представителя спонсора - в зависимости от требований уполномоченного органа;
- 16.1.6. в случае использования в исследовании более 1 серии исследуемого препарата - перечни кодов пациентов, получавших препараты разных серий;
- 16.1.7. схема рандомизации и коды (идентификация пациентов и назначенное лечение);
- 16.1.8. сертификаты аудита (если проводились);
- 16.1.9. документация по статистическим методам;
- 16.1.10. документация по методикам внутренней лабораторной стандартизации и процедурам обеспечения качества (если применялись);
- 16.1.11. публикации, базирующиеся на данном исследовании;
- 16.1.12. важные публикации, на которые ссылаются в данном отчете.

16.2. Перечень данных по субъектам исследования:

- 16.2.1. перечень субъектов, которые досрочно выбыли из исследования;
- 16.2.2. отклонения от протокола;
- 16.2.3. пациенты, которых исключили из анализа эффективности;
- 16.2.4. демографические данные;
- 16.2.5. соблюдение режима лечения ("комплаенс") и (или) данные о концентрации лекарственного средства (при наличии);
- 16.2.6. индивидуальные данные относительно эффективности;
- 16.2.7. перечень нежелательных явлений (по каждому субъекту);
- 16.2.8. перечень индивидуальных показателей лабораторных исследований пациентов, если требуется уполномоченным органом.

16.3. Индивидуальные регистрационные карты (ИРК).

16.3.1. ИРК по случаям смерти, другим серьезным нежелательным явлениям и случаям выведения из исследования в связи с развитием нежелательных явлений;

16.3.2. другие ИРК, представленные на рассмотрение.

16.4. Перечень данных по каждому субъекту исследования.

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ

Приложение № 7

1) титульная страница

...

2) страница подписей

...

3) синопсис (краткое описание исследования)

...

4) содержание отчета (со сквозной нумерацией страниц);

5) перечень сокращений и используемых понятий;

6) информация о соблюдении этических аспектов проведения исследования

...

7) информация об исследователях и административной структуре исследования

...

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 7

8) описание клинической части исследования:

- а) титульная страница, на которой приводится: название исследования; даты начала и окончания клинической фазы исследования;
- б) цель исследования;
- в) введение (информация о лекарственном препарате - описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетические и фармакодинамические данные);
- г) дизайн исследования;
- д) выбор исследуемой популяции:
 - критерии отбора в исследование: клиническая оценка - анамнез и врачебный осмотр (в форме таблицы с указанием индивидуальных данных), клинические лабораторные тесты (в форме таблицы с указанием индивидуальных результатов), критерии включения, критерии невключения;
 - критерии прекращения исследования или исключения субъектов из исследования;
 - метод распределения субъектов по группам исследования;
 - индивидуальные данные: пол, возраст, вес, рост, индекс массы тела (с указанием индивидуальных значений показателей для всех субъектов исследования и их описательной статистикой);
- е) информация о лекарственных препаратах и их приеме:
 - описание исследуемого и референтного лекарственных препаратов: торговое наименование (если применимо), международное непатентованное наименование, дозировка, лекарственная форма, номер серии, дата производства, дата истечения срока годности, условия хранения, наименование и адрес производителя, принимаемая субъектами доза и путь введения;
 - подтверждение соблюдения размера промышленной серии исследуемого лекарственного препарата (в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики);
 - полный качественный и количественный состав исследуемого лекарственного препарата, а также состав референтного лекарственного препарата;
 - сертификаты анализа исследуемого и референтного лекарственных препаратов (могут быть представлены спонсором в виде отдельных документов);
 - идентификация лекарственных препаратов (маркировка и поставка исследуемых лекарственных препаратов в исследовательский центр, сопроводительные документы и сопроводительная информация) с учетом подраздела 2 раздела III Правил;
 - учет исследуемого и референтного лекарственных препаратов в ходе исследования;

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 7

8) описание клинической части исследования:

ж) информация о применении лекарственного препарата:

- выбор дозировки лекарственного препарата в исследовании;
- выбор и прием дозы лекарственного препарата для каждого субъекта (дата, время, количество воды, пища, ограничения, физическая активность);
- предшествующая и сопутствующая терапия;
- рандомизация;
- отмывочный период;
- таблицы, содержащие индивидуальные данные и график приема лекарственных препаратов для всех субъектов исследования;

з) оценка безопасности (перечисление проведенных необходимых лабораторных и инструментальных методов исследований в соответствии с требованиями Правил надлежащей клинической практики, тест на беременность);

и) нежелательные явления и процедуры оказания медицинской помощи: детализированное описание всех случаев возникновения нежелательных явлений, классификация, причинно-следственная связь с приемом лекарственных препаратов, дата и время регистрации, длительность, принятые меры, использование сопутствующих лекарственных препаратов, влияние на проведение исследования и т.п.;

к) отклонения от протокола (если таковые были) и их влияние на клинические и фармакокинетические результаты;

л) порядок и график отбора образцов (в форме таблиц с указанием планируемого и реального времени отбора образцов для всех субъектов исследования);

м) сбор, приготовление, хранение и транспортировка образцов биологического материала;

н) биоаналитический отчет и отчет о валидации биоаналитической методики;

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 7

8) описание клинической части исследования:

о) статистический отчет:

- титульная страница (с указанием названия исследования, наименование и адрес организации, проводящей статистическую часть исследования; даты начала и окончания статистической части исследования);
- введение (информация о лекарственном препарате: описание, химическая (структурная) формула, фармакокинетика, фармакодинамика);
- цель и задачи статистической части исследования (кратко);
- описание фармакокинетического анализа, идентификация используемых статистических программ;
- построение фармакокинетической кривой;
- фармакокинетическое уравнение и его анализ, используемые программы расчета;
- определение базовых фармакокинетических параметров ($AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$, C_{max} и t_{max}) и методология их расчетов;
- проверка гипотезы биоэквивалентности;
- описание процедуры статистической обработки данных, проверка нулевой и альтернативной гипотез;
- результаты оценки биоэквивалентности и их интерпретация для референтного и исследуемого лекарственных препаратов с расчетом C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ (в форме таблицы);
- статистический анализ показателей эквивалентности лекарственного препарата, идентификация используемых статистических программ;
- таблицы, содержащие результаты дисперсионного анализа показателей биодоступности C_{max} , $AUC_{(0-t)}$, $AUC_{(0-\infty)}$ и показателей биоэквивалентности исследуемого препарата f' , f' , f . А также дополнительные параметры эквивалентности для отдельных лекарственных форм;
- анализ мощности исследования (с представлением результатов по данным C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ в форме таблицы);
- выводы и заключение;
- список литературы;

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 7

8) описание клинической части исследования:

п) приложения:

- индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в непреобразованных координатах;
- индивидуальные и средние фармакокинетические профили, а также суммарные профили референтного и исследуемого лекарственных препаратов в логарифмических координатах;
- таблицы индивидуальных и средних значений концентраций, фармакокинетических параметров и дисперсионного анализа показателей фармакокинетики референтного и исследуемого лекарственных препаратов.

3. Отчет должен быть представлен на бумажном и электронном носителях. Любая информация должна быть доступна по запросу. Индивидуальные значения концентраций референтного и исследуемого лекарственных препаратов в биологических жидкостях, а также полученные фармакокинетические показатели по всем этапам исследования представляются в электронном виде в форме таблиц MS Excel или иных, совместимых с данным редактором.

Отчет необходимо детализировать настолько, чтобы ФК и статистический анализы можно было воспроизвести, то есть включить точное время отбора образцов после приема ЛП, концентрации анализируемых веществ, значения ФК параметров каждого субъекта в каждом периоде исследования и схему рандомизации.

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 6

Минимальные требования к содержанию отчета о валидации:

- а) резюме валидации;
- б) описание использованной аналитической методики и, если применимо, ее источник (ссылки на источники литературы для разработки методики и (или) модификация методики);
- в) описание методики количественного определения (анализируемое вещество, ВС, пробоподготовка, анализ);
- г) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);
- д) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК (разновидность биологического образца, антикоагулянт (если применимо), приготовление градуировочных растворов с указанием дат и условий хранения);
- е) критерии приемлемости цикла;
- ж) результаты анализа:
 - таблица с перечислением всех выполненных аналитических циклов с указанием дат и приемлемости или неприемлемости цикла с описанием причин неприемлемости цикла;
 - таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов, включая аналитический диапазон, функцию отклика, экспериментально рассчитанные концентрации и значения правильности;
 - таблица результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов (прецизионность и правильность внутри цикла и между циклами), необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
 - данные о стабильности исходных и рабочих растворов, образцов для КК, охватывающие использованные условия хранения;
 - данные о селективности, НПКО, эффекте переноса, эффекте матрицы (если применимо) и линейности;
- з) непредвиденные результаты, полученные в ходе валидации с полным обоснованием принятых мер;
- и) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние их на результаты исследования, дополнительные данные).

В отчете о валидации необходимо указать результаты всех отдельных измерений, проведенных для градуировочных растворов (стандартов) и образцов для КК.

ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Селективность	<ul style="list-style-type: none"> • Не менее 6 различных источников холостых образцов • Сигнал по НПКО не превышает 20% для анализируемого вещества и 5% – для ВС
Эффект переноса	<ul style="list-style-type: none"> • Перенос в холостой образец после стандартного раствора с высокой концентрацией не превышает 20% НПКО и 5% – для ВС
НПКО	<ul style="list-style-type: none"> • Сигнал вещества из образца с НПКО не менее чем в 5 раз превосходит величину сигнала холостого образца • НПКО методики должен быть $\leq 5\%$ от C_{max}
Градуировочная кривая	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ не менее 6 концентраций градуировочных растворов • Не менее 3 кривых • Концентрации градуировочных стандартов в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений, для НПКО – $\pm 20\%$ (этому критерию должны соответствовать не менее 75% градуировочных стандартов)
Правильность и прецизионность (внутри цикла)	<ul style="list-style-type: none"> • $\Upsilon \delta \upsilon \beta \alpha \acute{\alpha} \delta \psi \gamma \psi \delta \psi \alpha \epsilon \acute{\upsilon} \zeta \gamma \acute{\alpha} \epsilon \ddot{\upsilon} \epsilon \chi \delta \epsilon \acute{\alpha} \beta \epsilon \delta \acute{\iota} \psi \delta \eta \zeta \gamma \acute{\iota} \alpha \alpha \chi \upsilon \delta \psi \gamma \psi \delta \psi \acute{\iota} \psi \gamma \acute{\alpha} \zeta \gamma \acute{\iota} \beta \alpha \acute{\iota} \delta \mu \acute{\iota} \beta \epsilon \delta \acute{\iota} \psi \delta \eta \zeta \gamma \acute{\iota} \alpha \acute{\alpha} \alpha \acute{\iota} \epsilon \chi \omicron \kappa \alpha \acute{\iota} \ddot{\upsilon} \chi \alpha \gamma \acute{\epsilon} \gamma \acute{\iota} \epsilon \delta \acute{\epsilon} \zeta \alpha \gamma \psi \delta \psi \delta \alpha \omicron \gamma \psi \eta \epsilon \chi \alpha \beta \alpha \acute{\iota} \acute{\epsilon} \eta \gamma \zeta \alpha \varsigma \mu \acute{\epsilon} \eta \gamma \zeta \acute{\iota} \delta \alpha \eta \delta \alpha \acute{\alpha} \theta \zeta \epsilon \ddot{\upsilon} \psi \delta \nu \acute{\iota} \rho \acute{\iota} \acute{\sigma} \gamma \delta \acute{\alpha} \gamma \acute{\iota} \epsilon \eta \Phi \eta \gamma \zeta \acute{\iota} \eta \zeta \psi \chi \delta \alpha \acute{\alpha} \theta \zeta \epsilon \ddot{\upsilon} \psi \delta \nu \acute{\iota} \delta \psi \gamma \psi \delta \psi \delta \alpha \acute{\iota} \epsilon \eta \Phi \eta \gamma \zeta \acute{\iota} \ddot{\upsilon} \psi \zeta \acute{\iota} \delta \alpha \acute{\alpha} \theta \zeta \epsilon \ddot{\upsilon} \psi \delta \nu \acute{\iota} \acute{\iota}$ • $\pm \acute{\epsilon} \lambda \acute{\iota} \acute{\iota} \epsilon \eta \delta \epsilon \gamma \alpha \delta \upsilon \beta \nu \delta \mu \acute{\iota} \acute{\alpha} \delta \gamma \acute{\iota} \psi \delta \alpha \acute{\alpha} \ddot{\omega} \delta \theta \alpha \chi \upsilon \delta \epsilon \eta \gamma \zeta \acute{\iota} \delta \pm \acute{\sigma} \gamma \acute{\iota}$
Правильность и прецизионность (между циклами)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 уровня концентраций образцов для КК • По меньшей мере, 3 цикла • По меньшей мере, 2 разных дня • $\pm 15\%$ от номинальных значений / CV, для НПКО – $\pm 20\%$

ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Разбавление	<ul style="list-style-type: none"> • На концентрации выше верхней границы определяемых концентраций • Не менее 5 определений на каждое разбавление • Правильность и прецизионность в пределах $\pm 15\%$
Матричный эффект	<ul style="list-style-type: none"> • Не менее 6 серий холостых образцов от разных субъектов • На нижнем и верхнем уровне концентраций образцов для КК • Матричный фактор, нормализованный по ВС, в пределах $\pm 15\%$
Стабильность	<ul style="list-style-type: none"> • Нижние и верхние образцы для КК • Правильность в пределах $\pm 15\%$ <p>Виды стабильности:</p> <ul style="list-style-type: none"> - стабильность исходного и рабочих растворов стандартного вещества и ВС - стабильность замороженного и размороженного биологического образца, содержащего анализируемое вещество (3 цикла «замораживания – размораживания») - краткосрочная стабильность анализируемого вещества в биологическом образце при комнатной температуре или температуре условий пробоподготовки - естественное хранение биологического образца, содержащего анализируемое вещество (в замороженном виде) - если применимо: <ul style="list-style-type: none"> а) стабильность образца после пробоподготовки при комнатной температуре или в условиях хранения, которые будут использоваться во время анализа б) стабильность подвергшихся пробоподготовке образцов в устройстве для автоматического ввода пробы при температуре инжектора или автодозатора

ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
Селективность	<ul style="list-style-type: none"> • Не менее 6 различных источников холостых образцов • Сигнал по НПКО не превышает 20% для анализируемого вещества и 5% – для ВС
Эффект переноса	<ul style="list-style-type: none"> • Перенос в холостой образец после стандартного раствора с высокой концентрацией не превышает 20% НПКО и 5% – для ВС
НПКО	<ul style="list-style-type: none"> • Сигнал вещества из образца с НПКО не менее чем в 5 раз превосходит величину сигнала холостого образца • НПКО методики должен быть $\leq 5\%$ от C_{\max}
Градуировочная кривая	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ не менее 6 концентраций градуировочных растворов • Не менее 3 кривых • Концентрации градуировочных стандартов в пределах $\pm 15\%$ от номинальных значений, для НПКО – $\pm 20\%$ (этому критерию должны соответствовать не менее 75% градуировочных стандартов)
Правильность и прецизионность (внутри цикла)	<ul style="list-style-type: none"> • Анализ не менее 5 образцов одной концентрации для не менее чем 4 различных концентраций, входящих в диапазон применения методики (НПКО, 3 * НПКО (нижний уровень), $\sim 30-50\%$ от ВПКО (средний уровень) не менее 75% от ВПКО (верхний уровень)) • $\pm 15\%$ от номинальных значений / CV, для НПКО – $\pm 20\%$
Правильность и прецизионность (между циклами)	<ul style="list-style-type: none"> • 4 уровня концентраций образцов для КК • По меньшей мере, 3 цикла • По меньшей мере, 2 разных дня • $\pm 15\%$ от номинальных значений / CV, для НПКО – $\pm 20\%$

Решение № 85 Правила проведения исследований БЭ Приложение № 6

Минимальные требования к содержанию аналитического отчета о проведенном исследовании:

- а) стандартные образцы (происхождение, номер серии, сертификат анализа, стабильность и условия хранения);
- б) градуировочные растворы (стандарты) и образцы для КК (условия хранения);
- в) критерии приемлемости цикла (краткое описание, ссылка на соответствующий протокол или СОП);
- г) описание количественного определения (краткое описание);
- д) схема движения образцов (даты приема и содержание, состояние образцов при приеме, место и условия хранения (если применимо));
- е) результаты анализа испытуемых образцов:
состав аналитического цикла:
 - таблица с перечислением всех аналитических циклов и исследуемых образцов с указанием дат и результатов;
 - таблица с перечислением результатов градуировки всех приемлемых аналитических циклов;
 - таблица с перечислением результатов анализа образцов для КК всех приемлемых аналитических циклов;
 - необходимо четко обозначить значения, находящиеся вне критериев приемлемости;
 - забракованные аналитические циклы (идентификационные данные, дата анализа, причины брака);
- ж) отклонения от методики и (или) СОП (описание отклонений, влияние на результат исследования, дополнительные данные);
- з) повторный анализ, за исключением повторного анализа по таким аналитическим причинам, как забракованный ЦИКЛ (таблица идентификации образцов, причины повторного анализа, первичные значения и значения, полученные при повторном анализе).

Результаты повторного анализа активных испытанных образцов допускается представить в отчете о валидации или в аналитическом отчете в отдельном приложении.

К аналитическому отчету об исследовании биоэквивалентности необходимо приложить хроматограммы из полных аналитических циклов, так чтобы они включали не менее 20% субъектов, а также соответствующие образцы для КК и градуировочные растворы (стандарты).

В аналитическом отчете прочих исследований необходимо представить репрезентативные хроматограммы. Дополнительные хроматограммы должны быть доступны по запросу.

ПАРАМЕТР	КРИТЕРИИ ПРИЕМЛЕМОСТИ
<p>Градуировочная кривая</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Концентрации градуировочных растворов в пределах ± 15 от номинальных значений (для НПКО в пределах ± 20 %) • Этому критерию должны соответствовать не менее 75 % градуировочных растворов, как минимум для 6 различных концентраций
<p>Правильность и прецизионность</p>	<p>Правильность образцов для КК:</p> <ul style="list-style-type: none"> • В пределах ± 15 % от номинальных значений • Этому критерию должны соответствовать не менее 67 % образцов для КК и не менее 50% образцов для каждой концентрации <p>Средние значения правильности и прецизионности (всех принятых циклов):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Для каждой концентрации образцов для КК • В пределах ± 15 % от номинальных значений / CV
<p>Повторный анализ активных испытанных образцов (Incurred Sample Reanalysis, ISR)</p>	<p>В зависимости от количества образцов:</p> <p>≤ 1000 → повторный анализ 10 % испытываемых образцов, > 1000 → повторный анализ 5 % испытываемых образцов.</p> <p>Следует использовать образцы, соответствующие Стах и фазе элиминации.</p> <p>Относительная погрешность:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 20 % в не менее чем 67 % случаев

- Невозможно перепроверить результаты, представленные в отчете (не прослеживается путь оценки информации для подготовки отчета). Соответствие отчета полученным данным не контролируется
- Представлены недостоверные данные
- Не представлены сведения, подтверждающие, что добровольцы включены в исследование по протоколу (без отклонений в результатах лабораторно-инструментальных исследований, осмотра, анамнеза и т.п).
- При наличии отклонений — отсутствует обоснование того, являются ли эти отклонения фармакокинетически не значимыми
- Результаты фармакокинетического и статистического анализа представлены с ошибками и не полностью:
 - значения концентраций не соответствуют результатам из таблиц «концентрация-время»
 - отсутствуют таблицы с логарифмически преобразованными фармакокинетическими параметрами/результатами дисперсионного анализа
 - не рассчитан CV_{intra} , не представлены значения точечной оценки
 - недостаточно полно статистически описаны полученные результаты (отсутствуют значения коэффициента вариации данных, описательная статистика)
 - оцененные фармакокинетические параметры не соответствуют тексту протокола/отчета
- Отсутствует отчет по валидации/аналитический отчет, или он неполный
- Не выдержаны требования к валидации или аналитическому циклу
- Отчеты не подписаны главным исследователем или исследователями-аналитиками
- Не предоставлено достаточное количество демонстрационных хроматограмм
- Оформление валидационного и аналитического отчета не позволяет должным образом оценить представленные хроматограммы (принадлежность к изучаемым препаратам, периодам, добровольцам, аналитическим сериям).

Представление хроматограмм:

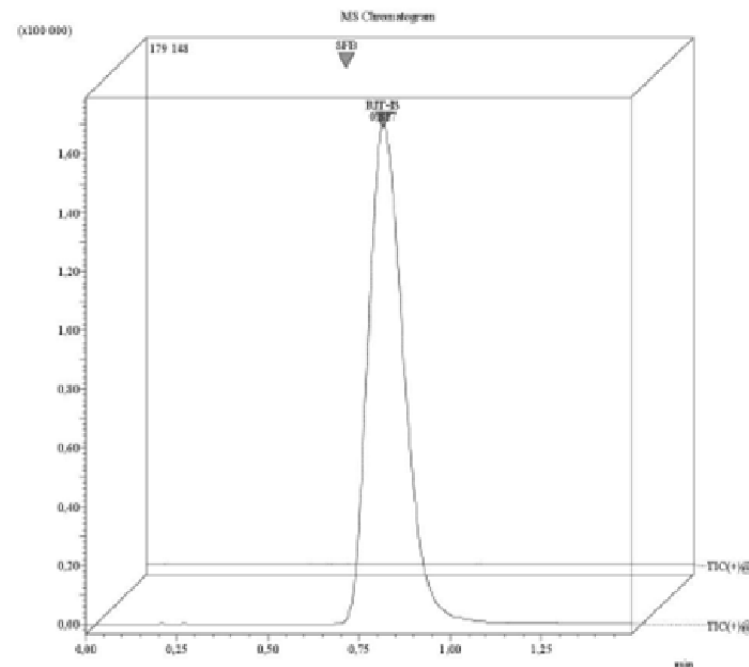
- легенда с сокращениями и условными обозначениями,
- указание измеренной концентрации (площади пика)

<Sample Information>

Sample Name : Trial
 Sample ID : VOL 01_1 01
 Data Filename : VOL 01_1 01_026.lcd
 Method Filename : Calculations 1.lcm
 Batch Filename : Repr data batch.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 10 uL
 Date Acquired :

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator

<Chromatogram>



MS Quantitative Table

ID#	Name	m/z	Ret. Time	Area	Height	Conc.
1	0.75					N.D. (Peak)
Total				0	0	

MS Quantitative Table

ID#	Name	m/z	Ret. Time	Area	Height	Conc.
2	0.75		0.813	1155021	145669	27.030
Total				1155021	145669	

Расшифровка кодирования подписей репрезентативных хроматограмм

В оглавлении каждой хроматограммы в разделе «Sample name» (Рис. 1), указана основная информация об анализируемом образце в виде буквенно-цифрового кодирования по аблону: "VOL xx_y_zz", где:

- "VOL" – от английского Volunteer (доброволец)
- "xx" – двузначный рандомизационный номер добровольца, присвоенный в клиническом центре.
- "y" – номер этапа (периода) исследования от 1 до 4
- "zz" – двузначный номер обозначения точки забора крови от 01 до 17

Рисунок 1. Пример подписи хроматограммы.

<Sample Information>

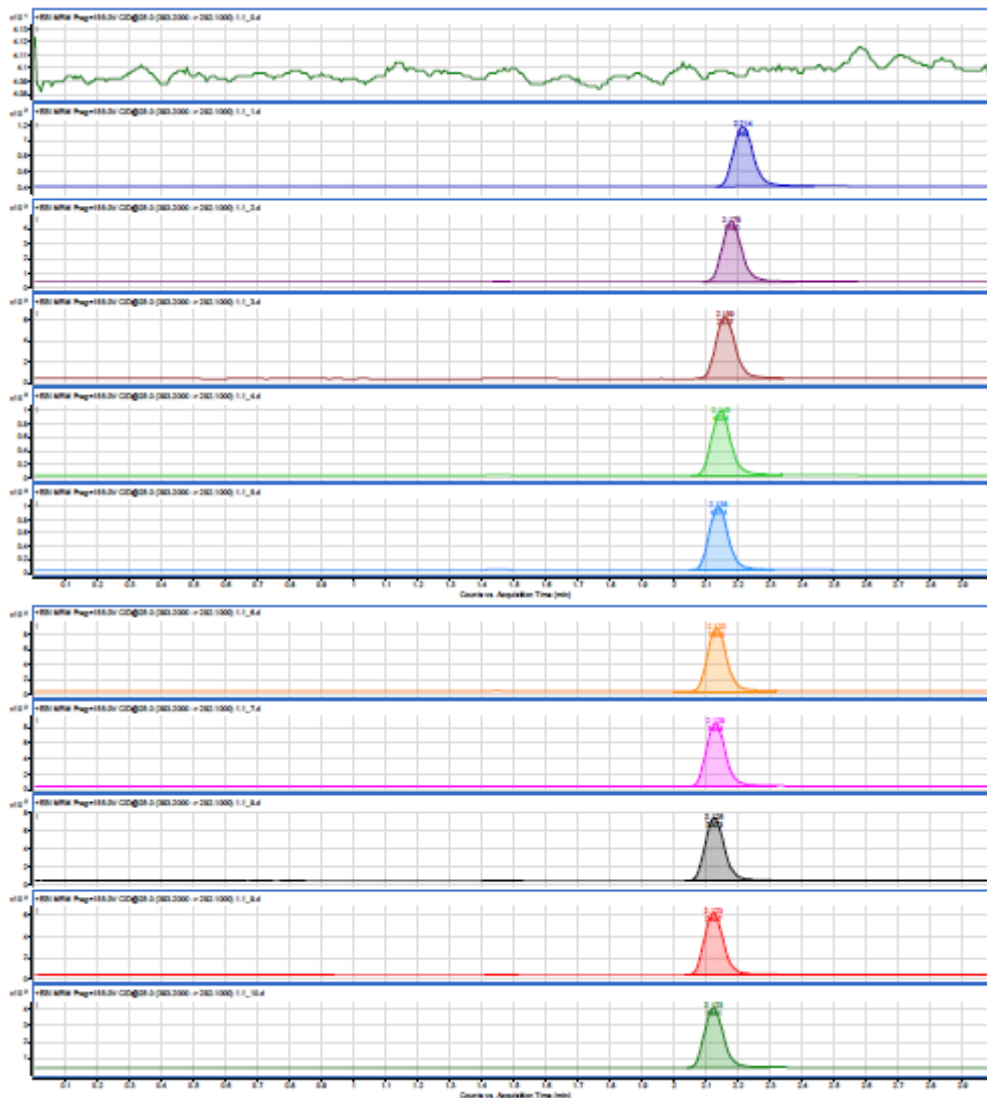
Sample Name : Trial
 Sample ID : VOL 01_1 01
 Data Filename : VOL 01_1 01_026.lcd
 Method Filename : Calculations 1.lcm
 Batch Filename : Repr data batch.lcb
 Vial # : 1-1
 Injection Volume : 10 uL
 Date Acquired :

Sample Type : Unknown
 Acquired by : System Administrator

<Chromatogram>



Репрезентативные хроматограммы





В отношении данных в отчете об исследовании биоэквивалентности целесообразно соблюдение концепции целостности представленных данных.

Данные должны быть:

- ✓ Прослеживаемыми
- ✓ Читаемыми
- ✓ Своевременными
- ✓ Подлинными
- ✓ Точными/правильными



Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (итверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 77)

Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (утверждены Решением Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 81)

Руководство по общим вопросам клинических исследований (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 N 11)

Руководство по применению принципов биостатистики в клинических исследованиях лекарственных препаратов (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 03.11.2020 № 19)

Руководства по оценке качества и исследованию биоэквивалентности отдельных групп лекарственных препаратов (блок-сополимерные мицеллярные лекарственные препараты, лекарственные препараты для парентерального введения, покрытые оболочкой из наночастиц, и лекарственные препараты на основе коллоидного железа для внутривенного введения) (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 15.09. 2020 № 15)

Руководство по доклинической и клинической разработке комбинированных лекарственных препаратов (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 02.09.2019 № 25)

Приложение № 9 к Решению № 85 – фармакокинетическое и клиническое исследования биоэквивалентности кортикостероидных лекарственных препаратов для местного применения

Приложение № 10 к Решению № 85 – фармакокинетическое и клиническое изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

Руководстве по подготовке клинической документации (проведению клинических исследований, подтверждению терапевтической эквивалентности) в отношении лекарственных препаратов для ингаляций, применяемых для лечения бронхиальной астмы у взрослых, подростков и детей и хронической обструктивной болезни легких у взрослых (Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.01.2020 N 1)

Руководства Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарств (ICH - International Council for Harmonisation);

Руководства Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA);

Руководства Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA);

Рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, WHO)



RegLec – EAES

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



научный центр
экспертизы средств
медицинского применения