



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России



PerLek

Экспертная оценка отчета по биоэквивалентности при регистрации и при приведении в соответствие с правилами ЕАЭС

Ерёменко Наталья Николаевна,
к.м.н., доцент, главный эксперт.
24-26 апреля 2023 г.

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



- Решение Евразийской экономической комиссии № **78** от 3 ноября 2016 г. «О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № **85** "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза". Приложение № 6 часть VI Отчетность. Приложение № 7
- Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № **79** "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза". Приложения № 1-11
- Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 г. № **11** "О Руководстве по общим вопросам клинических исследований"



Референтный препарат. Выбор. Серия

Решение

№ 85

Об утверждении
Правил проведения
исследований
биоэквивалентности
ЛП

2. Референтный лекарственный препарат и исследуемый лекарственный препарат

Референтный лекарственный препарат

18. 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" - "в" настоящего пункта.



Пример. Отказ. Нимесулид

Для регистрации препарата согласно Правилам проведения исследований биоэквивалентности в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) (Решение № 85 от 03.11.2016) исследование должно быть проведено с референтным препаратом Аулин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг.

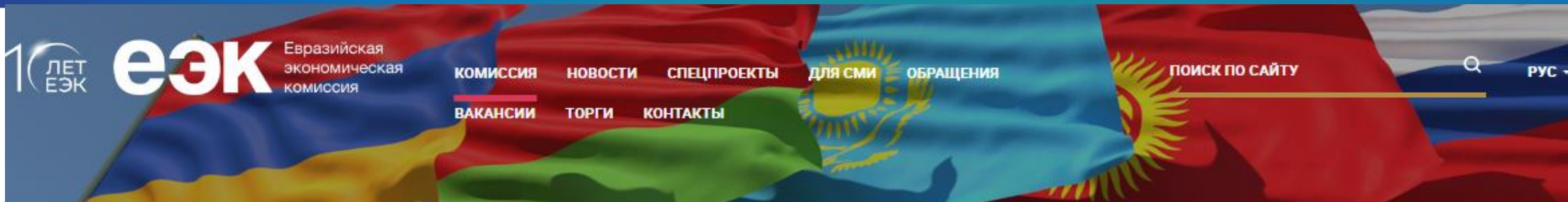
Выбор препарата Нимесил (МНН: нимесулид), гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг (Лаборатория Гуидотти С.п.А., Италия) в качестве референтного препарата не обоснован, т.к. в соответствии с «Требованиями к дизайну, проведению и оценке исследований биоэквивалентности» Правил проведения исследований биоэквивалентности в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС) (Решение № 85 от 03.11.2016), при выборе референтного лекарственного препарата исходят из следующей последовательности:



Пример. Отказ. Верошпирон

_____ результаты исследования биоэквивалентности по протоколу _____ не могут быть приняты к рассмотрению, т.к. выбор препарата сравнения не соответствует положениям п. 18 «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85.

Заявителем должны быть представлены результаты исследования биоэквивалентности препарата Верошпилактон в сравнении с оригинальным (референтным) лекарственным препаратом ALDACTONE, таблетки, 100 мг, соответствующего требованиям подпункта б) п. 18 «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 85.]



Рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам

Главная → Департаменты ЕЭК → Техническое регулирование → Департамент технического регулирования и аккредитации →

Формирование общих рынков лекарственных средств и медицинских изделий → Рекомендации Экспертного комитета по лекарственным средствам

- | | | |
|---|------------|---|
| 1 | 29.06.2020 | «Об особенностях подготовки экспертных отчетов для воспроизведенных и гибридных препаратов» |
| 2 | 07.09.2020 | «О выборе референтных лекарственных препаратов для целей исследования сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности Циклосерина и Теризидона» |
| 3 | 21.01.2021 | «О выборе референтных лекарственных препаратов для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» |
| 4 | 21.01.2021 | «Об оптимизации до 31 декабря 2025 года экспертной работы по подготовке экспертных отчетов» |
| 5 | 14.04.2021 | «О выборе референтного лекарственного препарата для целей исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов» (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол)» |



Решение № 85

Об утверждении
Правил проведения
исследований
биоэквивалентности
ЛП

Исследуемый препарат. Серии, ТСКР

23. В отношении каждой из первых трех промышленных серий до выпуска их на рынок Союза необходимо провести **ТСКР** серией, использованной в исследовании биоэквивалентности. В случае истечения ее срока годности в качестве референтной может быть использована предыдущая промышленная серия, профиль растворения которой был сопоставим с профилем растворения серии, использованной в исследовании биоэквивалентности.

Заявитель должен представить результаты ТСКР первых трех промышленных серий по запросу уполномоченного органа государства-члена. При несовпадении профилей растворения заявитель должен представить результаты ТСКР по собственной инициативе без запроса уполномоченного органа и указать конкретные меры, предпринятые для преодоления возникшей ситуации.

Для прочих лекарственных форм с немедленным высвобождением системного действия, необходимо представить аналогичное подтверждение эквивалентности качества промышленных серий по отношению к исследованной серии.



Решение № 78

О правилах
экспертизы ЛС для
медицинского
применения

36. При регистрации лекарственного препарата отчеты о проведенных клинических исследованиях, включенные в состав модуля 5 его регистрационного досье, рассматриваются в процессе экспертизы при соблюдении одного из следующих условий:

клинические исследования проведены в соответствии с законодательством государств-членов и на их территории до 1 января 2016 года (по дате последнего визита последнего пациента (добровольца)) или продолжали проводиться по состоянию на 1 января 2016 года (при завершеном наборе пациентов (добровольцев) в исследование);

клинические исследования проведены частично или полностью на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH) до 1 января 2016 года (по дате последнего визита последнего пациента), на основании которых лекарственный препарат зарегистрирован на территориях стран региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH);

клинические исследования, инициированные после 1 января 2016 года, проведены в соответствии с международными договорами и актами, составляющими право Союза, при этом как минимум одно из клинических исследований проведено полностью или частично (в отношении данных, полученных от субъектов исследования) на территории Союза.

Если требования, указанные во втором - четвертом абзацах настоящего пункта, не выполняются, до подачи заявления на регистрацию лекарственного препарата заявитель проводит клинические исследования (как минимум одно исследование по усмотрению заявителя и по согласованию с уполномоченным органом) полностью или частично на территории Союза или при проведении экспертизы регистрационного досье по решению уполномоченного органа назначается внеплановая инспекция одного из клинических центров, в которых проводилось клиническое исследование.

Положения настоящего пункта не применяются в отношении орфанных лекарственных препаратов.



Пример. Отказ. Осельтамивир

«В соответствии с определением, данным в Информационном справочнике понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств (утвержденным Рекомендацией Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.01.2021 N 2) Индия не относится к странам региона Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (ICH)). Таким образом, в составе модуля 5 необходимо представить отчет об исследовании биоэквивалентности, соответствующий условиям, указанным в п.36 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Решение № 78)».



Пример. Отказ. Дезлоратадин

Исследование было проведено в 2010 году в Республике Северная Македония.

В Минздрав России был направлен запрос от ____ № ____ о предоставлении необходимых материалов: «Представить обоснование возможности рассматривать в процессе экспертизы досье отчет о проведенном клиническом исследовании, включенного в состав модуля 5, принимая во внимание необходимость соблюдения условий, указанных в п. 36 Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (Решение Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 78).

Страна проведения клинического исследования, указанная в представленном отчете (Северная Македония) не относится к странам ICH.



КОЛЛЕГИЯ ЕВРАЗИЙСКОЙ ЭКОНОМИЧЕСКОЙ КОМИССИИ

РЕКОМЕНДАЦИЯ
от 12 января 2021 г. N 2

ОБ АКТУАЛИЗИРОВАННОМ ИНФОРМАЦИОННОМ СПРАВОЧНИКЕ ПОНЯТИЙ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В РАМКАХ ЕВРАЗИЙСКОГО ЭКОНОМИЧЕСКОГО СОЮЗА В СФЕРЕ ОБРАЩЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Коллегия Евразийской экономической комиссии в соответствии с [пунктом 2 статьи 1](#) Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и [пунктом 28](#) приложения N 2 к Регламенту работы Евразийской экономической комиссии, утвержденному Решением Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. N 98,

рекомендует государствам - членам Евразийского экономического союза с даты опубликования настоящей Рекомендации на официальном сайте Евразийского экономического союза руководствоваться актуализированным Информационным справочником понятий, применяемых в рамках Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств, который размещен на официальном сайте Евразийского экономического союза по адресу:
http://eec.eaeunion.org/ru/act/texnreg/deptexreg/LS1/Pages/pharm_glossary_rev2.aspx (редакцию Информационного справочника, предусмотренного [Рекомендацией](#) Коллегии Евразийской экономической комиссии от 19 марта 2019 г. N 10, считать недействующей).



«страна региона Международного совета по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения (Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения, **ICH**)» – государство, требования к регистрации лекарственных средств на территории которого регулируются уполномоченным органом, ставшим учредителем (Founding Regulatory Member) или постоянным членом (Standing Regulatory Member) Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use);





Особенные лекарственные формы. Модифицированные ЛФ

Решение
№ 85,
Приложение 10

3. Исследования, необходимые для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением

88. Для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением требуются:

а) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое натощак;

б) исследование с однократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов, проводимое после приема очень жирной пищи;

в) исследование с многократным дозированием исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Лекарственный препарат микофеноловой кислоты, таблетки кишечнорастворимые, покрытые пленочной оболочкой, _____ 180 мг, 360 мг, _____ относится к лекарственным препаратам с модифицированным высвобождением для приема внутрь.

Согласно п. 88 Приложения N10 Решения N 85 от 3 ноября 2016 г. для подтверждения биоэквивалентности лекарственных препаратов с модифицированным высвобождением необходимо исследовать влияние пищи на биодоступность.

**Пример. Отказ.
Микофеноловая кислота**



**Решение
№ 79,
Приложение 1-11**

Приложение N 1
к Правилам надлежащей клинической
практики Евразийского экономического союза

Требования к структуре и содержанию отчета о клиническом исследовании

При **оформлении отчета** следует руководствоваться положениями «Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 **№ 79**



**Решение
№ 85,
Приложение 6, 7**

Приложение N 7
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза



Требования к содержанию отчета о проведении исследования биоэквивалентности и аналитического отчета о проведении теста сравнительной кинетики растворения in vitro

I. Отчет о проведении исследования биоэквивалентности

Приложение N 6
к Правилам проведения
исследований биоэквивалентности
лекарственных препаратов в рамках
Евразийского экономического союза

Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов

По **наполнению** отчета следует руководствоваться положениями «Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза», утвержденных Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 **№ 85**



- утвержденный протокол исследования и поправки к нему;
- сертификат качества на исследуемый и референтный препараты;
- информацией о препаратах исследования (в том числе серия, срок годности, производитель, количественный состав вспомогательных веществ исследуемого препарата);
- валидационный и аналитический отчетами, которые соответствуют информации Приложения №6 к Правилам, утвержденным Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 N 85;
- данные по статистическому анализу (статистический отчет);
- достаточным количеством хроматограмм от 20% добровольцев;

- перечнями данных по добровольцам (в том числе демографические данные и результаты оценки безопасности добровольцев (измеренные значения оцениваемых показателей));
- референсные значения лабораторных показателей, заверенными клиническим центром;
- сведениями об исследователях;
- документы об утверждении протокола этическим комитетом;
- образцами индивидуальных регистрационных карт;
- образцами письменной информации для добровольцев и формы информированного согласия, и т.д.;



Фармакокинетические параметры

I. Отчет о проведении исследования биоэквивалентности

о) статистический отчет:

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;



Валидированный период хранения образцов составил 21 день. Согласно литературным данным (A.P. Schauer, C. Sykes, M. L. Cottrell, A. Imaz, D. Podzameczer, A.D.M. Kashuba, Validation of an LC-MS/MS assay for the simultaneous determination of bictegravir, doravirine, and raltegravir in human plasma, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 220 (2022), <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.115010>.) стабильность в плазме была подтверждена в течение 154 дней при -80°C и составила $\pm 6.8\%$, стабильность исходного раствора ралтегравира при температуре хранения -80°C в течение 591 дня составила -2.4% . Согласно данным K. Tsuchiya, M. Ohuchi, N. Yamane, H. Aikawa, H. Gatanaga, S. Oka, A. Hamada, High-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry for simultaneous determination of raltegravir, dolutegravir and elvitegravir concentrations in huma plasma and cerebrospinal fluid samples, Biomed. Chromatogr. 32 (2018), e4058, <https://doi.org/10.1002/bmc.4058> стабильность ралтегравира в плазме была подтверждена в течение 193 дней при температуре -80°C . Стабильность также была

Запрос

2.1. Представленные литературные данные по долгосрочной стабильности не валидны, в связи с чем следует представить данные о валидации применяемой в исследовании биоаналитической методики по параметру «долгосрочная стабильность», подтверждающие стабильность образцов при хранении в течение периода, соответствующего реальному периоду хранения образцов добровольцев в исследовании (т.е. 140 дней).

85 Решение по БЭ

2. Полная валидация биоаналитической методики

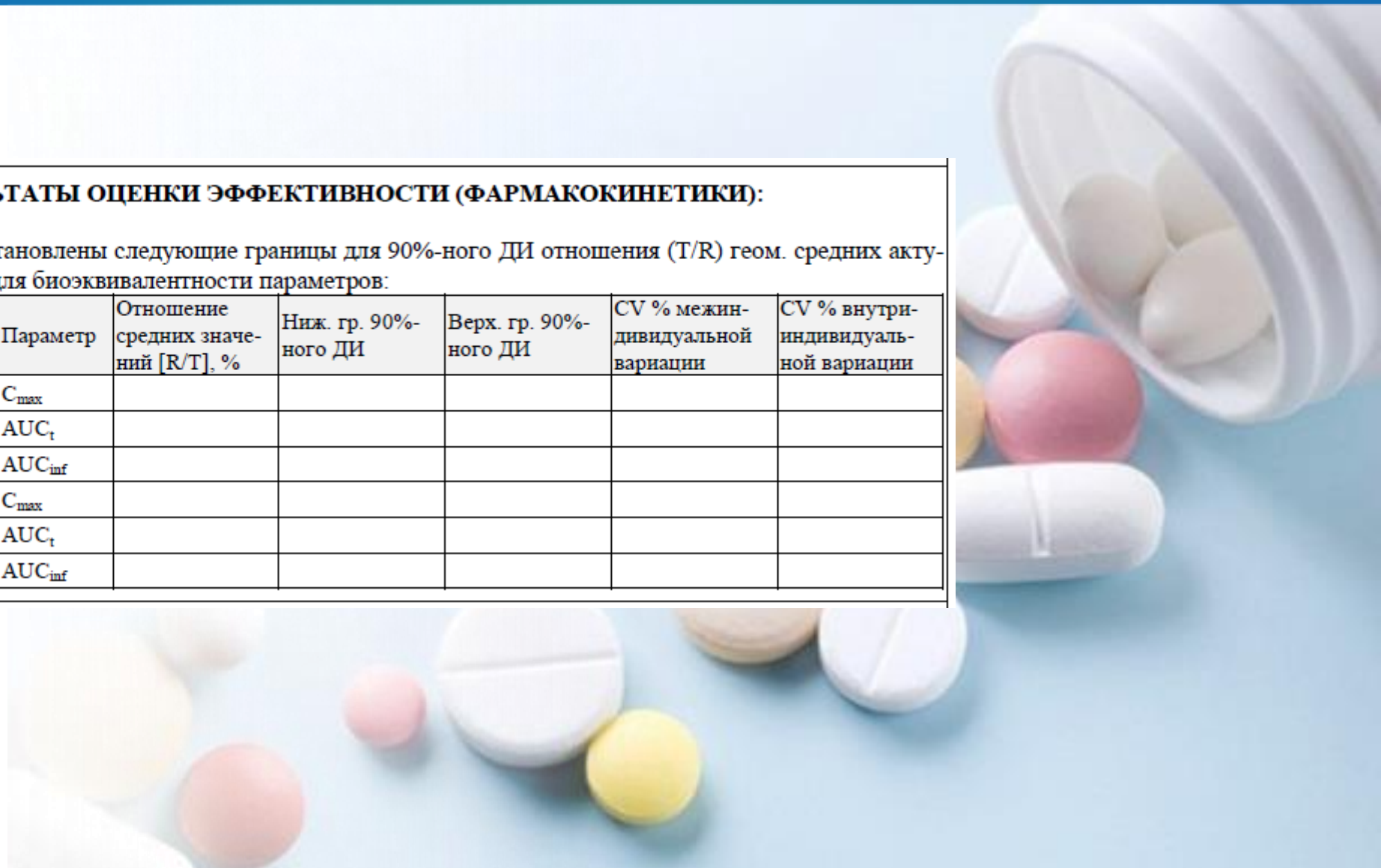
9. Основными характеристиками биоаналитической методики, необходимыми для подтверждения ее приемлемости и надежности аналитических результатов, являются селективность, нижний предел количественного определения, функция отклика и аналитический диапазон (воспроизводимость параметров градуировочной кривой) правильность, прецизионность, влияние матрицы (эффекты матрицы (полнота элюирования) стабильность анализируемых веществ в биологических образцах и стабильность анализируемого вещества (веществ) и ВС при хранении, в рабочих растворах, в извлечениях в течение всего периода хранения и пробоподготовки.



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ (ФАРМАКОКИНЕТИКИ):

Были установлены следующие границы для 90%-ного ДИ отношения (Т/Р) геом. средних актуальных для биоэквивалентности параметров:

Аналит	Параметр	Отношение средних значений [R/T], %	Ниж. гр. 90%-ного ДИ	Верх. гр. 90%-ного ДИ	CV % межиндивидуальной вариации	CV % внутрииндивидуальной вариации
ФСГ	C_{max}					
	AUC_t					
	AUC_{inf}					
ЛГ	C_{max}					
	AUC_t					
	AUC_{inf}					





Д.А. Рождественский, *Евразийская Экономическая комиссия*

п. 171-174

1. Приведение без расширения регистрации:
 $M_{1-3}+M_{4-5}$ (без переоформления)
2. Приведение с расширением регистрации:
 $M_{1-3}+M_{4-5}$ (без переоформления)+«П/Р»
3. Приведение на 1 страну:
 M_{1-3} (без перевода на русский язык*)

Решение Совета ЕЭК
от 22 апреля 2021 г.
№ 34





Решение № 78

О правилах
экспертизы ЛС для
медицинского
применения

175_1. В случае если лекарственный препарат зарегистрирован **в одном государстве-члене** и предназначен для обращения только на его территории, заявитель вправе представить на государственном языке (государственных языках) этого государства-члена или на ином языке (если это предусмотрено законодательством государства-члена) без перевода на русский язык (в случае, если русский язык в этом государстве-члене не является государственным) только модули 1-3 регистрационного досье лекарственного препарата в электронном виде в соответствии с приложениями N 1-5 к настоящим Правилам и модуль 1 регистрационного досье лекарственного препарата на бумажном носителе. При наличии документов модулей 4 и 5 регистрационного досье лекарственного препарата они предоставляются заявителем в составе регистрационного досье.



178. По результатам экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата уполномоченным органом (экспертной организацией) референтного государства составляется и утверждается экспертный отчет по оценке по форме в соответствии с приложением N 16 к настоящим Правилам, включая оценку полученных от заявителя разъяснений, документов и данных, представленных в ответ на запрос экспертной организации или уполномоченного органа.

При проведении экспертизы регистрационного досье лекарственного препарата в рамках процедуры приведения регистрационного досье лекарственного препарата в соответствие с требованиями Союза переоценка соотношения "польза - риск" не проводится за исключением случаев, указанных в пункте 181 настоящих Правил.



Решение № 78

О правилах
экспертизы ЛС для
медицинского
применения

182. В рамках процедуры приведения в соответствие с требованиями Союза для последующей регистрации по процедуре взаимного признания в государстве-члене, в котором данный лекарственный препарат **не был зарегистрирован** или подан на регистрацию в соответствии с законодательством государства-члена, заявитель подает в уполномоченный орган (экспертную организацию) референтного государства:

заявление на бумажном носителе или в виде электронного документа, подписанного электронной подписью, по установленной форме в соответствии с [приложением N 2 к настоящим Правилам](#);

документы, подтверждающие оплату сбора (пошлины) за приведение в соответствие с требованиями Союза в случае и порядке, установленных в соответствии с законодательством государств признания, на бумажном носителе или в виде электронного документа;

модули 1-5 регистрационного досье в соответствии с [приложениями N 1-5 к настоящим Правилам](#) в случае дальнейшего осуществления регистрации по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат не был зарегистрирован или подан на регистрацию в соответствии с законодательством государства-члена.

В соответствии с требованиями законодательства государства-члена предоставление документов, указанных в абзацах втором - четвертом настоящего пункта, может осуществляться с использованием электронного документооборота без дополнительного представления соответствующих документов и сведений на бумажном носителе, подписанных и (или) заверенных электронной подписью заявителя.

Все имеющиеся данные доклинических и клинических исследований, **выполненных** в соответствии с законодательством государств-членов, представляются в соответствии с настоящими Правилами в модулях 4-5 регистрационного досье в виде имеющихся отчетов, без обязательного их приведения в соответствие с требованиями к **оформлению текстов** отчетов о доклинических (неклинических) исследованиях и клинических исследованиях (испытаниях), предусмотренными правилами надлежащей лабораторной практики и надлежащей клинической практики, а также с Правилами проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Государство-член, в которое подано регистрационное досье для приведения его в соответствие с требованиями Союза, выступает в данном случае в качестве референтного государства.





Решение № 78

О правилах
экспертизы ЛС для
медицинского
применения

181. Лекарственные препараты могут быть заявлены на регистрацию по процедуре взаимного признания в государствах-членах, в которых данный лекарственный препарат **не был зарегистрирован** до вступления Соглашения в силу или до 31 декабря 2020 года после приведения его регистрационного досье в соответствие с требованиями Союза.

183. В случае необходимости подготовки экспертного отчета по оценке для проведения процедуры взаимного признания в государстве, в котором данный лекарственный препарат **не был зарегистрирован** или подан на регистрацию в соответствии с законодательством государства-члена **проводятся переоценка соотношения "польза - риск"** лекарственного препарата и экспертиза лекарственного препарата в соответствии с процедурами, установленными в разделе V настоящих Правил.

Решение № 85

Приведение в соответствие «с расширением географии» = регистрация



РегЛек

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



**ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России**