دليل تنظيمى

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة لتسجيل المستحضرات البشرية

الدليل التنظيمى للعمل بالمراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي

عنوان الدليل التنظيمي: الدليل التنظيمى للعمل بالمراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي.
الكود EDREX:GL.CAPP.001
رقم الإصدار/ السنة :version 1/2015

محتويات الدليل

م	المحتوى	الصفحة
١	مقدمة	
٢	نطاق التطبيق	
٣	التعريفات	
٤	الاجراءات	
٥	المراجع	
6	الملحقات	

١.

الإدارة المركزية للمستحضرات الصيدلية
الإدارة العامة لتسجيل المستحضرات البشرية

٢.

٣. مقدمة:

تحديد كافة النقاط الرئيسية المطلوبة لتنظيم سير العمل واجراء دراسات التوافر والتكافؤ الحيوي بالمراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي و المرخصة من قبل هيئة الدواء المصرية، و ذلك طبقا لقرار لجنة تقييم دراسات التوافر والتكافؤ الحيوي الصادرة في ٢٠٢٢/٠٦/١٨.

٤. نطاق التطبيق

مراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر والتكافؤ الحيوي ومعدل الذوبان المرخصة من قبل هيئة الدواء المصرية .

٥. تعريفات:

Bioavailability

Bioavailability can be defined as the rate and extent to which the active pharmaceutical ingredient or active moiety is absorbed from a pharmaceutical dosage form and becomes available in the general circulation.

Bioequivalence

Two pharmaceutical products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent or pharmaceutical alternatives, and their bioavailabilities, in terms of peak (C_{max} and T_{max}) and area under the curve (AUC) after administration of the same molar dose under the same conditions, are similar to such a degree that their effects can be expected to be essentially the same.

Biowaiver

The term biowaiver is applied to a regulatory drug approval process based on evidence of equivalence other than through in vivo equivalence testing.

٦. الاجراءات

أولاً: القواعد المنظمة لإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي و معدل الذوبان بالمراكز:

(١) ضرورة وجود محضر سحب العينات الخاص بدراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي أو دراسات معدل الذوبان مذكور به إسم مركز التوافر و التكافؤ الحيوي وصادر من مفتش الإدارة العامة للتفتيش على المصانع بالإدارة المركزية للعمليات بهيئة الدواء المصرية.

(٢) توافر كمية من الـ Test & Reference Products لدى المركز تكفى لإجراء الدراسة (دراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي أو دراسة معدل الذوبان).

(٣) في حالة إجراء دراسات التكافؤ للحيوى للمستحضرات معدلة الإنطلاق (Modified Release Products)، يجب إجراء الدراسة في حالتي الصيام و الإفطار (Fasting & Fed States)، {فيما عدا دراسات التكافؤ للحيوى للمستحضرات ذات الإنطلاق المؤخر (Delayed Release or Enteric Coated Products)، فيتم إجراء الدراسة في حالة الصيام فقط (Fasting State)}، على أن يتم إرسال دراستي التكافؤ الحيوي في حالتي الصيام و الإفطار في صورة ملفين منفصلين إذا تم إجراء دراستي تكافؤ حيوي على النحو التالي:"Two Separate Two-Way Cross-Over" ، و على أن يتم إرسال الجزء الخاص بالـ:"Bioanalytical Method and validation & Invitro Part" مرة واحدة فقط في أحد الملفين.

(٤) فيما يخص إجراء دراسات معدل الذوبان (As a Biowaiver or a Complementary For In-vivo studies)

يجب الإلتزام أن يتم إجراء الدراسة على النحو التالي:

- At three different pHs (1.2, 4.5, & 6.8) in addition to the most suitable medium.

على أن يتم إختيار الوسط الأنسب (The most suitable medium) طبقاً للطريقة المذكورة في الموقع الإلكتروني لمنظمة الدواء و الغذاء الأمريكية (FDA) أو دستور الأدوية الأمريكي (USP) أو ....إلخ، فيما عدا الدراسات التي تجرى للمستحضرات ذات الإنطلاق المؤخر(Delayed Release or Enteric Coated Products)، فيتم فقط إجراء الدراسة طبقاً للطريقة المرجعية المذكورة في الموقع الإلكتروني لمنظمة الدواء و الغذاء الأمريكية (FDA) أو دستور الأدوية الأمريكي (USP) أو .....إلخ ، و في حالة عدم وجود طريقة للوسط الأنسب، فيتم إجراء الدراسة كما يلي:

- At two pHs (at acidic stage & buffer stage).

(٥) يتم إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي على النحو التالي:

- يقوم المركز بإخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافر والتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء كل دراسة على حده و بوقت كافٍ؛ بحيث لا يقل عن ثلاثة أيام عمل (من يوم الأحد إلى الخميس من الساعة ٨ صباحاً إلى الساعة ٣ عصراً) و لا يزيد عن أسبوعين قبل بدء إجراء الدراسة، و ذلك عن طريق البريد الإلكتروني الخاص بالقسم و هو:

Hdr.bioequivalence@edaegypt.gov.e g

على أن يلتزم المركز بما يلي:

١. إرسال البيانات التالية الخاصة بدراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي:

- **Test Product Name & Dosage Form:**
- **Active Ingredient(s):**
- **Manufacturer & License Holder:**
- **Dates of Study Phases: --/--/----**
- **Study Status: New Study or Repeated Study.**
- **Study Type: Fasting or Fed Study.**
- **Study Design.**

٢. <u>إرسال المستندات التالية الخاصة بالمستحضر الذي سوف يتم إجراء دراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي له</u>:

أ- <u>في حالة إجراء دراسات لمستحضرات صيدلية مسجلة</u> (على تشغيلة إنتاجية أو تشغيلة تجريبية Pilot Batch طبقاً لمحضر السحب الصادر من قبل الإدارة العامة للتفتيش على المصانع بالإدارة المركزية للعمليات بهيئة الدواء المصرية).
، يتم إرسال صورة من آخر إخطار تسجيل خاص بالمستحضر محل الدراسة مرفق به صورة من بيان التركيب المعتمد من قبل هيئة الدواء المصرية على أن يكون إخطار التسجيل ساري و مذكورً به قرار لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي بنوع الدراسة المطلوبة للمستحضر، و إن كانت الشركة و / أو المركز قد تقدمت بإلتماس للبت في موقف المستحضر من حيث الدراسة المطلوبة أو أي أمر يتعلق بكيفية إجراء الدراسة، و تم العرض على لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي، فيتم إرسال صورة من قرار لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي بخصوص هذا الإلتماس.

ب- <u>في حالة إجراء دراسات لمستحضرات صيدلية تحت التسجيل</u> (على تشغيلة تجريبية Pilot Batch طبقاً لمحضر السحب الصادر من قبل الإدارة العامة للتفتيش على المصانع بالإدارة المركزية للعمليات بهيئة الدواء المصرية)، يتم إرسال صورة من موافقة اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات على دراسة الثبات المقدمة من قبل الشركة مرفق بها صورة من بيان التركيب المعتمد من قبل اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات الثبات، و في حالة المستحضرات المقدمة للتسجيل بنظام ٤٢٥ لسنة ٢٠١٥، يتم إرسال صورة من بيان التركيب الموقع من قبل مفتش الإدارة العامة للتفتيش على المصانع بالإدارة المركزية للعمليات بهيئة الدواء المصرية ، و يتم أيضاً إرسال صورة من قرار لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي بنوع الدراسة المطلوبة للمستحضر محل الدراسة المقدم من قبل الشركة صاحبة المستحضر ، و إن كانت الشركة و / أو المركز قد تقدمت بإلتماس للبت في أي أمر يتعلق بكيفية إجراء الدراسة، و تم العرض على لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي، فيتم إرسال صورة من قرار لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي بخصوص هذا الإلتماس.
ج- <u>و في كلتا الحالتين المذكورتين أعلاه (أ ، ب)</u>، يتم أيضاً إرسال صورة من محضر سحب العينات الخاص بدراسات التكافؤ الحيوي للمستحضرات محل الدراسة و صادر من قبل الإدارة العامة للتفتيش على المصانع بالإدارة المركزية للعمليات بهيئة الدواء المصرية على أن يكون مذكور به ما يلي: (الإسم التجاري و التركيز و الشكل الصيدلي للمستحضر، إسم المصنع، نوع التشغيلة "تشغيلة إنتاجية أولى - تشغيلة إنتاجية - Pilot Batch"، رقم التشغيلة، تاريخ الإنتاج و تاريخ انتهاء الصلاحية، نوع الدراسة المطلوبة، إسم مركز التوافر و التكافؤ الحيوي الذي سوف يقوم بإجراء الدراسة، مع مراعاة أن يكون مذكوراً به أنه تم سحب العينات بعد تغيير مواد السواغ أو إضافة مصدر المادة الخام مع ذكر المصدر الجديد....."إذا وجدت").

٣. إرسال قائمة بأسماء المتطوعين المشاركين في الدراسة في صورة Word Document or Excel Sheet ، على النحو التالي:

مسلسل	اسم المتطوع رباعى و يكتب باللغة العربية	الرقم القومى للمتطوع "١٤ رقم"
١.		

و على أن تكون جميع البيانات الخاصة بالمتطوعين صحيحة و على مسئولية المركز، و يتم إرفاق صورة من الرقم القومي للمتطوعين، علماً بأنه يتم الموافقة على عدد أربعين متطوع كحد أقصى من قبل هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية للإشتراك في الدراسة، و لن يتم النظر إلى أسماء المتطوعين المتبقية بعد الموافقة على الحد الأقصى إلا في بعض الحالات التي تستوجب إشراك عدد أكبر من المتطوعين، و يسمح للمركز بإستكمال قائمة أسماء المتطوعين لحين الوصول للحد الأقصى خلال يوم عمل واحد قبل البدء في إجراء الدراسة.

٤. يلتزم المركز بتقديم قائمة بأسماء المتطوعين المشاركين فعلياً في الدراسة (Attendance Sheet for Volunteers) و ذلك بعد إجراء كل فترة (Phase) من الدراسة، و ذلك في صورة Word Document or Excel Sheet، على النحو التالي:

مسلسل	اسم المتطوع رباعى و يكتب باللغة العربية	الرقم القومى للمتطوع "١٤ رقم"
١.		

و كذا إرسالها في صورة Scanned Document بعد توقيعها من المتطوعين و مسئولي المركز.

٥. ضرورة الإلتزام بأن يكون المتطوعين المشتركين في إجراء الدراسة من ضمن المتطوعين الذين سبق الموافقة عليهم من قبل هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية ، و لا يجوز إشتراك أي متطوع في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي إلا بعد الموافقة عليه من قبل هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافر والتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية.

٦. أن تكون المدة الفاصلة بين مشاركة نفس المتطوع فى دراستي تكافؤ حيوي متتاليتين ؛شهرين تبدأ من تاريخ إجراء آخر فترة (Phase) من الدراسة السابقة.

٧. ضرورة أن يكون كل متطوع يحمل بطاقة الرقم القومي أثناء فترة تواجده داخل المركز، و لا يجوز إشتراك أي متطوع

في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي لا يحمل بطاقة الرقم القومي.

٨. ضرورة إختيار المتطوعين طبقاً لمعايير الإختيار (Selection Criteria) المذكورة في القواعد المصرية المنظمة لإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي.

(٦) <u>في حالة إجراء دراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي على أكثر من مرحلة (Stage)، يجب الإلتزام بما يلي:</u>

١. يجب ألا يتم إجراء الدراسة على أكثر من مرحلتين (Two Stages).
٢. أن يتم ذكر ذلك في بروتوكول الدراسة.
٣. عند إجراء الدراسة على مرحلتين (Stage I & Stage II)، يجب ألا تتجاوز المدة الفاصلة بين المرحلتين أسبوعين، على أن تكون المدة الفاصلة (Washout Period) بين فترات الدراسة (Phases) ثابتة.
٤. يجب ألا تختلف نتائج المرحلة الأولى (Stage I) إحصائياً بشكل ملحوظ (Not significantly Different) عن نتائج المرحلة الثانية (Stage II).
٥. أن يقوم المركز بإخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء كل مرحلة (Stage) بوقت كافٍ؛ بحيث لا يقل عن ثلاثة أيام عمل و لا يزيد عن أسبوعين قبل بدء إجراء المرحلة المعنية من الدراسة.

(٧) <u>في حالة حدوث تغييرات مفاجئة (تأجيل أو إلغاء دراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي)، يجب الإلتزام بما يلي:</u>

١. يتم إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بأنه تم تأجيل الدراسة أو تم إلغاءها في موعد أقصاه صباح يوم الدراسة، و ذلك بالبريد الإلكتروني الخاص بقسم التوافر و التكافؤ الحيوي و بالهاتف في حالة الضرورة.

٢. عند تحديد موعد جديد للدراسة يقوم المركز بإخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء الدراسة الجديد بوقت كافٍ؛ بحيث لا يقل عن ثلاثة أيام عمل و لا يزيد عن أسبوعين قبل بدء إجراء الدراسة، على أن يكون الموعد الجديد للدراسة خلال أسبوعين من التاريخ الذي كان محدداً لإجراء الدراسة المؤجلة أو الملغاة و الذي سبق إرساله إلى هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية.

٣. في حالة تأجيل الدراسة لمدة أكثر من أسبوعين من التاريخ الذي كان محدداً لإجراء الدراسة المؤجلة أو الملغاة، تكون الموافقة على قائمة المتطوعين التي تم إرسالها من قبل المركز للإشتراك بالدراسة ملغاة، و من ثم يسمح هؤلاء المتطوعين الإشتراك في أي دراسة آخرى بعد الموافقة على ذلك من قبل هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية ، و يتم إتباع القواعد

سالفة الذكر فيما يخص إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء دراسات التكافؤ الحيوي عند الإخطار بالموعد الجديد للدراسة.

(٨) في حالة اجراء دراسة تجريبية (Pilot Study)، يتم الإلتزام بالقواعد و الإشتراطات المذكورة أعلاه.

(٩) يتم إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية اجراء دراسات معدل الذوبان على النحو التالي:
- يقوم المركز بإخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء كل دراسة على حده و بوقت كافٍ، قبل البدء في إجراء الدراسة، و ذلك عن طريق البريد الإلكتروني الخاص بالقسم، و على أن يلتزم المركز بإرسال البيانات الخاصة بالمستحضر الذي سوف يتم إجراء دراسة معدل الذوبان له على النحو التالي:

- Test Product Name & Dosage Form:
- Active Ingredient(s):
- Manufacturer & License Holder:

علماً بأنه لا يجوز للمركز البدء في إجراء الدراسة إلا بعد إستيفاء جميع المستندات الخاصة بذلك المستحضر، كما هو مشار إليه أعلاه فيما يخص إرسال المستندات الخاصة بالمستحضر الذي سوف يتم إجراء الدراسة عليه.

- و في حالة تأجيل أو إلغاء إجراء الدراسة، يتم إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بأنه تم تأجيل الدراسة أو تم إلغاءها بوقت كافٍ ، و ذلك بالبريد الإلكتروني الخاص بقسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية.

(١٠) يتم إخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء التحليل الخاص بالعينات المسحوبة بدراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي (Analysis)على النحو التالي:

- يقوم المركز بإخطار هيئة الدواء المصرية - قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية بموعد إجراء التحليل الخاص بالعينات المسحوبة بدراسات التكافؤ الحيوي (Analysis)، في خلال مدة لا تقل عن يومين عمل، و ذلك عن طريق البريد الإلكتروني الخاص بالقسم، و على أن يلتزم المركز بإرسال البيانات الخاصة بتلك الدراسة على النحو التالي:

- Test Product Name & Dosage Form:
- Active Ingredient(s):

- Manufacturer & License Holder:

ثانياً: القواعد المنظمة للعمل بالمراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي:

(١) تواجد أعضاء الهيكل التنظيمي بالمركز على النحو التالي:

١. يجب تواجد مدير المركز و المدير الفني و مدير تأكيد الجودة أثناء إجراء الدراسات.
٢. يجب تواجد مدير التحاليل أثناء إجراء التحاليل الخاصة بالدراسات.
٣. يجب تواجد الطبيب و مسئول سحب العينات أثناء فترة تواجد المتطوعين بالمركز.
٤. في الحالات الطارئة فقط ، يجوز أن ينيب مدير المركز أو المدير الفني أو مدير تأكيد الجودة أو مدير التحاليل أحد أعضاء الهيكل التنظيمي بالمركز ليقوم بالعمل بالنيابة عنه، أو أن ينيب عضو من خارج الهيكل التنظيمي على أن يكون على نفس المستوى العلمي له و ذلك بناءاً على تفويض كتابي، و على ألا يزيد عدد التفويضات عن تفويض واحد باليوم، و إلا يتم تأجيل الدراسة لموعد آخر.
٥. يجب أن يشغل كل من مدير المركز و المدير الفني و مدير تأكيد الجودة و مدير التحاليل منصباً واحداً فقط، و لا يجوز أن يشغل أي منهم منصب آخر بالإضافة إلى عمله الأصلي.

٦. عند إجراء أي تغيير بالهيكل التنظيمى للمركز، يقوم المركز بمراجعة القواعد المنظمة لترخيص المراكز التي تقوم بإجراء دراسات التوافر والتكافؤ الحيوى فيما يخص الهيكل التنظيمي، و من ثم يتم إخطار هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية، و تقديم كافة المستندات الخاصة بالأعضاء الجدد و التي تشمل: عقد التعيين - السيرة الذاتية - الشهادات الحاصلين عليها - الهيكل التنظيمي المحدث - إقراراً بالتفرغ للعمل بالمركز على ورق المركز، و ذلك قبل بدء العمل بالمركز.

(٢) إقرار مشاركة المتطوعين في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي (Consent Form):

١. يتم إخطار كافة المتطوعين المشاركين بكافة المعلومات الهامة بالنشرة الداخلية للمستحضر محل الدراسة و المتضمنة الأعراض الجانبية، نواهي الإستخدام، التداخلات الدوائية، التحذيرات،.....إلخ، و كذا إخطارهم بجميع خطوات إجراء الدراسة، و كذا حقوق المتطوعين.
٢. يتم كتابة إقرار مشاركة المتطوع في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي باللغة العربية مدون عليه بيانات الدراسة.
٣. يجب أن يكون لكل متطوع إقرار خاص به، محتوياً على ما سبق ذكره.
٤. يجب أن يكون توقيع المتطوع على الإقرار قبل البدء في إجراء الدراسة، و ليس أثناء أو بعد إجراءها.
٥. يتم توقيع أعضاء المركز المسئولين عن ذلك.

(٣) تقرير الحالة الصحية الخاصة بالمتطوعين المشاركين في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي (Case Report):

١. يجب أن يكون لكل متطوع تقرير الحالة الصحية الخاص به، مع ضرورة أن يكون إختيار المتطوعين طبقاً لمعايير الإختيار (Selection Criteria) المشار إليها متضمنة الـ Demographic Data.

٢. يجب أن يتم كتابة تقرير الحالة قبل البدء في إجراء الدراسة، و ليس أثناء أو بعد إجراءها.

٣. يجب أن يكون التقرير موقعاً من قبل طبيب المركز.

٤. يتم كتابة نتائج جميع الفحوصات التي تجرى على المتطوعين من قبل طبيب المركز.

٥. يتم إرفاق التاريخ العلاجي الخاص بكل متطوع (Medical History) كاملاً.

٦. يتم كتابة نتائج إختبار الحمل للمتطوعات.

٧. يتم كتابة نتائج إختبار المواد المخدرة (Drugs of abuse Test) لكافة المتطوعين.

(٤) التحاليل المعملية للمتطوعين المشاركين في الدراسة (Laboratory Data):

١. يجب أن يكون لكل متطوع نتائج التحاليل الخاصة به.

٢. يجب أن تكون جميع نتائج التحاليل على ورق المعمل الأصلي الذي أجرى التحاليل، و المتعاقد مع المركز على أن تكون موقعة و مختومة من قبل مسئول المعمل، و مذكور بها الـ Reference Ranges لكل إختبار.

٣. يجب إجراء كافة التحاليل قبل البدء في الدراسة بمدة لا تزيد عن ثلاثة أشهر.

٤. يجب أن تشمل على التحاليل التالية:

1- Complete Blood Picture and Blood Group.
2- Complete Urine Analysis Report.
3- Biochemical Data:
   - Fasting Blood Sugar.
   - Kidney Function:
     (Serum Urea & Serum Creatinine).
   - Liver Function:
     (Serum GPT "ALT" & Serum GOT "AST").
   - Lipid Profile:
     (Total Cholesterol & HDL & LDL & Triglycerides).
4- Serology:
   (HIV & HCV).

٥. توافر الشرائط (Kits) الخاصة بإختبار المواد المخدرة (Drugs of abuse) و توافر شرائط (Blood Kits) الخاصة بإختبار الحمل (Pregnancy)، و كذا توافر شرائط (Kits) الخاصة بإختبار فيروس سي (HCV)، على أن يتم إختبار بعض المتطوعين عشوائياً في وجود ممثل هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية.

(٥) بروتوكول الدراسة (Study Protocol):

- يتم إعداد برتوكول الدراسة كاملاً، و يكون مؤرخاً و موقعاً من قبل مسئولي المركز و ممثلي الشركة صاحبة المستحضر قبل البدء في إجراء الدراسة، على أن يشمل على البيانات التالية:

- **Protocol Approval (signed & dated).**
- **Test & Reference Products' Data:**
  (The reference product used should be the innovator, and a copy of the website mentioning the used innovator should be attached, otherwise, there must be an approval of the Committee of the Evaluation of Bioequivalence Studies to use this reference product).
- **Half Lives of Analytes to be measured:**
  (Calculation of washout period & sampling time intervals should depend on the higher range limit of the half-life of API(s) or its metabolite whenever needed).
- **Washout Period.**
- **Date of Volunteers' Screening.**
- **Randomization Plan**
- **Dates of Phase I & Phase II.**
- **Study design & Protocol Illustration and Justification.**
- **Time and Frequency of Sampling.**
- **Dosage Form Administration.**
- **Inclusion & Exclusion Criteria.**
- **Subjects' Disposition.**
- **Procedures to Minimize Risk.**
- **Type of Obtained Biological Samples.**
- **Storage Conditions of Biological Samples.**
- **Data Analysis (Pharmacokinetic& Statistical Analysis).**
- **Template of Informed Consent Form.**
- **Template of Case Report.**

- **Protocol Deviation & Justification (To be fullfilled if present).**
- **Complementary In-Vitro Dissolution Testing Methodology.**

(٦) موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي على بروتوكول الدراسة (Ethics Committee and / or IRB Approval) :

- يجب أن تشمل موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي على إسم المستحضر المجري عليه الدراسة ، على أن تكون مؤرخة و موقعة من قبل كافة أعضاء لجنة أخلاقيات البحث العلمي قبل البدء في إجراء الدراسة.

(٧) سجلات السحبات الخاصة بالمتطوعين المشاركين بالدراسة (Log Book i.e., Sample Time Interval Sheets):

١. يتم تدوين جميع سحبات العينات لكافة المتطوعين المشاركين في الدراسة بسجلات سحب العينات.
٢. يتم تحديد فترة (Phase) و مرحلة (Stage) الدراسة بكل سجل.
٣. أن تكون السجلات مؤرخة و موقعة من الشخص المسئول عن سحب العينات.
٤. ضرورة توقيع كافة المتطوعين المشاركين بالدراسة بعد كل سحبة.
٥. ضرورة أن تحتوي على الوقت الفعلي (Real Time) و الوقت المحدد بالبروتوكول (Sample Time Interval) لكل سحبة من كل متطوع.

(٨) ملصقات الأنابيب الخاصة بالعينات التي تم سحبها من المتطوعين المشاركين في الدراسة (Samples' Labels):

١. يتم كتابة إسم دراسة التوافر أو التكافؤ الحيوي أو الكود الخاص بها.
٢. يتم كتابة رقم المتطوع.
٣. يتم كتابة الفترة (Phase) و المرحلة (Stage) الخاصة بالدراسة.
٤. يتم كتابة وقت السحبة (Sample Time Interval).
٥. ضرورة حفظ تلك الأنابيب بشكل منظم و مرتب في الـ (Deep Freezer - 80oC).

(٩) قياس الوظائف الحيوية للمتطوعين المشاركين في الدراسة (Vital Signs Sheet):

١. ضرورة قياس الوظائف الحيوية للمتطوعين المشاركين في الدراسة (Vital Signs) لكل فترة (Phase) بكل مرحلة

(Stage) من الدراسة.

٢. يتم كتابتها و توقيعها من قبل طبيب المركز، و أن تكون مؤرخة.

٣. يجب أن يتم قياس ما يلي:

- **Blood Pressure.**
- **Pulse Rate.**
- **Temperature.**

مع إجراء الكشف على كافة المتطوعين متضمناً ما يلي:

- **Chest, Abdomen Examination, ……etc.**

(١٠) تدوين الأعراض الجانبية في حالة ظهورها للمتطوعين المشاركين بالدراسة (Side Effects / Adverse Reactions Sheet Sheet):

١. يتم متابعة و كتابة الأعراض الجانبية للمتطوعين المشاركين في الدراسة لكل فترات الدراسة، مع وضع آلية لعلاج المتطوع.

٢. يتم تدوينها من قبل طبيب المركز، و أن تكون موقعة و مؤرخة.

٣. في حالة ظهور أعراض جانبية على أي متطوع تؤثر على الدراسة (على سبيل المثال: قيء) ، يتم إيقاف الدراسة لهذا المتطوع و إستبعاده من الدراسة.

٤. في حالة ظهور أي أعراض جانبية خطيرة، يتم إتباع خطة طوارئ لسرعة إسعاف المتطوع.

(١١) خطة الإختيار العشوائي للمتطوعين المشاركين في الدراسة (Randomization Plan Sheet):

١. ضرورة كتابة خطة الإختيار العشوائي (Randomization Plan Sheet) لكافة المتطوعين المشاركين في الدراسة.

٢. أن يتم ذكر إسم أو كود الدراسة.

٣. أن تكون موقعة من قبل مسئولي المركز، و أن تكون مؤرخة.

ثالثاً: قواعد عامة:

(١) عدم البدء في اجراء دراسات التكافؤ الحيوي إلا فى حضور جميع المتطوعين طبقاً للعدد المذكور فى بروتوكول الدراسة بناءاً على حسابات الـ (Sample Size) و ذلك قبل البدء في الدراسة، وفى حالة عدم اكتمال العدد يمكن للمركز اجراء

(Add-on Study)، على أن يتم اتباع القواعد المنظمة لهذا الإجراء، مع العلم أنه لا يسمح بذلك فى حالة دراسات الـ (Replicate Design)، وفى حالة مخالفة ذلك، لن يتم قبول الدراسة للتقييم من قبل اللجنة العلمية المتخصصة لتقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي.

(٢) الإلتزام بقواعد الـ (GCP) بحيث يكون عدد الأسرة مساوياً لعدد المتطوعين المراد إشتراكهم بالدراسة.

(٣) يلتزم المركز بإبلاغ هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية عن أسماء المتطوعين الذين يظهر لديهم نتائج إيجابية للـ (HCV, HIV & Drugs of abuse).

(٤) يلتزم المركز بإعدام عينات الـ (Biological Samples: Plasma, Blood, Urine, ….) الخاصه بالدراسات التى تم اعتمادها من قبل لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي، وذلك فى خلال أسبوع من صدور خطاب اعتماد الدراسة إلى المركز، و في حالة مخالفة ذلك سيتم اتخاذ الاجراءات اللازمة تجاه المركز.

(٥) يلتزم المركز بإبلاغ هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية عن أماكن حفظ عينات الـ (Biological Samples: Plasma, Blood, Urine, ….) داخل المركز وأى تغيير يطرأ على طريقة وأماكن الحفظ وكذلك الطريقه المتبعة لإعدام العينات تفصيلياً.

(٦) يلتزم المركز بتجهيز و طباعة ملف الـ (Bio-analytical Method Validation Report) كاملاً مع Representative Chromatograms و ذلك قبل البدء فى تحليل عينات الـ (Biological Samples: Plasma, Blood, Urine, ….).

(٧) يلتزم المركز بإجراء دراسة معدل الذوبان المقارن المكملة لدراسة التكافؤ الحيوي (Complementary Comparative In-vitro Dissolution Study) كاملةً، و ذلك قبل البدء في مرحلة الـ Clinical بالدراسة.

(٨) يجب الإحتفاظ بالعينات المسحوبة التي تم سحبها لجميع المتطوعين الذين تم إشتراكهم في دراسات التوافر أو التكافؤ الحيوي في الـ (Deep Freezer - 80 ºC) و ذلك لحين البدء في إجراء التحليل، و كذا ضرورة الإحتفاظ بالعينات المتبقية بعد التحليل (Retained Samples) في الـ (Deep Freezer - 80 ºC or - 20 ºC)، لإعادة تحليلها - إذا تطلب الأمر ذلك مع إثبات صلاحية ثبات تلك العينات بناءاً على دراسة الثبات التي يتم إجراءها في المركز - لحين إعتماد الدراسة من قبل لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي.

(٩) يجب الإحتفاظ بنسخة من ملف الدراسة النهائي (Study Report) الخاص بدراسات التكافؤ الحيوي أو معدل الذوبان كاملاً يشمل كافة المستندات الخاصة بكل دراسة (Raw Data) (مرفق معه جميع المستندات الخاصة بالمستحضر الجنيس

الذي أجريت عليه الدراسة و كذا كافة العبوات الخارجية للمستحضرات الجنيسة و المرجعية التي تم إجراء الدراسة عليها) بطريقة مناسبة لمدة لا تقل عن خمس سنوات بعد تاريخ إعتماد الدراسة من قبل لجنة تقييم دراسات التوافر و التكافؤ الحيوي، حتى يتسنى الحصول عليها عند طلب ذلك.

(١٠) في حالة قيام المركز بإجراء دراسة تكافؤ حيوي أو معدل ذوبان، و وجد أن المستحضر الجنيس غير مكافئ للمستحضر المرجعي، فيقوم المركزبإرسال تقرير بذلك إلى هيئة الدواء المصرية – قسم تقييم البروتوكولات ومتابعة مراكز التوافر والتكافؤ الحيوي-وحدة تقييم دراسات التوافروالتكافؤ الحيوى للمستحضرات البشرية للإحاطة.

(١١) الإلتزام بأن تكون جميع المراسلات و الإلتماسات على ورق المركز موقعة من مدير المركز و مؤرخة و مختومة بختم المركز، و يتم إرسالها على البريد الإكتروني الخاص بالقسم:

Hdr.bioequivalence@edaegypt.gov.eg

يوم الأحد فقط من كل أسبوع من الساعة ٨ صبحاً إلى الساعة ٣ ظهراً.

٧. المراجع

5-1-Egyptian Guidelines for Bioequivalence Studies For Marketing Authorization of Generic Products..

٨. الملحقات

6-1-Egyptian Guidelines for Bioequivalence Studies For Marketing Authorization of Generic Products.
6-2-(check list) الاشتراطات التي يجب توافرها أثناء الزيارات المتابعة الدورية لمراكز التكافؤ الحيوي