

2.3.24.0. СОПОСТАВИМОСТЬ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Общая фармакопейная статья приводится для информации. В статье описаны подходы к оценке сопоставимости аналитических методик, используемых в качестве альтернативных вместо фармакопейных методик. Допускается использование других подходов, подтверждающих сопоставимость альтернативных аналитических методик.

ВВЕДЕНИЕ

Испытания, описанные в фармакопейных статьях, являются официальными. Для целей контроля качества могут использоваться альтернативные аналитические методики, если они позволяют принять такое же однозначное решение о соответствии фармакопейным требованиям, как и при использовании официальных (фармакопейных) методик. Применение альтернативных методик требует разрешения уполномоченного органа и является ответственностью их пользователя. В случае сомнений или споров должны использоваться только официальные (фармакопейные) аналитические методики.

[Альтернативные аналитические методики могут разрабатываться в связи с любыми причинами, включая упрощение процесса подготовки испытуемых образцов, улучшение валидационных характеристик (в первую очередь, правильности и прецизионности), сокращение времени выполнения испытания или лучшую пригодность для автоматизации, чем фармакопейная методика.]

Сопоставимость альтернативных методик требует соответствующего подтверждения, которое должно быть оформлено документально и одобрено уполномоченным органом. Сопоставимость альтернативных микробиологических методик рассматривается в общей фармакопейной статье *Альтернативные методики контроля микробиологической чистоты*. Рекомендации по использованию методов *in vitro* для замены существующих методов испытаний вакцин *in vivo* приводятся в общей фармакопейной статье 2.3.1.8. *Замена методов in vivo на методы in vitro для контроля качества вакцин*.

Сопоставимость должна поддерживаться на протяжении всего жизненного цикла как фармакопейной, так и альтернативной аналитической методики.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ УСЛОВИЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ СОПОСТАВИМОСТИ

Область и объем исследования сопоставимости следует отражать в протоколе исследования вместе с соответствующим обоснованием. Перед сопоставлением аналитических данных альтернативную методику валидируют для предполагаемой цели в соответствии с требованиями и положениями общей фармакопейной статьи 2.3.14.0. *Валидация аналитических методик* и Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств, утвержденного Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17 июля 2018 года № 117, являющихся важными относительно установления предельных значений в спецификации. В особых случаях, когда альтернативной является аналитическая методика, описанная в общей фармакопейной статье (например, общие аналитические методики, предназначенные для широкого круга продуктов), валидация может заключаться только в применении положений, приведенных в соответствующей общей фармакопейной статье.

Подтверждение того, что альтернативная методика соответствует критериям эффективности в процессе валидации, само по себе недостаточно для обоснования ее

сопоставимости с фармакопейной методикой. Необходимо оценить и сопоставить между собой аналитическую эффективность обеих методик. В свою очередь это требует, чтобы выполнение фармакопейной методики осуществлялось в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.3.15.0. *Внедрение фармакопейных методик*, включающими при необходимости ее верификацию.

Рекомендуется провести оценку сопоставимости данных, полученных при выполнении фармакопейной методики и в ходе валидационных исследований альтернативной методики. В частности, в зависимости от предполагаемого назначения испытания следует оценить такие характеристики эффективности аналитической методики (ХЭАМ), как специфичность/селективность, чувствительность (на нижнем пределе диапазона применения), линейность и диапазон применения, и подтвердить, что альтернативная методика по крайней мере не хуже фармакопейной. Результаты оценки сопоставимости могут быть положены в основу плана исследования сопоставимости (раздел *План исследования* данной общей фармакопейной статьи).

Несмотря на отсутствие данных валидации фармакопейной методики в открытом доступе требуемый уровень эффективности фармакопейной методики обычно может быть определен из критериев пригодности или критериев приемлемости испытания, приведенных в фармакопейной статье.

ИССЛЕДОВАНИЕ СОПОСТАВИМОСТИ

Целью исследования является установление сопоставимости результатов испытания и аналитической эффективности альтернативной и фармакопейной методик. Исследование позволяет получать соответствующие ХЭАМ для обеих методик. В случае количественных испытаний могут оцениваться правильность и прецизионность сопоставляемых данных во всем диапазоне измерений. Другие ХЭАМ, например, специфичность/селективность, также могут оцениваться в рамках исследования сопоставимости в зависимости от предполагаемого назначения методики. Если данные двух аналитических методик не могут быть статистически сопоставлены, заключение о сопоставимости должно основываться на подтверждении того, что результаты испытания по альтернативной методике приводят к такому же однозначному решению, как и при использовании фармакопейной методики, что является конечной целью исследования сопоставимости.

Протокол исследования должен содержать испытания и метод статистической оценки, используемые для сравнения эффективности аналитических методик, т. е. ХЭАМ, а также соответствующие критерии приемлемости, необходимые для заключения о сопоставимости. Протокол исследования составляют на основе плана исследования и предусматривают возможность проведения дополнительных опытов в случае, если эквивалентность обеих методик не подтверждается при выбранном размере выборки (см. также раздел *Этап 3. Пример статистического анализа: проверка эквивалентности* данной общей фармакопейной статьи). Полученные результаты и другие соответствующие сведения обобщают в отчете об исследовании.

В случае количественных испытаний может рассматриваться метод двух односторонних t-испытаний для сравнения средних значений результатов обеих групп. Для результатов, распространяющихся на более широкий диапазон, чем результаты, полученные на одном уровне, может взамен рассматриваться метод регрессии (т. е. регрессия Деминга, двумерная регрессия по методу наименьших квадратов). В случае качественных испытаний (т. е. в формате «соответствует/не соответствует») и испытаний на предельное содержание результаты могут обобщаться с использованием Таблицы непредвиденных обстоятельств до оценки сопоставимости аналитических методик. Результаты исследования должны быть сопоставлены для подтверждения, что испытуемые образцы с показателями, близкими к пределам спецификации, действительно анализировались, а результаты, полученные с помощью обеих аналитических методик,

приводили к одному и тому же однозначному решению.

План исследования

При применении подходов к испытанию эквивалентности, предложенных в данной общей фармакопейной статье, рекомендуется, чтобы одни и те же опыты с использованием, по возможности, одних тех же образцов проводились для фармакопейной и альтернативной методик в формате прямого испытания. Подготовка образцов может быть одинаковой или разной в зависимости от характера сопоставления и (или) используемых аналитических методик.

Образцы для сопоставительного испытания требуют тщательного отбора. Предпочтительно проводить испытания одного и того же гомогенного реального (т. е. без дополнительного внесения определяемого вещества) образца с помощью обеих методик. В случае недоступности реальных образцов можно создать образцы, например, путем добавления определяемого вещества в испытуемый образец или проводя принудительную деградацию в контролируемых условиях. Важно, чтобы выбранный образец был репрезентативным для материала, подлежащего испытаниям при обычном использовании методики. При выборе репрезентативных образцов следует учитывать следующее:

- должна быть охвачена предполагаемая вариабельность количественных значений определяемого показателя испытуемого образца, например, концентрации. Важно также рассмотреть возможность включения образцов с показателями, близкими к пределу спецификации, при наличии;

- следует учитывать любую предполагаемую вариабельность результатов для матрицы образца;

- для методик, дающих возможность определять сразу несколько показателей, например, методик определения примесей, образцы должны позволять проводить сопоставительное испытание на все отдельные показатели, чтобы обеспечить с точки зрения предполагаемого применения сопоставимость альтернативной методики с фармакопейной методикой;

- в исследовании допускается использование образцов, включающих компоненты с содержанием на уровне порога информирования или близкого к нему.

Перечисленные указания позволяют принять решение, достаточно ли для исследования сопоставимости одной серии испытуемого продукта или потребуется несколько его серий, чтобы обеспечить репрезентативность образцов, отражающую производственную вариабельность. Такое решение влияет на план исследования сопоставимости, составленный с учетом размера выборки и необходимых опытов. Допускается применение статистических подходов к определению размера выборки. Статистический подход, выбранный для оценки данных, также позволяет определить соответствующий размер выборки на этапе планирования исследования.

Опыты по определению прецизионности, проводимые при валидации альтернативной методики, также могут быть пригодны для сопоставительного испытания при условии, если тот же образец(ы) анализировался с применением фармакопейной методики. Если известно, что промежуточные характеристики прецизионности не вносят существенного вклада в вариабельность методики, опыты по определению повторяемости будут достаточны для оценки прецизионности сопоставительного испытания.

Стандартные образцы Фармакопеи ЕАЭС (СО ФЕАЭС) подходят для фармакопейной методики в соответствии с их назначением, указанным в фармакопейной статье, и необязательно пригодны для других целей. Пользователь несет ответственность за выбор стандартного образца для альтернативной методики в соответствии с указаниями общей фармакопейной статьи 2.3.11.0. *Стандартные образцы*. В зависимости от предполагаемой цели методик необходимая информация о сопоставимости отдельных

ХЭАМ может быть получена в ходе исследования сопоставимости путем проверки СО ФЕАЭС при использовании альтернативной методики.

Критерии приемлемости для сопоставимости

Сопоставимость аналитических методик не означает их равенства. Скорее ее следует понимать как достаточное сходство альтернативной методики фармакопейной методике, что и является критерием приемлемости исследования сопоставимости. Определение понятия «сопоставимая методика» должно быть предварительно установлено при планировании исследования. В общем случае можно считать две аналитические методики сопоставимыми, если средние значения характеристик этих методик могут различаться с приемлемым уровнем достоверности не более чем на величину, принятую как практически значимую. Данный критерий приемлемости обычно называют пределом эквивалентности.

Одним из наиболее сложных аспектов исследования сопоставимости является присвоение значения пределу эквивалентности. Определение подходящего значения данного критерия обычно основывается на сочетании научных знаний и статистической оценки. Такой критерий приемлемости определяется и обосновывается пользователем до начала исследования. Соответствие установленным пределам эквивалентности указывает на возможность применения альтернативной аналитической методики вместо фармакопейной методики (рисунок 2.3.24.0.-1).

ОЦЕНКА ДАННЫХ

В данном разделе описывается метод двух односторонних t-испытаний, предназначенный для статистической оценки количественных данных. Метод включает сопоставление средних значений результатов и стандартных отклонений, полученных для обеих методик. Допускается использование иных подходов к оценке сопоставимости аналитических методик, в том числе других достоверных статистических методов.

Статистическая оценка результатов

Целью статистической оценки является подтверждение эквивалентности двух аналитических методик по эффективности. Несмотря на возможность применения других статистических методов обычно используемый статистический подход заключается в сравнении средних результатов, полученных с помощью обеих методик, путем расчета средней разности между результатами и соответствующих границ доверительного интервала. Эквивалентность средних результатов подтверждается, если границы доверительного интервала находятся в пределах диапазона эквивалентности, принятых в протоколе исследования. Перед проведением расчетов следует описать полученные данные и сделать соответствующие допущения (например, распределение результатов, допущение о нормальном их распределении).

Этап 1. Описание данных

Для наглядного описания данных можно использовать графический способ. Допускается также представление базовых статистических характеристик (например, минимального, максимального и среднего значений, стандартного отклонения). Графическое изображение данных следует использовать:

- для оценки распределения данных;
- для получения представления о математическом знаке и величине разности между средними значениями результатов, полученных с помощью альтернативной и фармакопейной методик, которое может быть дополнено экспертными знаниями и историческими сведениями.

Этап 2. Статистические допущения

Статистические допущения, связанные с планом исследования и (или)

распределением данных, должны быть проверены. Типичным допущением, которое можно проверить с помощью графического способа или статистическими испытаниями, является нормальное распределение результатов. Допускается также использование существующих сведений (например, из научной литературы или имеющихся данных). Преобразование данных (например, логарифмирование) может быть выполнено для получения нормального распределения анализируемых результатов.

Экспериментальная дисперсия для альтернативной методики при ее выполнении в лаборатории должна быть схожа с дисперсией для фармакопейной методики; приемлемой для альтернативной методики может считаться гораздо меньшая дисперсия (т.е. более высокая прецизионность). Графическое изображение или статистическое испытание могут использоваться для подтверждения того, что вариабельность альтернативной методики эквивалентна или ниже вариабельности фармакопейной методики.

Этап 3. Пример статистического анализа: проверка эквивалентности

При использовании статистического испытания на эквивалентность средних значений следует вычислить среднюю разность между результатами сопоставляемых методик и соответствующие границы доверительного интервала. Соответствие результатов и (или) различие в экспериментальных дисперсиях (т.е. более высокая прецизионность альтернативной методики) должны учитываться как часть статистического анализа, если применимо.

Границы доверительного интервала следует сопоставить с пределами эквивалентности, принятыми в протоколе исследования. Полученные результаты могут приводить к разным выводам, некоторые из которых представлены в таблице 2.3.24.0.-1 и на рисунке 2.3.24.0.-1.

Если между результатами для двух методик наблюдаются систематическая ошибка и (или) вариабельность, приводящие к отклонению эквивалентности, вероятность дальнейшего подтверждения эквивалентности между обеими методиками может быть повышена путем выявления источника систематической ошибки и (или) вариабельности и принятия мер по их устранению до проведения оценки.

Если эквивалентность как часть исследования сопоставимости подтверждена, альтернативную аналитическую методику можно считать статистически эквивалентной фармакопейной методике.

Таблица 2.3.24.0.-1. – Эквивалентность сопоставляемых аналитических методик в зависимости от разности средних результатов и доверительного интервала

Случай	Разность между средними результатами сопоставляемых методик	Доверительный интервал	Эквивалентность сопоставляемых методик
1	незначительная	находится внутри диапазона эквивалентности	подтверждается
2	значительная	находится внутри диапазона эквивалентности	подтверждается (разность между средними результатами считается практически приемлемой)
3	незначительная	выходит за верхний предел эквивалентности	не подтверждается
4	значительная	выходит за нижний предел эквивалентности	не подтверждается
5	выходит за верхний предел эквивалентности	—	не подтверждается
6	выходит за верхний предел эквивалентности	находится за пределами диапазона эквивалентности	не подтверждается

Примечание. Подход для проверки эквивалентности также может использоваться для количественных биологических испытаний. В случаях, когда полученные результаты соответствуют логарифмически нормальному распределению, выводы, представленные в таблице 2.3.24.0.-1 и на рисунке 2.3.24.0.-1., применяются к логарифмически преобразованным результатам и пределам эквивалентности.

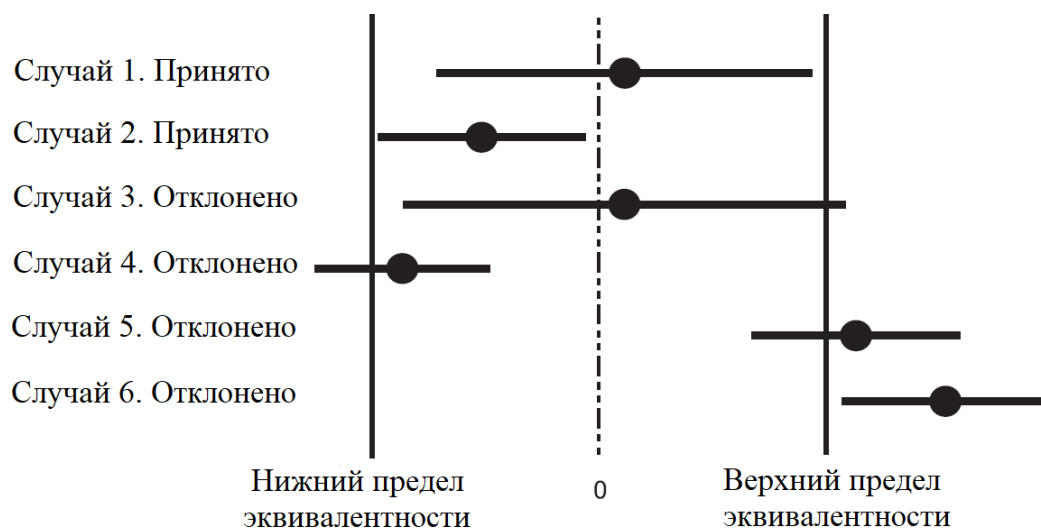


Рисунок 2.3.24.0.-1. – Возможные выводы, вытекающие из проверки эквивалентности сопоставляемых аналитических методик

Обозначения: точка – разность между средними результатами; горизонтальная линия – доверительный интервал; вертикальные линии – предварительно установленные пределы эквивалентности