**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАКАЗ**

**від 27.06.2019 № 1528**

**Зареєстровано в Міністерстві юстиції України**

**12 липня 2019 р. за № 778/33749**

Про затвердження змін до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

Відповідно до статті 9 Закону України «Про лікарські засоби», пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров’я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267,

**НАКАЗУЮ:**

1. Затвердити Зміни до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 26 серпня 2005 року № 426, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 19 вересня 2005 року за № 1069/11349 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров’я України від 23 липня 2015 року № 460), що додаються.

2. Фармацевтичному директорату (Комаріда О. О.) забезпечити в установленому порядку подання цього наказу на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України.

3. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Ілика Р. Р.

4. Цей наказ набирає чинності з дня його офіційного опублікування.

***В. о. МіністраУ. Супрун***

***ПОГОДЖЕНО:***

***Голова Державної регуляторної служби України К. Ляпіна***

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони здоров’я України  
27 червня 2019 року № 1528

Зареєстровано  
в Міністерстві юстиції України  
12 липня 2019 р. за № 778/33749

Зміни  
до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення

1. У пункті 1 розділу II:

1) підпункт 3 викласти в такій редакції:

«3) біовейвер на підставі БСК — дослідження біоеквівалентності *in vitro*, що обмежуються високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, що не мають вузького терапевтичного індексу. Процедура біовейвер на підставі БСК застосовується для лікарських засобів у твердих дозованих формах системної дії з негайним вивільненням для орального застосування, що мають однакову лікарську форму;»;

2) підпункт 5 викласти в такій редакції:

«5) біоеквівалентність — два лікарських засоби, що містять однакову діючу речовину, вважаються біоеквівалентними, якщо вони є фармацевтично еквівалентними або фармацевтично альтернативними, а їх біодоступність (швидкість та ступінь абсорбції) після введення в однаковій молярній дозі знаходиться в попередньо встановлених критеріях прийнятності. Ці критерії встановлюються для забезпечення порівняння характеристик лікарських засобів*in vivo*, тобто для встановлення подібності з точки зору безпеки та ефективності;»;

3) підпункт 8 виключити.

У зв’язку з цим підпункти 9 — 61 вважати відповідно підпунктами 8 — 60;

4) підпункт 8 викласти в такій редакції:

«8) висновок Державного експертного центру МОЗ щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу, що пропонується до державної реєстрації, та/або експертної оцінки співвідношення користь/ризик лікарського засобу, що пропонується до державної перереєстрації, та/або внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб — узагальнений результат експертизи матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб з наданням рекомендацій щодо його державної реєстрації, в тому числі підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє, з наданням рекомендацій щодо їх опублікування на офіційному сайті МОЗ, та/або рекомендацій щодо державної перереєстрації лікарського засобу, та/або внесення змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення чи його нової реєстрації або щодо відмови в реєстрації, перереєстрації, внесенні змін до матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб протягом дії реєстраційного посвідчення;»;

5) підпункт 11 викласти в такій редакції:

«11) генеричний лікарський засіб (генерик) (далі — генерик) — лікарський засіб такого самого якісного і кількісного складу діючих речовин і такої самої лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями біодоступності. Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважатимуться однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням вважатимуться однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, визначеним у відповідних детальних настановах;»;

6) підпункт 20 виключити.

У зв’язку з цим підпункти 21 — 60 вважати відповідно підпунктами 19 — 59;

7) підпункт 27 викласти у такій редакції:

«27) конфіденційна реєстраційна інформація — науково-технічна інформація, що міститься у реєстраційних матеріалах на лікарський засіб, включаючи частини I — IV або модулі 1 — 5 матеріалів реєстраційного досьє, методи контролю якості лікарського засобу (за винятком інформації, яка є загальнодоступною, зокрема, про референтний препарат, назву лікарського засобу, склад діючих речовин, силу дії, пакування, заявника та/або виробника лікарського засобу, що наводяться в межах інструкції для медичного застосування, інформації щодо небезпечних властивостей лікарського засобу, які можуть завдати шкоди пацієнту під час застосування, а також за винятком результатів доклінічного вивчення та клінічних випробувань лікарських засобів (звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, складених за формою, встановленою цим Порядком));»;

8) підпункт 58 викласти в такій редакції:

«58) фармацевтично еквівалентні лікарські засоби — лікарські засоби, що містять ту саму кількість тієї самої діючої речовини (діючих речовин) в тих самих лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівняних стандартів. Фармацевтична еквівалентність не обов’язково передбачає біоеквівалентність, оскільки відмінності у допоміжних речовинах та/або у процесі виробництва можуть призвести до більш швидкого чи більш повільного розчинення та/або абсорбції;».

2. У пункті 1 розділу III:

1) у підпункті 1.3:

у підпункті 1:

в абзаці третьому слово «еквівалентності» замінити словом «біоеквівалентності»;

абзац четвертий викласти в такій редакції:

«Генерик визначається як лікарський засіб такого самого якісного і кількісного складу діючих речовин і такої самої лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, біоеквівалентність якого з референтним лікарським засобом було продемонстровано належними дослідженнями біодоступності. Різні солі, складні ефіри, прості ефіри, ізомери, суміші ізомерів, комплекси або похідні діючої речовини вважатимуться однією і тією самою діючою речовиною за умови, що вони суттєво не відрізняються з точки зору безпеки та/або ефективності. Різні лікарські форми для перорального застосування з негайним вивільненням вважатимуться однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, визначеним у відповідних детальних настановах.»;

2) у підпункті 2:

абзац другий викласти в такій редакції:

«У разі, якщо лікарський засіб не підпадає під визначення «генеричний лікарський засіб», або якщо його біоеквівалентність не може бути продемонстрована дослідженнями біодоступності, або якщо має такі відмінності з референтним лікарським засобом: зміни у діючій(их) речовині(ах), терапевтичних показаннях, дозуванні, лікарській формі або шляху введення, заявник надає результати відповідних токсикологічних і фармакологічних досліджень та/або клінічних випробувань.»;

абзац дев’ятий викласти в такій редакції:

«Реєстраційні досьє на гібридні лікарські засоби містять посилання на результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань референтного препарату та частково нові дані.».

3. У розділі IV:

1) у пункті 4:

абзаци перший, другий викласти в такій редакції:

«4. Після оплати рахунку заявником до Центру подаються матеріали реєстраційного досьє, в тому числі звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування, відповідно до типу лікарського засобу та вимог:

розділу III Порядку та додатків 5, 6, 9, 10, 11 (залежно від типу лікарського засобу) та 28;»;

після абзацу п’ятого доповнити новим абзацом шостим такого змісту:

«Звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування складаються за формами згідно з додатками 29, 30 до цього Порядку та заповнюються відповідно до Інформації щодо заповнення звіту про доклінічні дослідження та Інформації щодо заповнення звіту про клінічні випробування згідно з додатками 31, 32 до цього Порядку.».

У зв’язку з цим абзаци шостий — двадцять третій вважати відповідно абзацами сьомим — двадцять четвертим;

2) абзац перший пункту 5 викласти в такій редакції:

«5. Спеціалізовану експертизу матеріалів реєстраційного досьє на лікарський засіб здійснюють експерти з питань реєстрації Центру із залученням позаштатних експертів та консультантів. Метою спеціалізованої експертизи є складання вмотивованого висновку щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу, в тому числі підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє з наданням рекомендацій щодо їх опублікування на офіційному сайті МОЗ і рекомендацій до затвердження інструкції для медичного застосування, тексту маркування упаковки готового лікарського засобу і методів контролю якості лікарського засобу (далі — МКЯ). Рекомендовані до затвердження МКЯ оформлюються окремим документом на підставі специфікації/методів контролю лікарського засобу, які розроблені та обґрунтовані результатами досліджень, проведених заявником (виробником). Інформація, наведена у МКЯ, має повністю відповідати інформації, яка міститься у відповідних розділах реєстраційного досьє, наданого заявником (виробником).»;

3) абзац одинадцятий пункту 7 викласти в такій редакції:

«За результатами експертизи реєстраційного досьє складається експертний звіт, на підставі якого надаються вмотивовані висновки щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу із зазначенням підтвердження відповідності звіту про доклінічні дослідження та звіту про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє. Експерти з питань реєстрації відповідних підрозділів Центру є відповідальними за результати проведеної ними експертизи.»;

4) абзаци шостий — восьмий пункту 13 замінити двома абзацами такого змісту:

«За наявності зауважень Центру щодо оновлення інформації з безпеки в інструкції для медичного застосування на лікарський засіб, поданий на перереєстрацію, включаючи приведення інструкції для медичного застосування генеричного лікарського засобу у відповідність до інструкції/офіційно затвердженої інформації для медичного застосування оригінального (референтного) лікарського засобу, допускається оновлення такої інформації під час перереєстрації без зупинки експертних робіт шляхом надання додаткових матеріалів без застосування процедури внесення змін.

За наявності зауважень Центру про внесення змін щодо ефективності лікарського засобу (фармаконагляду) до відповідних документів на лікарський засіб, поданий на перереєстрацію, ці зміни повинні бути заявлені відповідно до положень розділу VI Порядку після завершення процедури перереєстрації.».

4. У розділі V:

1) підпункт 1 пункту 1 викласти в такій редакції:

«1) для державної реєстрації — відомості за структурою, наведеною в додатку 5, звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування для опублікування на офіційному сайті МОЗ за формами (додатки 29, 30). У разі підготовки реєстраційних матеріалів на готові лікарські засоби заявник має керуватися загальними вимогами до реєстраційного досьє, викладеними у додатку 6, з урахуванням вимог розділу III Порядку та додатків 7 — 11 (залежно від типу лікарського засобу); для АФІ — документи, зазначені у додатку 12, структуровані згідно з додатком 5 у частинах, що стосуються АФІ;»;

2) у пунктах 9, 10 слова «або російську» виключити;

3) у підпункті 10.3 пункту 10:

підпункт 4 виключити.

У зв’язку з цим підпункт 5 вважати підпунктом 4;

абзац сьомий виключити.

У зв’язку з цим абзац восьмий вважати абзацом сьомим;

4) в абзаці третьому пункту 11 слова «, або російською,» виключити.

5. У розділі VI:

1) пункт 2 доповнити новим абзацом такого змісту:

«За бажанням заявника реєстраційні матеріали зареєстрованих лікарських засобів можуть бути доповнені за процедурою внесення змін до реєстраційних матеріалів звітом про доклінічні дослідження та звітом про клінічні випробування для опублікування на офіційному сайті МОЗ згідно із Законом України «Про лікарські засоби».»;

2) у підпункті 2.4 пункту 2 слова «та/або російську» виключити;

3) абзац восьмий пункту 4 викласти в такій редакції:

«копія чинного реєстраційного посвідчення (за потреби внесення змін щодо безпеки застосування лікарського засобу, поданого на перереєстрацію, копія чинного реєстраційного посвідчення надається за наявності)».

6. Пункт 2 розділу VIII викласти в такій редакції:

«2. Після узгодження із заявником проектів реєстраційних документів Центр протягом 5 робочих днів формує переліки лікарських засобів, що пропонуються до державної реєстрації (перереєстрації) або внесення змін до реєстраційних матеріалів (далі — Переліки), комплектує (за наявності — відповідно до процедури) висновки контрольними примірниками (зі штампом Центру «Контрольний примірник») документів, зазначених у другому — четвертому абзацах пункту 1 цього розділу, звітами про доклінічні дослідження та звітами про клінічні випробування, які рекомендовані до опублікування на офіційному сайті МОЗ, і передає їх разом з Переліками (у паперовому вигляді та на електронному носії) та супровідним листом до МОЗ.

Інформація про передання до МОЗ Переліків з висновками щодо ефективності, безпеки та якості лікарського засобу із зазначенням підтвердження відповідності звітів про доклінічні дослідження та звітів про клінічні випробування, наданих заявником, матеріалам реєстраційного досьє вноситься Центром до єдиної електронної бази даних.».

7. У тексті Порядку слова та цифри «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014», «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 (чинне видання)» замінити словами та цифрами «чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018».

8. У додатках до Порядку:

1) в абзаці третьому підпункту 1.8.2 пункту 1.8. розділу 1 додатка 6 слово «рослинний» виключити;

2) у додатку 10:

підпункт 1.1. пункту 1 викласти в такій редакції:

«1.1. Лікарські засоби, отримані з плазми

Положення модуля 3 можуть частково не застосовуватися до лікарських засобів, отриманих з крові або плазми людини, для яких реєстраційне досьє, оформлене згідно з вимогами, викладеними у пункті 3.2 ЗТД для вихідних матеріалів, отриманих з крові/плазми людини, може бути замінено майстер-файлом на плазму (далі — ПМФ), оформленим відповідно до цієї частини.

Принципи

ПМФ — окремий документ, що не входить до реєстраційного досьє та містить усю відповідну докладну інформацію про характеристики цільної плазми людини, що використовується як вихідний матеріал та/або сировина для виробництва субфракцій/проміжних фракцій, компонентів допоміжних та активних речовин, які є частиною лікарського засобу.

Кожний центр або установа, що займається фракціонуванням/обробкою плазми людини, має підготувати та наповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у ПМФ.

Заявник, який реєструє лікарський засіб, повинен надати до Центру ПМФ. У разі вже зареєстрованого лікарського засобу з крові/плазми заявник повинен надавати до Центру ПМФ. Якщо заявник не є власником ПМФ, власник повинен надати свій майстер-файл заявнику для його подання до Центру. У будь-якому разі відповідальність за лікарський засіб покладається на заявника.

Центр у разі проведення експертизи реєстраційного досьє враховує сертифікат відповідності на ПМФ, виданий МОЗ або уповноваженим регуляторним органом країни — виробника лікарського засобу з крові/плазми за результатами експертної оцінки ПМФ. У будь-якому реєстраційному досьє на лікарський засіб, що містить компоненти, отримані з плазми людини, має бути посилання на ПМФ, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина.

Зміст

ПМФ має містити інформацію про плазму, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина, а саме:

походження плазми:

інформація про центри або установи, у яких проводиться відбір крові/плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію, а також епідеміологічні дані про інфекції, які передаються через кров;

інформація про центри або установи, у яких проводиться дослідження зразків донорської крові і пулів плазми, включаючи дані про проведені інспекції та отриману акредитацію;

критерії відбору донорів крові/плазми;

прийнята система, що дає можливість відстежити шлях кожного донорського зразка від закладу, де здійснюється забір крові/плазми, до готового лікарського засобу і навпаки;

якість та безпека плазми:

відповідність монографії Європейської фармакопеї або ДФУ;

контроль відібраної донорської крові/плазми та пулів на наявність збудників інфекцій, включаючи опис методів аналізу та у разі пулів плазми — дані з валідації використаних методів аналізу;

технічні характеристики контейнерів для відбору крові та плазми, включаючи інформацію про використані розчини антикоагулянтів;

умови зберігання та транспортування плазми;

процедура будь-якого карантинного зберігання та/або період карантину;

характеристика пулу плазми;

інформація про систему взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або підприємством, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами з відбору крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

Додатково ПМФ має також містити перелік лікарських засобів, отриманих з цієї плазми, інформацію про реєстрацію цих лікарських засобів або про те, що вони ще перебувають у процесі реєстрації, включаючи лікарські засоби, виготовлені для клінічних випробувань.

Оцінка та сертифікація

Заявник надає до Центру повне реєстраційне досьє, яке супроводжується окремим ПМФ.

ПМФ на лікарський засіб з крові/плазми, що вироблений в Україні, підлягає експертній оцінці, яку проводить Центр.

Для проведення такої оцінки заявник подає до Центру ПМФ для проведення його оцінки та заяву в одному примірнику англійською або українською мовою у паперовому вигляді або в електронному форматі на вибір заявника. Центр приймає до розгляду ПМФ у день його подання заявником.

Проведення оцінки ПМФ включає такі етапи:

перевірка повноти та достовірності інформації, що міститься у ПМФ, відповідно до вимог, визначених цим підпунктом, з урахуванням чинних на час проведення такої оцінки норм законодавства України стосовно якості та безпеки донорської крові та її компонентів;

підготовка висновку експертної оцінки ПМФ, здійсненої Центром.

Центр має право двічі запитати у заявника додаткові дані та/або інформацію, необхідні для проведення оцінки ПМФ. Заявник має надати додаткові дані та/або інформацію згідно із зауваженнями Центру у строк до 30 робочих днів або лист з обґрунтуванням строків, необхідних для їх доопрацювання (не більше ніж 20 робочих днів). Час, потрібний для підготовки та подання додаткових даних та/або інформації, не входить до строку проведення оцінки ПМФ. Центр має прийняти доопрацьовані заявником матеріали у день звернення заявника.

Строк проведення оцінки ПМФ не може перевищувати 60 робочих днів.

У разі позитивного висновку за результатами здійсненої Центром експертної оцінки ПМФ на лікарський засіб, що вироблений в Україні, МОЗ у десятиденний термін затверджує Сертифікат відповідності на майстер-файл на плазму (далі — Сертифікат відповідності на ПМФ) згідно із додатком 28 до Порядку.

У разі зміни даних, що зазначені у ПМФ, такий ПМФ оновлюється та повторно сертифікується відповідно до вимог цього підпункту. Оновлений Сертифікат відповідності на ПМФ долучається до матеріалів реєстраційного досьє відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.а) додатка 17 до Порядку.

Під час прийняття рішення про реєстрацію лікарського засобу уповноважений орган має брати до уваги сертифікацію, повторну сертифікацію або зміни до ПМФ, що стосуються лікарського засобу, який перебуває на стадії реєстрації.»;

3) у додатку 17 слова та цифри «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014», «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 (чинне видання)» замінити словами та цифрами «чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018»;

4) додаток 18 виключити.

У зв’язку з цим додатки 19 — 28 вважати відповідно додатками 18 — 27;

5) пункт 3 додатка 20 викласти в такій редакції:

«3. Текст інструкції для медичного застосування лікарського засобу повинен бути викладений чітко, українською мовою. За бажанням виробника/заявника поряд із текстом українською мовою додатково текст інструкції може дублюватися будь-якими іншими мовами за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.»;

6) підпункт 1.6.2 підпункту 1.6 пункту 1 додатка 23 викласти в такій редакції:

«1.6.2. Текст маркування викладається українською мовою. За бажанням виробника/заявника разом із текстом маркування українською мовою додатково текст маркування може дублюватися будь-якими іншими мовами за умови, що в текстах різними мовами буде наведено ідентичну інформацію.»;

7) доповнити Порядок новими додатками 28 — 32, що додаються.

***Генеральний директор  
Фармацевтичного директоратуО. Комаріда***

Додаток 28

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,

що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),

а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення

(пункт 4 розділу IV)

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ  
НА МАЙСТЕР-ФАЙЛ НА ПЛАЗМУ  
№ \_\_\_\_\_\_\_

Сертифікат відповідності на майстер-файл на плазму видано за результатами позитивної оцінки майстер-файлу на плазму, проведеної Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров’я України».

Термін дії Сертифіката відповідності на майстер-файл на плазму необмежений.

Сертифікат відповідності на майстер-файл на плазму залишається чинним доти, доки не буде проведена повторна оцінка майстер-файлу на плазму згідно із встановленими вимогами.

Заявник та його місцезнаходження \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Період збирання даних \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Перелік лікарських засобів, отриманих з плазми, щодо якої видано Сертифікат відповідності на майстер-файл на плазму \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Дата видачі \_\_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ р.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (посада особи) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (підпис) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (прізвище, ініціали) |

Додаток 29

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,

що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),

а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення

(пункт 4 розділу IV)

Звіт про доклінічні дослідження

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення): | |  | | | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | |  | | | | |
| 2) проведені дослідження | | ο | так | ο | ні | якщо ні, обґрунтувати |
| 2. Фармакологія: | |  | | | | |
| 1) первинна фармакодинаміка | |  | | | | |
| 2) вторинна фармакодинаміка | |  | | | | |
| 3) фармакологія безпеки | |  | | | | |
| 4) фармакодинамічні взаємодії | |  | | | | |
| 3. Фармакокінетика: | | | | | | |
| 1) аналітичні методики та звіти щодо їх валідації | |  | | | | |
| 2) всмоктування | |  | | | | |
| 3) розподіл | |  | | | | |
| 4) метаболізм | |  | | | | |
| 5) виведення | |  | | | | |
| 6) фармакокінетичні взаємодії (доклінічні) | |  | | | | |
| 7) інші фармакокінетичні дослідження | |  | | | | |
| 4. Токсикологія: | | | | | | |
| 1) токсичність у разі одноразового введення | |  | | | | |
| 2) токсичність у разі повторних введень | |  | | | | |
| 3) генотоксичність: *in vitro* | |  | | | | |
| *in vivo* (включаючи додаткову оцінку з токсикокінетики) | |  | | | | |
| 4) канцерогенність: | |  | | | | |
| довгострокові дослідження | |  | | | | |
| короткострокові дослідження або дослідження середньої тривалості | |  | | | | |
| додаткові дослідження | |  | | | | |
| 5) репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства: | |  | | | | |
| вплив на фертильність і ранній ембріональний розвиток | |  | | | | |
| ембріотоксичність | |  | | | | |
| пренатальна і постнатальна токсичність | |  | | | | |
| дослідження, при яких препарат уводиться потомству (нестатевозрілим тваринам) та/або оцінюється віддалена дія | |  | | | | |
| 6) місцева переносимість | |  | | | | |
| 7) додаткові дослідження токсичності: | |  | | | | |
| антигенність (утворення антитіл) | |  | | | | |
| імунотоксичність | |  | | | | |
| дослідження механізмів дії | |  | | | | |
| лікарська залежність | |  | | | | |
| токсичність метаболітів | |  | | | | |
| токсичність домішок | |  | | | | |
| інше | |  | | | | |
| 5. Висновки щодо доклінічного вивчення | |  | | | | |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ (П. І. Б.) | | | | | |

Додаток 30

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,

що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),

а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення

(пункт 4 розділу IV)

Звіт про клінічне випробування

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1. Назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення) | |  | | | | |
| 2. Заявник | |  | | | | |
| 3. Виробник | |  | | | | |
| 4. Проведені дослідження: | | ο | так | ο | ні | якщо ні, обґрунтувати |
|  | | | | | | |
| 1) тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація | |  | | | | |
| 5. Повна назва клінічного випробування, кодований номер клінічного випробування | |  | | | | |
| 6. Фаза клінічного випробування | |  | | | | |
| 7. Період проведення клінічного випробування | | з \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ по \_\_\_ \_\_\_ \_\_\_ | | | | |
| 8. Країни, де проводилося клінічне випробування | |  | | | | |
| 9. Кількість досліджуваних | | запланована: фактична: | | | | |
| 10. Мета та вторинні цілі клінічного випробування | |  | | | | |
| 11. Дизайн клінічного випробування | |  | | | | |
| 12. Основні критерії включення | |  | | | | |
| 13. Досліджуваний лікарський засіб, спосіб застосування, сила дії | |  | | | | |
| 14. Препарат порівняння, доза, спосіб застосування, сила дії | |  | | | | |
| 15. Супутня терапія | |  | | | | |
| 16. Критерії оцінки ефективності | |  | | | | |
| 17. Критерії оцінки безпеки | |  | | | | |
| 18. Статистичні методи | |  | | | | |
| 19. Демографічні показники досліджуваної популяції (стать, вік, раса, тощо) | |  | | | | |
| 20. Результати ефективності | |  | | | | |
| 21. Результати безпеки | |  | | | | |
| 22. Висновок (заключення) | |  | | | | |
| Заявник (власник реєстраційного посвідчення) | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(підпис)  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(П. І. Б.) | | | | | |

Додаток 31

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,

що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),

а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення

(пункт 4 розділу IV)

ІНФОРМАЦІЯ  
щодо заповнення Звіту про доклінічні дослідження

Звіти ДД заповнює заявник (власник реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.

У пункті 1 Звіту ДД зазначаються назва лікарського засобу (за наявності — номер реєстраційного посвідчення), щодо якого подаються звіти про доклінічні дослідження. Для зареєстрованих лікарських засобів назва має відповідати назві у реєстраційному посвідченні, а також тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація. У підпункті 2 пункту 1 зазначається, чи проводились доклінічні дослідження? Якщо «ні», необхідно зазначити, чому не проводилось ДД.

У пункті 2 зазначаються результати доклінічного вивчення фармакологічних властивостей лікарського засобу, що доводять його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною. Фармакологічні дослідження включають дослідження первинної фармакодинаміки, вторинної фармакодинаміки, фармакології безпеки та дослідження фармакодинамічних взаємодій. У цьому пункті зазначаються умови проведення дослідження (*in vitro, in vivo*), вид тварин, експериментальна модель захворювання, досліджувані дози, шляхи введення та результати досліджень, що представлені за кількісними показниками (наприклад, кривими доза-ефект та/або час-ефект тощо). Результати експерименту мають бути чітко викладеними, їх статистична достовірність — доведена.

У підпунктах 1, 2 зазначаються результати вивчення первинної та вторинної фармакодинаміки лікарського засобу, що характеризують його загальну фармакологічну дію і наявність побічних реакцій.

У підпункті 3 зазначаються результати дослідження з фармакології безпеки, що визначають вплив досліджуваного лікарського засобу на життєво важливі функції організму лабораторних тварин: серцево-судинну, дихальну та центральну нервову системи. Додатково зазначається потенційна дія лікарського засобу на сечовидільну систему, вегетативну нервову систему, шлунково-кишковий тракт та інші системи (кістково-м’язова, ендокринна, імунна).

У підпункті 4 зазначаються результати дослідження фармакодинамічних взаємодій, що характеризують вплив одного лікарського засобу на фармакологічну активність іншого на рівні рецепторів або медіаторів, у разі незмінної концентрації лікарського засобу у плазмі.

У пункті 3 зазначаються результати фармакокінетичних досліджень, які включають аналіз усіх процесів, що відбуваються з діючою речовиною і його метаболітами в організмі, та охоплюють вивчення всмоктування, розподілу, біотрансформації (метаболізму) та виведення цих діючих речовин. Також зазначаються вид досліджуваних тварин, досліджувані дози, шляхи та кратність введення (одноразове чи повторне) лікарського засобу. Результати експерименту мають бути чітко викладеними, їх статистична достовірність — доведена.

У пункті 4 зазначаються результати токсикологічних досліджень щодо потенційної токсичності лікарського засобу, ризику для здоров’я або небажаних токсичних проявів, що можуть виникнути під час його використання людиною з дотриманням рекомендованих умов застосування.

У підпункті 1 зазначаються результати дослідження токсичності у разі одноразового введення, включаючи якісний і кількісний аналізи токсичних проявів, що можуть виникнути внаслідок одноразового введення діючої речовини, яка міститься в лікарському засобі у таких пропорціях і фізико-хімічному стані, як і в готовому лікарському засобі. Крім того, надається інформація про види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу тощо.

У підпункті 2 зазначаються результати дослідження токсичності у разі повторного (багаторазового) введення, що виявляють будь-які фізіологічні та/або патологоанатомічні зміни, які виникли внаслідок багаторазового введення діючої речовини або комбінації діючих речовин, та визначають, як ці зміни залежать від дози. У цьому підпункті також зазначаються види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

Залежно від показань для застосування лікарського засобу може виникнути потреба зазначити результати проведення додаткового дослідження — дослідження на статевонезрілих (ювенільних) тваринах.

У підпункті 3 зазначаються результати дослідження генотоксичних властивостей, а саме виявлення порушень, які може спричинити діюча речовина в генетичному матеріалі окремого організму (*in vivo*) або в клітинах (*in vitro*). Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить тест генних мутацій у бактерій, цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців *in vitro* або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші*in vitro*, тест *in vivo* хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів.

У підпункті 4 зазначаються результати дослідження канцерогенного впливу лікарського засобу, а також вид тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення та тривалість таких досліджень (довгострокові, короткострокові).

У підпункті 5 зазначаються результати дослідження впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію статевозрілих самців і самиць, дослідження його токсичного та тератогенного впливу на потомство на всіх стадіях розвитку від зачаття до статевої зрілості, а також латентних ефектів, коли досліджуваний лікарський засіб застосовувався для лікування вагітних самиць. Також зазначаються види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

У підпункті 6 зазначаються результати дослідження місцевої переносимості, що характеризують місцеву дію лікарського засобу (діючих і допоміжних речовин) на тканини організму в тих ділянках, що можуть контактувати з лікарським засобом унаслідок його введення у разі клінічного застосування. Дослідження місцевої переносимості проводиться з використанням лікарського засобу, розробленого для застосування людиною.

У разі дослідження хімічних речовин, що застосовуються місцево (наприклад, дермальні/нашкірні, ректальні, вагінальні), у цьому підпункті зазначаються результати дослідження їх сенсибілізуючої дії.

У підпункті 7 зазначаються результати дослідження антигенних властивостей лікарського засобу (утворення антитіл), його імунотоксичності, механізму дії, лікарської залежності, токсичності метаболітів і домішок. Також надається інформація про види досліджуваних тварин, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

У пункті 5 надається узагальнюючий висновок щодо доклінічного вивчення лікарського засобу, що включає результати всіх доклінічних досліджень, які проводилися на етапі розробки цього препарату.

Додаток 32

до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби,

що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію),

а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів

протягом дії реєстраційного посвідчення

(пункт 4 розділу IV)

ІНФОРМАЦІЯ  
щодо заповнення Звіту про клінічне випробування

Звіт КВ заповнює заявник (власник реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.

Якщо необхідно навести результати декількох клінічних випробувань лікарського засобу, потрібно заповнити на кожне клінічне випробування окремий Звіт КВ та надати кожному Звіту КВ порядковий номер.

Дати в Звіті КВ заповнюються в такому порядку: число, місяць, рік.

У пункті 1 зазначається назва лікарського засобу, щодо якого подається звіт про клінічне випробування (за наявності — номер реєстраційного посвідчення). Назва лікарського засобу має відповідати назві у реєстраційному посвідченні.

У пункті 2 зазначається заявник / власник реєстраційного посвідчення.

У пункті 3 зазначається виробник лікарського засобу.

У пункті 4 зазначається, чи проводилися клінічні дослідження. Якщо не проводилися, слід зазначити, чому не проводилося КВ. У підпункті 1 зазначається тип лікарського засобу, за яким проводилася або планується реєстрація.

У пункті 5 зазначаються повна назва клінічного випробування та кодований номер протоколу клінічного випробування, привласнений спонсором, остання версія і дата.

У пункті 6 зазначається фаза клінічного випробування — I, II, III, IV (для генеричних лікарських засобів — дослідження біоеквівалентності або порівняльне клінічне випробування).

У пункті 7 зазначається період часу, впродовж якого проводилося клінічне випробування.

У пункті 8 зазначаються усі країни, де проводилося це клінічне випробування.

У пункті 9 зазначаються загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування, відповідно до протоколу дослідження та загальна фактична кількість досліджуваних.

У пункті 10 наводяться основна мета та вторинні цілі дослідження.

У пункті 11 зазначається дизайн клінічного випробування (наприклад, рандомізоване плацебо — контрольоване подвійне сліпе дослідження). Також приклади дизайну дослідження включають паралельний, перехресний, факторіальний тощо.

У пункті 12 необхідно зазначити контингент пацієнтів та використані критерії їх включення — характеристики, якими повинні володіти потенційні учасники для участі в клінічних випробуваннях (віковий діапазон, стать, основне та супутні захворювання тощо).

У пункті 13 зазначаються назва досліджуваного лікарського засобу, спосіб застосування та сила дії. Якщо на момент проведення клінічного випробування була відсутня торговельна назва, необхідно зазначити код, привласнений спонсором, який використовувався для ідентифікації досліджуваного лікарського засобу в документації клінічного дослідження. Також необхідно зазначити міжнародну непатентовану назву або запропоновану міжнародну непатентовану назву, якщо вона була на момент проведення клінічного випробування.

У пункті 14 зазначаються назва препарату порівняння, спосіб застосування та сила дії. Також необхідно зазначити міжнародну непатентовану назву препарату порівняння. Якщо використовувалося плацебо, необхідно це зазначити.

У пункті 15 зазначаються лікарські засоби (фармакотерапевтична група), які було дозволено приймати (крім досліджуваного лікарського засобу) під час участі в клінічному випробуванні.

У пункті 16 зазначається, за якими критеріями оцінювалася ефективність досліджуваного лікарського засобу.

У пункті 17 зазначається, за якими критеріями оцінювалася безпека досліджуваного лікарського засобу.

У пункті 18 наводяться статистичні методи, що були застосовані для оцінки результатів клінічного випробування.

У пункті 19 зазначаються основні демографічні показники досліджуваної популяції, зокрема стать, вік, раса, тощо.

У пункті 20 заявник наводить результати аналізу ефективності, при цьому необхідно відобразити відмінність величини ефекту препаратів разом з відповідними довірчими інтервалами, а також результати перевірки гіпотези, якщо вона проводилася. Необхідно стисло викласти основні висновки щодо ефективності досліджуваного лікарського засобу, розглядаючи первинні та вторинні кінцеві точки.

У пункті 21 заявнику необхідно надати загальну оцінку безпеки досліджуваного лікарського засобу, приділивши особливу увагу серйозним побічним реакціям, що призвели до смерті або відміни лікування досліджуваним препаратом.

У пункті 22 зазначаються загальні результати дослідження, також необхідно стисло описати співвідношення «користь-ризик». Висновок не має бути простим повторюванням опису результатів, у ньому не можна зазначати нових даних. В заключенні необхідно точно зазначити всі нові або непередбачені явища, прокоментувати їх вагомість та обговорити всі потенційні проблеми. Слід обговорити клінічну узгодженість та значення результатів в світлі інших наявних даних. Необхідно зазначити кожну особливу перевагу або особливі застереження, які слід враховувати щодо окремих пацієнтів або груп ризику, а також всі висновки, що мають значення для проведення досліджень в майбутньому.