

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
_____ № _____

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 тексті Порядку та додатка 17 до нього слова та цифри «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014», «настанови СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 (чинне видання)» замінити словами «чинної редакції настанови СТ-Н МОЗУ».

2. У пункті 1 розділу II:

1) підпункт 3 викласти в такій редакції:

«3) біолейвер на підставі БСК – дослідження біоеквівалентності *in vitro*, що обмежуються високорозчинними діючими речовинами з відомою абсорбцією у людини, що не мають вузького терапевтичного індексу. Процедура біолейвер 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) означає лікарський засіб такого ж якісного і кількісного складу діючих речовин і такої ж лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, і 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 будуть вважатися 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 будуть вважатися однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, як вони визначаються 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 дос'є, методи контролю якості лікарського засобу (за винятком інформації, яка є загальнодоступною, зокрема інформація про референтний препарат, інформація про назву лікарського засобу, склад діючих речовин, силу дії, які наводяться в межах інструкції для медичного застосування, пакування, про заявника та/або виробника лікарського засобу, 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 є фармацевтично еквівалентними, якщо вони містять ту ж саму кількість тієї ж самої діючої речовини (діючих речовин) в тих же лікарських формах та відповідають вимогам однакових або порівнянних 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;».

3. У пункті 1 розділу III:

1) у підпункті 1 підпункту 1.3:

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

абзац третій викласти в такій редакції:

«Генерик визначається як лікарський засіб такого ж якісного і кількісного складу діючих речовин і такої ж лікарської форми, як і референтний лікарський засіб, і 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 будуть вважатися 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 будуть вважатися однією і тією самою лікарською формою. Дослідження біодоступності не вимагатимуться від заявника, якщо він доведе

відповідність генеричного лікарського засобу встановленим критеріям, як вони визначаються у відповідних детальних настановах.»;

2) у підпункті 2 підпункту 1.3:

абзац перший 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 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 восьмий 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.».

4. У розділі IV:

1) у пункті 4:

абзац перший викласти в такій редакції:

«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».

після абзацу п'ятого доповнити новим абзацом такого змісту:

«Звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні, випробування складаються відповідно до форм встановлених цим Порядком (додаток 29 та додаток 30) та Інструкції щодо заповнення звіту про доклінічні дослідження та Інструкції щодо заповнення звіту про клінічні випробування, наведених у додатку 31 та додатку 32.».

У зв'язку з цим абзаци шостий – двадцять третій вважати відповідно абзацами сьомим – двадцять четвертим;

2) абзац перший пункту 5 викласти в такій редакції:

«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 дос'є, наданого заявником (виробником).».

3) абзац одинадцятий пункту 7 викласти в такій редакції:

«За результатами експертизи реєстраційного дос'є 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 дос'є. Експерти з питань реєстрації відповідних підрозділів Центру є відповідальними за результати проведеної ними експертизи.».

4) абзаци шостий – восьмий пункту 13 викласти в такій редакції:

«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.»

5. У розділі V:

1) підпункт 1 пункту 1 викласти в такій редакції:

«для державної реєстрації - відомості за структурою, наведеною в додатку 5 та звіт про доклінічні дослідження та звіт про клінічні випробування для опублікування на офіційному сайті МОЗ, за формою (додаток 29 та додаток 30). При підготовці реєстраційних матеріалів на готові лікарські засоби заявник має керуватися загальними вимогами до реєстраційного дос'є, 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 підпункті 10.3 пункту 10:

підпункт 4 виключити.

У зв'язку з цим підпункт 5 вважати відповідно підпунктом 4;

абзац сьомий виключити.

3) у абзаці третьому пункту 11 слова «або російською» виключити.

6. 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 Закону України «Про лікарські засоби».».

2) абзац восьмий пункту 4 викласти в такій редакції:

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

7. Пункт 2 розділу VIII викласти в такій редакції:

«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, третьому та четвертому абзацах пункту 1 цього розділу, та 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 передачу 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 дос'є вноситься Центром до єдиної електронної бази даних.».

8. В абзаці третьому підпункту 1.8.2 пункту 1.8. розділу 1 додатку 6 слово «рослинний» виключити.

9. У додатку 10:

1) 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 замінене мастер-файлом на плазму (далі - ПМФ), оформленим відповідно до цієї частини.

Принципи

ПМФ означає окремий документ, який 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, яка займається фракціонуванням/обробкою плазми людини, має підготувати та поповнювати свіжими даними набір відповідної докладної інформації, про яку йдеться у ПМФ.

Заявник, який реєструє повинен надати чи має зареєстрований лікарський засіб з крові/плазми, повинен надавати до Центру ПМФ. Якщо заявник не є власником ПМФ, то власник повинен надати свій мастер-файл заявнику для його подання в Центр. У будь-якому випадку відповідальність за лікарський засіб покладається на заявника.

Центр, при проведенні експертизи реєстраційного досьє, враховує сертифікат відповідності на ПМФ, виданий МОЗ України 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, повинно бути посилання на ПМФ, який відповідає саме тій плазмі, що використовувалася як вихідний матеріал/сировина.

Зміст

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

1) 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 включення/виключення 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;

2) 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;

3) прийнята система взаємодії між виробником одержаного з плазми лікарського засобу та/або організацією, що здійснює фракціонування/обробку плазми, з однієї сторони, та центрами або установами по відбору крові/плазми та контролю, з іншої сторони, яка визначає умови їхньої взаємодії та погодження специфікацій.

Додатково ПМФ повинен також містити перелік лікарських засобів, отриманих з даної 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 заяву та ПМФ для проведення його оцінки 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 дворазово 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 листа 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 України у десятиденний термін затверджує Сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму, згідно із додатком 28.

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 дос'є відповідно до положень розділу VI Порядку. Умови для внесення таких змін викладені у розділі Б.V.a) додатка 17 до Порядку.

При прийнятті рішення про реєстрацію лікарського засобу уповноважений орган повинен брати до уваги сертифікацію, повторну сертифікацію або зміни до ПМФ, який стосується лікарського засобу, що перебуває на стадії реєстрації.».

10. Додаток 18 виключити.

У зв'язку з цим додатки 19 – 28 вважати відповідно додатками 18 – 27.

11. Доповнити Порядок новим додатком 28, що додається.

12. Доповнити Порядок новим додатком 29, що додається.

13. Доповнити Порядок новим додатком 30, що додається.

14. Доповнити Порядок новим додатком 31, що додається.

15. Доповнити Порядок новим додатком 32, що додається.

**Генеральний директор
Фармацевтичного директорату**

О. 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

СЕРТИФІКАТ ВІДПОВІДНОСТІ НА МАСТЕР-ФАЙЛ НА ПЛАЗМУ

№ _____

Цей сертифікат видано за результатами позитивної оцінки мастер-файлу на плазму, проведеної Державним підприємством «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

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

Цей сертифікат залишається чинним до тих пір, поки не буде проведена повторна оцінка мастер-файлу на плазму згідно із встановленими вимогами.

Заявник та його місцезнаходження _____

Період збирання даних _____

Перелік лікарських засобів, отриманих з плазми, щодо якої видано цей Сертифікат відповідності на мастер-файлу на плазму

Дата видачі _____.____.20____.

(посада особи, яка підписала сертифікат відповідності на мастер-файл на плазму)

(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

Форма звіту про доклінічні дослідження

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	
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 при одноразовому введенні	
2) Токсичність при повторних введеннях	

3) Генотоксичність: - <i>In vitro</i> - <i>In vivo</i> (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

Форма звіту про клінічне випробування

1. Назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення)	
2. Заявник	
3. Виробник	
4. Проведені дослідження	☐ так ☐ ні якщо ні, обґрунтувати
1) Тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація	
5. Повна назва клінічного випробування, кодовий номер клінічного випробування	
6. Фаза клінічного випробування	
7. Період проведення клінічного випробування	з _____.____.____ по _____.____.____
8. Країни де проводилось 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

ІНСТРУКЦІЯ
щодо заповнення Форми звітів про доклінічні дослідження

1. Ця Інструкція визначає порядок заповнення звітів про доклінічні дослідження лікарського засобу (далі – Звіти ДД).

2. Звіти ДД є документом, в якому наводять результати доклінічних досліджень лікарського засобу, з метою забезпечення вільного доступу до всіх результатів доклінічних досліджень, які є відкритою інформацією.

3. Звіти ДД заповнюються заявником (власником реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.

4. У пункті 1 Звітів ДД зазначається назва лікарського засобу (за наявності номер реєстраційного посвідчення) на який подаються звіти про доклінічні дослідження. Для зареєстрованих лікарських засобів назва повинна відповідати назві у реєстраційному посвідченні. У підпункті 1 пункту 1 зазначається тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація.

5. У пункті 2 зазначаються результати доклінічного вивчення фармакологічних властивостей лікарського засобу, що має довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною. Фармакологічні дослідження включають дослідження первинної фармакодинаміки, вторинної фармакодинаміки, фармакології безпеки та дослідження фармакодинамічних взаємодій. У даному 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, а їх статистична достовірність – доведена.

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

7. У підпункті 3 пункту 2 зазначаються результати дослідження з фармакології безпеки, що спрямовані на визначення впливу 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).

8. У підпункті 4 пункту 2 зазначаються результати дослідження фармакодинамічних взаємодій, що характеризує вплив одного лікарського засобу на фармакологічну активність іншого на рівні рецепторів або медіаторів, при незмінній концентрації лікарського засобу у плазмі.

9. 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 зазначається вид досліджуваних тварин, досліджувані дози, шляхи та кратність введення (одноразове чи повторне) лікарського засобу. Результати експерименту мають бути чітко викладеними, а їх статистична достовірність – доведена.

10. У пункті 4 зазначаються результати токсикологічних досліджень, що мають виявити потенційну токсичність лікарського засобу, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умови його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування.

11. У підпункті 1 пункту 4 зазначаються результати дослідження токсичності при одноразовому введенні, 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.

12. У підпункті 2 пункту 4 зазначаються результати дослідження токсичності при повторному (багаторазовому) введенні, що спрямоване на виявлення будь-яких фізіологічних та/або патологоанатомічних змін, що виникли внаслідок багаторазового введення діючої речовини або комбінації

діючих речовин, та на визначення того, як ці зміни залежать від дози. У підпункті також вказується види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

Залежно від показань для застосування лікарського засобу може бути потрібним зазначити результати проведення додаткових досліджень – дослідження на статевонезрілих (ювенільних) тваринах.

13. У підпункті 3 пункту 4 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, цитогенетична оцінка 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.

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

15. У підпункті 5 пункту 4 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 вказуються види тварин, що досліджувалися, дози, шляхи введення лікарського засобу, тривалість досліджень тощо.

16. У підпункті 6 пункту 4 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 при клінічному застосуванні. 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 підпункті зазначаються результати дослідження їх сенсибілізуючої дії.

17. У підпункті 7 пункту 4 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.

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

ІНСТРУКЦІЯ **щодо заповнення Форми звіту про клінічне випробування**

1. Ця Інструкція визначає порядок заповнення звіту про клінічне випробування лікарського засобу (далі – Звіт КВ).
2. Звіт КВ є документом, в якому наводять результати клінічних випробувань лікарського засобу, з метою забезпечення вільного доступу до всіх результатів клінічних випробувань, які є відкритою інформацією.
3. Звіт КВ заповнюється заявником (власником реєстраційного посвідчення) українською мовою на підставі даних, що наведені в реєстраційному досьє.
4. Якщо необхідно навести результати декількох клінічних випробувань лікарського засобу, необхідно заповнити на кожне клінічне випробування окремий Звіт КВ та надати кожному Звіту КВ порядковий номер.
5. Дати в Звіті КВ заповнюються в такому порядку: число, місяць, рік.
6. У пункті 1 зазначається назва лікарського засобу на який подається звіт про клінічне випробування (за наявності номер реєстраційного посвідчення). Назва лікарського засобу повинна відповідати назві у реєстраційному посвідченні.
7. У пункті 2 зазначається заявник / власник реєстраційного посвідчення.
8. У пункті 3 зазначається виробник лікарського засобу.
9. У пункті 4 чи проводились клінічні дослідження? Якщо «ні» необхідно зазначити, чому не проводилось КВ. У підпункті 1 пункту 4 зазначається тип лікарського засобу, за яким проводилась або планується реєстрація.
10. У пункті 5 зазначається повна назва клінічного випробування та кодований номер протоколу клінічного випробування, привласнений спонсором, остання версія і дата.

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

12. У пункті 7 зазначається період часу, коли проводилося клінічне випробування.

13. У пункті 8 зазначаються усі країни де проводилось дане клінічне випробування.

14. У пункті 9 зазначається загальна кількість досліджуваних, яких спонсор клінічного випробування планував залучити до клінічного випробування, відповідно до протоколу дослідження та загальну фактичну кількість досліджуваних.

15. У пункті 10 наводиться основна мета та вторинні цілі дослідження.

16. У пункті 11 зазначається дизайн клінічного випробування. Наприклад: рандомізоване плацебо контрольоване подвійно сліпе дослідження. Також, приклади дизайну дослідження включають: паралельний, перехресний, факторіальний, тощо».

17. 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).

18. У пункті 13 зазначається назва досліджуваного лікарського засобу, спосіб застосування та силу 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 вказати міжнародну непатентовану назву або запропоновану міжнародну непатентовану назву, якщо вона була на момент проведення клінічного випробування.

19. У пункті 14 зазначається назва препарату порівняння, спосіб застосування та силу дії. Також необхідно вказати міжнародну непатентовану назву препарату порівняння. Якщо використовувалося плацебо – необхідно це зазначити.

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

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

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

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

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

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

25. У пункті 21 заявнику необхідно надати загальну оцінку безпеки досліджуваного лікарського засобу, приділивши особливу увагу до серйозних побічних реакцій, що привели до смерті або відміні лікування досліджуваним препаратом.

26. У пункті 22 зазначаються загальні результати дослідження, а також необхідно стисло описати співвідношення користь-ризик. Висновок не повинен бути простим повторюванням опису результатів та до нього не можна вводити нові данні. 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 вказати кожен 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.