ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
23 листопада 2026 року № 1872

НАСТАНОВА

СТ-Н МОЗУ 42-9.2:2026

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ
НАГЛЯД ЗА БЕЗПЕКОЮ, ЕФЕКТИВНІСТЮ ТА УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

Видання офіційне

Київ
Міністерство охорони здоров’я України
2026

ПЕРЕДМОВА

1. РОЗРОБЛЕНО: Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

   ПЕРЕКЛАД І НАУКОВО-ТЕХНІЧНЕ РЕДАГУВАННЯ:
   Е. Адаманов, О.Семенченко, Є. Скорик, Г. Друк

2. РЕКОМЕНДОВАНО ДО ПРИЙНЯТТЯ: Міністерство охорони здоров'я України

   ПРИЙНЯТО ТА НАДАНО ЧИННОСТІ: наказ Міністерства охорони здоров'я України від

3. Ця настанова відповідає документам

Комітету з лікарських засобів для людини (CHMP) EMEA/149995/2008 «Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products» (Настанова щодо нагляду за безпекою та ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії, 2008) [1];

Ступінь відповідності - модифікований (MOD)

Переклад з англійської (en)

4. ВВЕДЕНО ВПЕРШЕ

Міністерство охорони здоров'я України, 2026
Державний експертний центр МОЗ України, 2026

ЗМІСТ

Національний вступ

Сфера застосування настанови

Нормативні посилання

Терміни та визначення понять

Познаки та скорочення

Рекомендації щодо постреєстраційного нагляду за лікарськими засобами передової терапії

1. Наукове обгрунтування спеціальних вимог щодо постреєстраційного нагляду за лікарськими засобами передової терапії

1.1. Питання безпеки

1.2. Питання щодо ефективності

1.3. Аспекти, які слід враховувати при визначенні дизайну досліджень

1.3.1. Розмір вибірки для спостереження

1.3.2. Динаміка захворювання та ефекти лікарського засобу

1.3.3. Міркування щодо клінічного спостереження

1.3.4. Міркування щодо спостереження за безпекою живих донорів

1.3.5. Спостереження за безпекою тісних контактів і нащадків

2. Додаткові вимоги до системи фармаконагляду заявників/власників реєстрації

3. Додаткові вимоги до системи управління ризиками, пов'язаними з лікарськими засобами передової терапії

3.1. Специфікації безпеки

3.1.1. Додаткові вимоги

3.2. Резюме специфікації з безпеки

3.3. План фармаконагляду (включаючи нагляд за безпекою)

3.4. Оцінка необхідності нагляду за ефективністю

3.5. План мінімізації ризиків

3.5.1. Ефективність заходів з мінімізації ризиків

3.6. План спостереження за ефективністю (Додаток 9 ПУР)

3.6.1. Наукове обґрунтування спостереження за ефективністю

3.6.2. Огляд протоколів дослідження для подальшого спостереження за ефективністю

3.6.3. Детальні протоколи досліджень для спостереження за ефективністю

4. Застосування регуляторних інструментів у межах постреєстраційного нагляду за лікарськими засобами передової терапії

5. Електронний обмін інформацією з фармаконагляду

6. Моніторинг відповідності

7. Питання захисту персональних даних

Додаток I – Відповідне законодавство та рекомендації

Додаток II (довідковий) БІБЛІОГРАФІЯ

НАЦІОНАЛЬНИЙ ВСТУП

Науковий прогрес у клітинній і молекулярній біотехнологіях призвів до розробки передових методів лікування, таких як генна терапія, соматична клітинна терапія та тканинна інженерія. Через новизну, складність і технічну специфіку лікарських засобів передової терапії (удалі – ЛЗПТ), необхідні спеціально адаптовані та гармонізовані правила для гарантування високого рівня захисту здоров'я, а також для гармонізації та полегшення доступу на ринок, сприяння конкурентоспроможності та забезпечення правової визначеності.

Положення настанови мають «всеохоплюючий» характер, що означає, що вони описують структуру регуляторних вимог, застосовних до всіх ЛЗПТ. Ця настанова безпосередньо стосується двох документів, які є частиною заяви про державну реєстрацію лікарського засобу – Плану управління ризиками (ПУР) і мастер-файлу системи фармаконагляду, та має на меті врахування особливостей, пов'язаних з ЛЗПТ.

Спеціальні положення щодо лікарських засобів генної терапії, клітинної терапії та продуктів тканинної інженерії включені в настанову щодо ЛЗПТ та будуть переглядатися в майбутньому з урахуванням отриманого досвіду.

Слід підкреслити, що концепція отримання довгострокових даних на постреєстраційному етапі не замінює потребу в наданні даних про ефективність і безпеку під час подання заяви на отримання дозволу на реєстрацію. Дані про якість, безпеку та ефективність є основою для схвалення та мають бути достатніми для належної оцінки співвідношення «користь/ризик». Будь-яка відсутність таких даних і плани щодо постреєстраційних досліджень повинні бути повністю обґрунтовані під час подання заяви про державну реєстрацію лікарського засобу. Через новизну цих лікарських засобів заявникам/власникам реєстрації рекомендується звертатися за науковою консультацією до Українського фармацевтичного агентства (УФА), в тому числі щодо планів управління ризиками.

Організація, відповідальна за цю настанову, – Українське фармацевтичне агентство.

Настанова містить положення, що відповідають законодавству України:

Закону України «Про лікарські засоби» [2],

положенням Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 03 червня 2026 року №740 [3],

рекомендаціям стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров’я України від 05.04.2018 № 620 [4],

рекомендаціям стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань» затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я Українивід 12.11.2024 № 1895 [5],

положенням Порядку проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16.02.2026 № 184 [6],

До цієї настанови внесено окремі зміни, зумовлені правовими положеннями і прийнятими в Україні гармонізованими нормативними документами. Деякі редакційні зміни було долучено безпосередньо до пунктів, яких вони стосуються.

До настанови внесено такі редакційні зміни та додаткову інформацію:

− назву цієї настанови наведено відповідно до положень ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7];

додатково введено такі структурні елементи настанови як «Передмова», «Національний вступ», «Сфера застосування», «Нормативні посилання», «Познаки та скорочення», а також «Відповідне законодавство та рекомендації» та «Бібліографія», які оформлені згідно з положеннями ДСТУ 1.5-2015 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів» [7]. та ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів» [8].

Зміст цієї настанови подано з урахуванням додаткових структурних елементів;

− основні положення у даній настанові відповідають таким у керівництві: Настанова ЄМА щодо нагляду за безпекою та ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії, 2008 (EMEA/149995/2008 «Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products») [1],;

− у розділі «Нормативні посилання» наведено перелік нормативних документів, що згадуються у даній настанові;

− у розділі «Терміни та визначення понять» додатково наведено перелік визначень, що згадуються у даній настанові відповідно до національного законодавства;

− у розділі «Відповідне законодавство та рекомендації» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, які пов'язані з даною настановою та використовуються в Європейському союзі;

− у розділі «Бібліографія» додатково наведено бібліографічний опис нормативних документів, посилання на які наведено у даній настанові;

− перелік скорочень, що використовуються у цій настанові, наведено в розділі «Познаки та скорочення»;

− у цій настанові словосполучення «дозвіл на продаж» («marketing authorisation») замінено словом «державна реєстрація»

− у цій настанові разом із міжнародною абревіатурою «ATMP» вживається абревіатура українська «ЛЗПТ»;

− по всьому тексту внесено редакційні зміни у посилання на структурні елементи цієї настанови;

− додатково до посилань на керівництва ICH та EMA зроблено посилання на відповідні гармонізовані документи, затверджені в Україні.

Юридична сила цієї настанови відповідає юридичній силі відповідних керівництв у ЄС та інших країнах ICH, з якими гармонізовано розроблену настанову. Цю настанову слід розглядати як технічний документ для надання консультацій заявникам та власникам реєстрації, компетентним уповноваженим органам та/або іншим зацікавленим особам щодо найкращого та найбільш прийнятного способу дотримання положень,

встановлених фармацевтичним законодавством України. Положення цієї настанови демонструють гармонізований (у рамках ЄС та ІСН) підхід, вони базуються на останніх наукових досягненнях у цій галузі знань.

У рамках законодавства ця настанова носить рекомендаційний характер. Дотримання її положень зацікавленими сторонами (такими як заявники/власники реєстрації, розробники та виробники лікарських засобів, Українське фармацевтичне агентство) підвищить безпеку застосування лікарських засобів передової терапії, сприятиме вдосконаленню здійснення фармаконагляду, прискоренню впровадження у медичну практику нових лікарських засобів.

Такий підхід до правового статусу більшості наукових настанов викладено у документі Європейського агентства з лікарських засобів (ЕМА).

НАСТАНОВА

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Нагляд за безпекою, ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії

MEDICINAL PRODUCTS

Safety and efficacy follow-up and risk management of Advanced Therapy Medicinal Products

---

Чинна від 23 листопада 2026 року

СФЕРА ЗАСТОСУВАННЯ

Ця настанова визначає наукові рекомендації щодо нагляду за безпекою, ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії (ЛЗПТ/ATMP).

ЛЗПТ включають лікарські засоби генної терапії, лікарські засоби соматичної клітинної терапії та тканинної інженерії. Ця настанова зосереджена на специфічних характеристиках ЛЗПТ, що детально описано в розділі «Наукове обгрунтування спеціальних вимог щодо постреєстраційного нагляду за лікарськими засобами передової терапії». Застосування цієї настанови обмежено ЛЗПТ.

Слід підкреслити, що конкретні аспекти, описані в цій настанові, становлять лише частину інформації, необхідної для аналізу співвідношення «користь/ризик». Таким чином, повне обговорення співвідношення «користь/ризик» не входить до сфери застосування цієї настанови.

Цільова аудиторія включає заявників/власників реєстрації ЛЗПТ та постачальників медичних послуг на території України незалежно від відомчого підпорядкування та форми власності, Українське фармацевтичне агентство, науково-експертні організації, експертів, що проводять експертизу матеріалів

реєстраційного досьє, а також для аудиторів та інспекторів, які проводять інспекцію системи фармаконагляду заявників/власників реєстрації ЛЗПТ.

Нагляд за суб'єктами інтервенційних клінічних випробувань ЛЗПТ не входить безпосередньо до сфери застосування цієї настанови. Тим не менш, слід розуміти, що деякі суб'єкти таких клінічних випробувань вимагатимуть дуже тривалого або навіть пожиттєвого нагляду. Таким чином, при розробці системи постреєстраційного нагляду за пацієнтами завжди необхідно брати до уваги існуючі на даний момент вимоги та рекомендації щодо спостереження за суб'єктами клінічних випробувань, а також систему спостереження, яка існувала або все ще діє для суб'єктів клінічних випробувань певного ЛЗПТ.

Сфера застосування настанови



Малюнок 1

Ця настанова застосовується разом із положеннями Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-IX«Про лікарські засоби», Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 червня 2026 року №740 та стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2018 № 620, стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань» затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.11.2024 № 1895, а також Порядку проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів, затвердженого наказом МОЗ України від 16.02.2026 № 184

НОРМАТИВНІ ПОСИЛАННЯ

У цій настанові є посилання на такі нормативні документи:

Закон України від 28 липня 2022 року № 2469-IX «Про лікарські засоби» [2]

Порядок здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 03 червня 2026 року №740 [3]

Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2018 № 620 [4]

Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань» затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.11.2024 № 1895 [5]

Порядок проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів, Вимоги до форми та змісту інформованої згоди на участь у клінічних дослідженнях (випробуваннях), Типове положення про комісію з питань етики закладу охорони здоров'я, в якому проводяться клінічні дослідження затверджені наказом МОЗ України від 16.02.2026 № 184 [6]

Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною та Регламент (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року, що встановлює процедури Співтовариства щодо ліцензування та нагляду за лікарськими засобами для людини та ветеринарії та засновує Європейське агентство з лікарських засобів [9]

Додаток I Директиви 2001/83/ЄС, зокрема Частина IV – Лікарські засоби передової терапії [10]

Настанова для галузі ICH E2B (M): Елементи даних для передачі звітів про безпеку окремих випадків (Guidance for Industry E2B(M): Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports) [11]

ТЕРМІНИ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ПОНЯТЬ

Наведені нижче визначення застосовуються до термінів, які використовуються в цьому документі. Ці терміни можуть мати різні значення в інших контекстах або в інших міжнародних чи національних нормативних актах.

Активний фармаконагляд - на відміну від пасивного фармаконагляду, має на меті повністю встановити кількість небажаних подій (adverse events) за допомогою безперервного попередньо організованого процесу. Прикладом активного нагляду є спостереження за пацієнтами, які отримували певний лікарський засіб, із застосуванням системи управління ризиками. До пацієнтів, які отримують рецепт на цей лікарський засіб, можна звернутися з проханням заповнити коротку анкету та надати дозвіл на подальший контакт. Загалом отримати вичерпні дані про окремі повідомлення про небажані події легше за допомогою системи активного фармаконагляду, ніж за допомогою системи рутинного звітування про небажані події.

Близький контакт – це особа, яка мала тривалий, частий або інтенсивний контакт з пацієнтом, який отримував лікування досліджуваним лікарським засобом. Зазвичай це включає осіб, що проживають в одному домогосподарстві, але в залежності від характеру ризику, до таких осіб можуть також належати спеціалісти з медичною освітою, родичі, друзі, колеги по роботі тощо.

Живі донори - донори живі на момент донації. В даній настанові цей термін не включає аутологічні донації.

Клінічний нагляд (follow-up) - спостереження окремих пацієнтів проводиться спеціалістами з медичною освітою. Включає профілактику, скринінг, моніторинг, діагностику та лікування захворювань, травм, ускладнень, небажаних реакцій та помилок, пов’язаних із застосуванням лікарських засобів.

Підготовка (кондиціонування) пацієнта (до лікування / терапії) - будь-яка медична процедура, яка використовується для підготовки пацієнта до застосування лікарського засобу. Приклади включають імуносупресію,

руйнування кісткового мозку пацієнта, використання гормонів для стимуляції або пригнічення певних фізіологічних функцій тощо.

Лікарський засіб передової терапії (ЛЗПТ): будь-який лікарський засіб клітинної або генної терапії або продукт тканинної інженерії, який зазнав суттєвих маніпуляцій та/або виконує інші функції у реципієнта, ніж у донора. ЛЗПТ зазвичай виробляють із генетично модифікованих та/або істотно змінених соматичних клітин або тканин. ЛЗПТ також можуть включати нуклеїнові кислоти, вірусні та невірусні вектори, рекомбінантні бактеріальні клітини та рекомбінантні онколітичні віруси. Ксеногенні клітини та тканини включені у визначення ЛЗПТ, але не входять до сфери застосування цього документа через складність їх застосування.

Мінімізація ризиків - набір заходів, що використовуються для зменшення ймовірності виникнення небажаної реакції або її тяжкості у разі виникнення.

Нагляд за безпекою (safety follow-up) - будь-який систематичний збір і порівняння даних, розроблений таким чином, щоб можна було дізнатися про безпеку лікарського засобу. Він може включати пасивний або активний нагляд, обсерваційні дослідження або клінічні випробування.

Нагляд за ефективністю (efficacy follow-up) будь-який систематичний збір і порівняння даних, розроблений таким чином, щоб можна було отримати інформацію про ефективність або дієвість лікарського засобу. Він може включати пасивний або активний фармаконагляд, обсерваційні дослідження або клінічні випробування.

Пасивний фармаконагляд - нагляд, що здійснюється за рутинного збору інформації про безпеку зі спонтанних повідомлень. Пасивний нагляд не передбачає специфічного мотивування осіб, які надають інформацію. Приклади пасивного нагляду включають схему подання спонтанних повідомлень, моніторинг літератури та пошук інформації в мережі Інтернет.

План управління ризиками - детальний опис системи управління ризиками.

Повідомлення для подальшого відстеження (Follow-up) - складова рутинного фармаконагляду, яка спрямована на отримання додаткової відповідної інформації про випадок небажаної реакції на лікарський засіб від спеціаліста з медичною освітою, який повідомив про неї. Якщо ж

впроваджено цільове спостереження у зв'язку з повідомленням щодо конкретного лікарського засобу (тобто з використанням попередньо визначених анкет для конкретних лікарських засобів), це вважається додатковою діяльністю з фармаконагляду.

Продукт тканинної інженерії: лікарський засіб, що складається з життєздатних клітин людини або тварини з ядром, які суттєво змінили та/або використовували негомологічним способом і призначені для відновлення, заміни або регенерації тканин. Деякі продукти тканинної інженерії можуть включати медичні пристрої та/або природні чи штучні каркаси, такі як позаклітинні матричні білки.

Простежуваність - можливість відстежувати кожну окрему одиницю ЛЗПТ від донора та/або вихідного матеріалу до пацієнта та навпаки.

Система управління ризиками - комплекс заходів та дій з фармаконагляду, спрямованих на виявлення, характеристику, запобігання або мінімізацію ризиків, пов'язаних з лікарським засобом, у тому числі оцінка ефективності таких заходів та дій.

Фармаконагляд - наукова та практична діяльність, пов'язана з виявленням, оцінкою, розумінням та запобіганням небажаним реакціям або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним з безпекою та ефективністю лікарських засобів.

ПОЗНАКИ ТА СКОРОЧЕННЯ

ДСТУ – Державний стандарт України
ЄС – Європейський союз
ЛЗПТ/АТМР - лікарські засоби передової терапії
МОЗ – Міністерство охорони здоров'я
ПОЗБ - періодично оновлюваний звіт про безпеку
ПУР – план управління ризиками
CHMP - Комітет з лікарських засобів для людини (Committee for Medicinal Products for Human Use)
EMA - Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency)

ICH - Міжнародна конференція з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)
ICH E2B (M) - Керівництво для галузі E2B(M): Елементи даних для передачі звітів про безпеку окремих випадків (Guidance for Industry E2B(M): Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports)
ICSR - Повідомлення про індивідуальний випадок, пов’язаний з безпекою (Individual Case Safety Reports)

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ПОСТРЕЄСТРАЦІЙНОГО НАГЛЯДУ ЗА ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

Правила постреєстраційного нагляду (фармаконагляду) за лікарськими засобами для людини застосовуються також і до всіх лікарських засобів передової терапії. Ці правила встановлені Законом України «Про лікарські засоби» [2], детальні вимоги представлені в Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України [3], а рекомендації в стандарті «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», що затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2018 № 620 [4].

Система фармаконагляду створюється у системі охорони здоров'я на загальнодержавному рівні та у заявників/власників реєстрації лікарського засобу та призначена для моніторингу безпеки лікарських засобів, виявлення будь-яких змін у їх співвідношенні "користь/ризик", що використовується власником реєстрації і державою для виконання завдань і обов'язків із здійснення фармаконагляду [2, 3, 4].

Будь-які специфічні правила, що наведені у цій настанові, є додатковими до загальних правил. Дуже важливо, щоб користувачі цієї настанови ознайомилися з нею у поєднанні з законодавчими актами та іншими нормативно-правовими документами, що визначають загальні правила постреєстраційного нагляду за лікарськими засобами.

1. НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ СПЕЦІАЛЬНИХ ВИМОГ ДО ПОСТРЕЄСТРАЦІЙНОГО НАГЛЯДУ ЗА ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

1.1. Питання безпеки

Лікарські засоби передової терапії надають нові можливості для відновлення, корекції або модифікації фізіологічних функцій, або встановлення діагнозу. У той же час, через свою новизну, складність і технічну специфіку, вони можуть створювати нові, невивчені ризики для громадського здоров'я та окремих пацієнтів. Специфічні правила, описані в цій настанові, мають сприяти ранньому виявленню таких ризиків і створювати основу для ефективного пом’якшення їхніх наслідків для громадського здоров’я чи окремих пацієнтів.

Під час підготовки плану управління ризиками для конкретного лікарського засобу передової терапії слід здійснити комплексний науковий аналіз важливих ідентифікованих або потенційних ризиків, а також важливої відсутньої інформації. У цій діяльності підкреслюється потреба в гнучкості та значному творчому потенціалі. Для досягнення цієї мети, доцільно використовувати наступний докладний перелік можливих ризиків.

Наведений перелік не повинен слугувати в якості контрольного списку, що рекомендований до дотримання, а радше як стимул для подальших міркувань. Незважаючи на те, що не всі ризики, перелічені нижче, є специфічними для ЛЗПТ, вони є найбільш релевантними, які слід враховувати. Перелік складено за звичайною послідовністю виробництва, обробки, застосування та клінічного спостереження за лікарським засобом:

Ризики для живих донорів, наприклад:

- Ризики для живих донорів, пов’язані з їх підготовкою/кондиціонуванням перед отриманням матеріалу (імуносупресія, застосування цитотоксичних агентів, факторів росту тощо);
- Ризики для живих донорів, пов’язані з хірургічними/медичними процедурами, що використовуються під час або після отримання матеріалу, незалежно від того, чи була тканина зібрана чи ні;

Ризики для пацієнтів, пов'язані з якісними характеристиками лікарського засобу, зокрема:

- Видове походження та характеристики клітин (і пов’язаних з ними біологічних рідин, біоматеріалів, біомолекул), які використовуються під час виробництва, а також проведення тестування на безпеку;
- Характеристика векторів для лікарських засобів генної терапії;
- Біологічно активні речовини, що використовуються у виробництві (наприклад, ферменти, антитіла, цитокіни, сироватки, фактори росту, антибіотики);
- Забезпечення якості та характеристики готового продукту з точки зору визначеного складу, стабільності, біологічної активності та чистоти щодо нефізіологічних білків та їхніх фрагментів;
- Ризик, пов'язаний з трансмісивними хворобами (вірусними, бактеріальними, паразитарними інфекціями та інвазіями, а також злоякісними захворюваннями та ін.).

Ризики для пацієнтів, пов’язані зі зберіганням і розповсюдженням лікарського засобу, наприклад:

- Ризики, пов'язані зі збереженням, заморожуванням і розморожуванням;
- Ризики порушення холодового ланцюга або іншого типу контрольованих температурних умов;
- Ризики, пов'язані зі стабільністю лікарського засобу.

Ризики для пацієнтів, пов’язані з процедурами введення, наприклад:

- Застосування біологічно активних речовин, які використовуються для приготування лікарського засобу перед введенням (наприклад, ферменти, антитіла, цитокіни, сироватки, фактори росту, антибіотики);
- Ризики, пов'язані з кондиціонуванням пацієнта;
- Ризики, що можуть виникати внаслідок медичних або хірургічних процедур пов’язаних із застосуванням ЛЗПТ (таких як анестезія, інфузія, переливання, імплантація, трансплантація або інший спосіб застосування, тощо);
- Ризики, пов’язані з тактикою клінічного ведення пацієнта (застосування імуносупресії в якості супутнього лікування або для лікування ускладнень, діагностичних процедур, госпіталізації, тощо);
- Ризики, пов’язані з помилками або порушеннями стандартних процедур введення ЛЗПТ (наприклад, використання різних протоколів процедури

введення, різними закладами охорони здоров'я/спеціалістами з медичною освітою, що призводить до різних результатів)

Ризики, пов'язані із взаємодією ЛЗПТ та пацієнта, наприклад:

- Небажана імуногенність та її наслідки (включаючи анафілаксію, реакцію «трансплантат проти хазяїна», відторгнення трансплантата, реакції гіперчутливості, імунодефіцитні стани, тощо);
- Ризики, пов'язані як із запланованою, так і з ненавмисною генетичною модифікацією клітин пацієнта (апоптоз, зміна функції, порушення росту та/або диференціації, злоякісне переродження);
- Ранні та пізні наслідки хомінгу, щеплення, диференціації, міграції та проліферації;
- Ризики, пов'язані з інфікуванням векторами, що використовуються в лікарських засобах генної терапії (тип вектора, клітини-мішені, персистенція, потенційна латентність та реактивація, потенційна інтеграція генетичного матеріалу в геном хазяїна, пролонгована експресія трансгену, зміна експресії генів хазяїна).

Ризики, пов'язані з каркасами, матрицями та біоматеріалами (біодеградація, механічні фактори, тощо);

Ризики, пов'язані з перебуванням ЛЗПТ в організмі пацієнта, наприклад:

- Доступність реанімаційних заходів або антидотів та ризики, пов'язані з ними;
- Пізні ускладнення, зокрема ризик розвитку злоякісних новоутворень та аутоімунних розладів;
- Ризики щодо потенційного впливу попередніх, супутніх або майбутніх видів терапії, типових для діагностики чи лікування відповідного захворювання, на лікарський засіб або, навпаки, вплив лікарського засобу на інші види терапії (наприклад, лікування імуноглобуліном у подальшому може вплинути на експресію введеного гена шляхом взаємодії антитіл).

Ризики, пов'язані з повторним введенням, наприклад:

- Імунні реакції - анафілаксія, утворення нейтралізуючих антитіл;
- Ризики, пов'язані з повторними хірургічними процедурами або процедурами введення ЛЗПТ.

Ризики для близьких контактів, наприклад:

- Ризик розповсюдження вірусу та його наслідки, враховуючи оцінку екологічного ризику.

Специфічні ризики успадкованого впливу на дітей, наприклад:

- Ризик інтеграції трансгену в зародкову лінію або інша генетична трансформація зародкової лінії;
- Вплив на плід (передача векторів, біологічно активних речовин, клітин, інфекційних агентів)
- Вплив трансмамарного шляху передачі дітям від жінок, які вигодовують груддю (щодо векторів, біологічно активних речовин, клітин, інфекційних агентів).

На основі наведених вище прикладів проблем з безпеки заявник/власник реєстрації формує специфікацію з безпеки, яка складається з важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, та відсутньої інформації.

Додаткові вимоги щодо специфікації з безпеки можна знайти в модулі V стандарту «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров'я України від 05.04.2018 № 620 [4]

1.2. Питання щодо ефективності

Існує ймовірність, що наприкінці дореєстраційних клінічних випробувань дані про ефективність ЛЗПТ, враховуючи їх природу та характеристики захворювань, для лікування яких вони призначені, можуть бути обмежені. Це може бути зумовлено повільною динамікою захворювання та ефектів лікування, наявністю орфанних захворювань. Тому для повної оцінки ефективності може знадобитися кілька років нагляду. Як наслідок, можуть виникнути ситуації, які вимагають подальшого вивчення профілю ефективності в умовах «реального життя», тобто на постреєстраційному етапі. Відповідні приклади можуть включати:

- Багато з ЛЗПТ включають живі організми. Ефективність цих ЛЗПТ залежить від їхніх характеристик, що змінюються після введення їх пацієнту протягом тривалих періодів часу (місяців, років, десятиліть). Це

може призвести до збільшення (наприклад, надмірної експресії досліджуваного гена) або зменшення ефективності, при цьому наслідки для пацієнта можуть бути не повністю встановлені під час дореєстраційних клінічних випробувань. Подібним чином вплив наслідків втрати ефективності ЛЗПТ на перебіг захворювання та майбутні варіанти лікування може бути не повністю визначеним. Наявність попередньо набутого імунітету у реципієнта до вектора та його зміна при потенційному повторному введенні на пізніших етапах (індивідуально для кожного пацієнта) може само по собі змінити клінічний перебіг з точки зору ефективності та безпеки, а також збільшити неоднорідність групи пацієнтів; тому може знадобитися подальший постреєстраційний нагляд.

- Час, необхідний для встановлення повної функціональності нової тканини, залежить від ЛЗПТ та може обчислюватися роками. У такій ситуації підтвердження концепції та позитивний клінічний результат з використанням прийнятних сурогатних методів визначення ефективності у клінічних випробуваннях може бути достатнім для підтвердження рівня ефективності, необхідного для ~~надання~~ отримання дозволу на реєстрацію (умовну реєстрацію). Тим не менш, профіль ефективності, включаючи клінічні кінцеві точки, може потребувати підтвердження на постреєстраційному етапі.
- У деяких випадках очікується, що використання ЛЗПТ буде одноразовим лікуванням з ефектом впродовж життя. Стійкість ефективності з плином часу - це питання, на яке можна відповісти лише шляхом тривалого спостереження за ефективністю. Форма та тривалість такого спостереження залежатимуть від характеристик лікарського засобу.
- Ефективність багатьох ЛЗПТ значною мірою залежить від якості процедури введення, включаючи кондиціонування (підготовку) пацієнта, хірургічне втручання та тактику клінічного ведення. Може існувати суттєва різниця між умовами контрольованого дореєстраційного клінічного випробування та рутинною медичною практикою у постреєстраційному періоді, відмінності клінічної тактики можливі також між різними медичними закладами. Ці проблеми можна виявити та вирішити лише за допомогою належної системи постреєстраційного нагляду за ефективністю.

- Для лікарських засобів клітинної терапії з обмеженим терміном придатності може знадобитися система спостереження, яка відстежує динаміку ефективності. Це допоможе визначити необхідність повторного застосування лікарського засобу та отримати інформацію, яка належним чином відображатиме періоди необхідного повторного застосування.

1.3. Аспекти, які слід враховувати при визначенні дизайну досліджень

Врахування всіх аспектів, що мають відношення до визначення дизайну клінічних випробувань і обсерваційних досліджень, виходить за межі цієї настанови. У цьому розділі висвітлюється лише відбір питань, що базуються на наявному досвіді проблем, з якими стикаються розробники лікарських засобів передової терапії.

Загалом, щодо ЛЗПТ цілком ймовірно, що на момент отримання дозволу на реєстрацію буде продовжуватися спостереження за суб'єктами дореєстраційних клінічних випробувань. Це слід завжди брати до уваги при визначенні дизайну додаткових постреєстраційних досліджень.

1.3.1. Розмір вибірки для спостереження

Чітких вказівок щодо того, чи необхідно спостереження за безпекою та ефективністю застосовувати до всіх реципієнтів ЛЗПТ не визначено.

Виходячи з епідеміології цільової популяції (захворювання), очікуваної частоти ризиків і вибраних кінцевих точок для спостереження за безпекою або ефективністю, розмір вибірки може включати всіх пацієнтів, які зазнали впливу, або певну підгрупу. Якщо використовується підгрупа пацієнтів, які зазнали впливу, необхідно надати цьому наукове обґрунтування. Виділення підгрупи, зазвичай, неприйнятно для орфанних лікарських засобів.

Розрахунок розміру вибірки повинен враховувати високу ймовірність вибуття протягом багатьох років спостереження. З цією метою може бути доцільно звернутися за науковою консультацією до компетентного органу.

1.3.2. Динаміка захворювання та ефекти лікарського засобу

Виявлення ранніх (інфекційних захворювань, ускладнень, що пов'язані з хірургічними процедурами) і пізніх ускладнень (злоякісні новоутворення, виникнення нових захворювань), ймовірно, потребуватиме різних підходів. Крім того, їх необхідно розглядати в поєднанні з можливим поступовим підвищенням або зменшенням ефективності введеного ЛЗПТ з часом. Під час

визначення дизайну досліджень слід брати до уваги таку динаміку та належну медичну практику, яка може передбачати певний графік проведення процедур, коригування лікування та лабораторних досліджень, адаптовані для окремих пацієнтів.

1.3.3. Визначення клінічного нагляду

Рекомендований об'єм клінічного нагляду у формі конкретних лабораторних і клінічних обстежень для пацієнтів, які отримували певний лікарський засіб, має бути описано в Короткій характеристиці лікарського засобу. Ці рекомендації завжди повинні брати до уваги існуючі загальні настанови щодо клінічного нагляду за пацієнтами, які отримували лікування ЛЗПТ як під час клінічних випробувань, так і в постреєстраційному періоді.

Для того щоб обмежити додаткові процедури та втручання у дослідженнях безпеки та ефективності слід використовувати рутинний нагляд, коли це можливо. Такий підхід повинен забезпечити ширше використання обсерваційних методів для постреєстраційних досліджень, якщо вони потрібні, для створення або перевірки конкретної гіпотези.

1.3.4. Нагляд за безпекою живих донорів

Якщо для виробництва ЛЗПТ існує потреба донації від живих донорів, заявник/власник реєстрації такого ЛЗПТ повинен брати до уваги ризики, визначені для донорів, і розробити свій план фармаконагляду таким чином, щоб гарантувати обмін даними з установою, яка здійснює забір тканин, клітин або крові. Мета полягає в тому, щоб переконатися, що виробництво ЛЗПТ не створює невиправданого ризику для живих донорів, а також, у разі виникнення інфекційного захворювання з тривалою латентністю у донора, забезпечити можливість проведення відповідного скринінгу (за допомогою системи відстеження) і лікування у реципієнтів.

Дизайн і тривалість такого спостереження слід визначати в кожному конкретному випадку пропорційно характеру процедури забору, виявленим і потенційним ризикам для донорів і особливостям стану здоров'я донорів.

У разі необхідності до цієї діяльності заявником/власником реєстрації можуть бути залучені інші юридичні особи шляхом укладання договірних відносин. Як мінімум, в угоді повинні бути визначені дані, які збираються, і процедури обміну даними, забезпечення системи якості, тривалість спостереження за донорами та відповідальні особи з обох сторін. Очікується,

що дані відстеження можуть бути використані для полегшення постреєстраційного нагляду.

1.3.5. Спостереження за безпекою тісних контактів і нащадків

Коли виявлено потребу у нагляді за безпекою осіб, які перебувають в тісному контакті або нащадків, важливо врахувати цю характеристику під час визначення дизайну дослідження. В такому випадку суворо рекомендується наукова консультація з компетентним органом.

Системи заявника/власника реєстрації для постреєстраційного нагляду за ЛЗПТ та їхній опис у реєстраційному досьє для реєстрації.



Малюнок 2.

2. ДОДАТКОВІ ВИМОГИ ДО СИСТЕМИ ФАРМАКОНАГЛЯДУ ЗАЯВНИКІВ/ВЛАСНИКІВ РЕЄСТРАЦІЇ

У складі матеріалів досьє для отримання державної реєстрації лікарського засобу заявник надає короткий опис своєї системи фармаконагляду відповідно чинних нормативних вимог.

У матеріалах реєстраційного досьє необхідно вказати заходи, передбачені для забезпечення спостереження за ефективністю лікарських засобів передової терапії та збору інформації про небажані реакцій на них. Це зобов'язання виконується шляхом надання:

1. Опису додаткових заходів з фармаконагляду та системи нагляду за ефективністю в Плані управління ризиками, що подається у Модулі 1.8.2 реєстраційного досьє.
2. Опису елементів системи фармаконагляду, необхідних для підтримки таких додаткових заходів з фармаконагляду та спостереження за ефективністю. Такий опис слід включити до короткого опису системи фармаконагляду, що надається у Модулі 1.8.1 реєстраційного досьє.

Крім того, система фармаконагляду заявника/власника реєстрації ЛЗПТ повинна включати, якщо необхідно:

- Процедури обміну даними з іншими системами нагляду залежно від характеру лікарських засобів заявника/власника реєстрації (наприклад, нагляд за тканинами та клітинами, гемонагляд і контроль за медичними виробами). По можливості обмін даними повинен здійснюватися в електронному вигляді.
- Процедури спостереження за повідомленими небажаними реакціями/подіями, які спрямовані на отримання принаймні мінімальної інформації, необхідної для біологічних лікарських засобів (включаючи назву лікарського засобу та номер серії).
- Бази даних або інші системи записів, здатні зв’язувати записи з даними відстеження того самого заявника/власника реєстрації (наприклад, за номером серії).

Таблиця 1 Приклади додаткових елементів, які слід описувати в плані управління ризиками

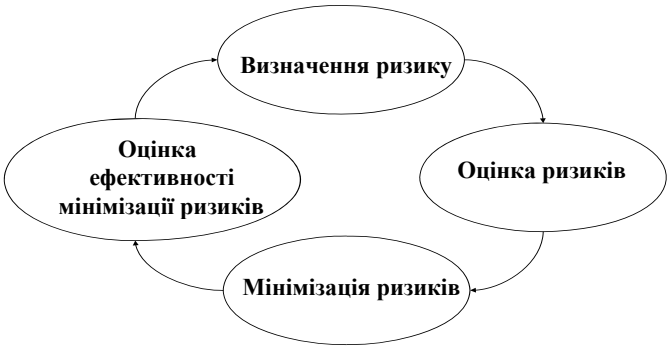
Додаткова діяльність з фармаконагляду (у модулі 1.8.2 - План управління ризиками)

Спостереження за безпекою - дослідження даних реєстрів з використанням даних відстеження
Активний нагляд – визначені контрольні («дозорні») дільниці для подальшого спостереження як за безпекою, так і за ефективністю
Контроль ефективності на основі обсерваційного(их) дослідження нь)

3. ДОДАТКОВІ ВИМОГИ ДО СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ, ПОВ'ЯЗАНИМИ З ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

Всі лікарські засоби з новими діючими речовинами, що подаються на реєстрацію, повинні мати план управління ризиками (ПУР), якщо інше не передбачено. Очікується, що для більшості ЛЗПТ буде потрібна система управління ризиками, включаючи спеціальні постреєстраційні дослідження. Беручи до уваги широкий спектр лікарських засобів, на які поширюється ця настанова, новизну та високу швидкість розвитку в цій галузі, заявникам рекомендується звертатися за науковою консультацією щодо планування управління ризиками до компетентного органу.

Базовий цикл управління ризиками



Малюнок 3.

Оцінка ефективності заходів з мінімізації ризиків, а також результати нещодавно завершених досліджень, включених до ПУР, повинні включатися в періодично оновлювані звіти з безпеки (ПОЗБ) і оновлення ПУР.

Деякі вимоги до системи управління ризиками для лікарських засобів можуть бути незастосовними для конкретного ЛЗПТ. У такому разі, за наявності

наукового обґрунтування, незастосовну частину зі структури ПУР можна не заповнювати. Однак, її використання рекомендовано у випадках, якщо існує аналогія між термінологією лікарських засобів, вироблених на підставі хімічного синтезу, біологічних лікарських засобів і лікарських засобів передової терапії. Наприклад, «Ефекти, властиві фармакологічній групі лікарського засобу» можуть бути представлені як ефекти, відомі як загальні для певних типів векторів, клітин, тканин, каркасів або матриць.

Зміст і наповнення Плану управління ризиками повинні бути пропорційними ризикам певного лікарського засобу. Він не повинен просто копіювати інші частини досьє, що подається разом з заявою на реєстрацію. Інформацію, надану у ПУР, і особливо в його специфікації з безпеки, слід подавати у стислому вигляді. Мета полягає в тому, щоб в рамках ПУР надати достатньо інформації, для прийняттття рішення про необхідність проведення додаткових заходів з фармаконагляду та з мінімізації ризиків, і визначення достатності рутинних заходів. З метою визначення та управління проблемами безпеки, ПУР необхідно скласти таким чином, щоб можна було швидко зорієнтуватися у важливих питаннях безпеки та управління ними.

З практичних міркувань для спостереження за ефективністю слід також використовувати ті самі системи надання повідомлень (звітності) до компетентних органів. Управління спостереженням за ефективністю має використовувати існуючі інструменти, наприклад План управління ризиками. У той же час слід чітко розуміти, що позитивні дані про ефективність повинні повідомлятися в порядку, визначеному чинним законодавством.

У плані управління ризиками мають бути детально описані заходи із нагляду за безпекою.

Протоколи дослідження та детальний опис інших заходів для нагляду за ефективністю слід надати як до ПУР. Це необхідно для забезпечення узгодженості з наглядом за безпекою та для сприяння належній оцінці експертами з ефективності, безпеки та фармаконагляду.

У періодично оновлюваних звітах про безпеку (ПОЗБ) та звітах про їхню оцінку слід обговорювати поточні зведені дані щодо ефективності та безпеки. З цією метою може бути введено окрему нову главу у звіті про оцінку ПОЗБ. У цій главі слід також обговорити дані про безпеку, що стосуються донорів і тісних контактів.

На додаток до вимог до систем управління ризиками, що детально описані в Порядку здійснення фармаконагляду, пункти, наведені нижче, повинні бути включені до ПУР для ЛЗПТ.

3.1. Специфікація з безпеки

3.1.1. Додаткові вимоги

Специфічні ризики, пов’язані з лікарським засобом передової терапії

У модулі CVII ПУРа слід розглянути специфічні ризики, пов’язані з ЛЗПТ, беручи до уваги моменти, згадані вище у Главі «Наукове обгрунтування спеціальних вимог до постреєстраційного нагляду за ЛЗПТ». Цей розділ має надати можливість обговорити ризики, які не відповідають іншим частинам специфікацій з безпеки у ПУР. Структура обговорення повинна мати таку послідовність:

а) блок-схема логістики терапії (наприклад, отримання (забір), транспортування, контроль, маніпуляції, кондиціонування/підготовка, введення, клінічне спостереження, тощо);

б) ризики для живих донорів (якщо необхідно);

в) ризики для пацієнтів, пов'язані з якісними характеристиками, зберіганням та розповсюдженням лікарського засобу;

г) ризики для пацієнтів, пов'язані з процедурами введення;

ґ) ризики, пов'язані із взаємодією лікарського засобу та пацієнта;

д) ризики, пов'язані з каркасами, матрицями та біоматеріалами;

е) ризики, пов'язані з персистенцією лікарського засобу в організмі пацієнта;

є) ризики для спеціалістів з медичною освітою, доглядальників, нащадків та інших тісних контактів, що пов’язані з лікарським засобом або його компонентами, або з пацієнтами, які представлені у стислому вигляді та на основі оцінки ризику для навколишнього середовища.

3.2. Резюме специфікації з безпеки

Для багатьох ЛЗПТ наведені нижче приклади можуть представляти важливі проблеми з безпеки:

- передача інфекційних збудників пацієнту та близьким контактам;
- дисфункція та/або відторгнення трансплантата;

- індукція аутоімунних або імуногенних реакцій;
- індукція злоякісних новоутворень;
- неможливість припинення персистенції або вилучення лікарського засобу;
- потенційна здатність вектора до латентності та реактивації, інтеграція генетичного матеріалу в геном хазяїна, пролонгована експресія трансгена, змінена експресія генів хазяїна, потенційна здатність інтеграції зародкової лінії.

3.3. План фармаконагляду (включаючи спостереження за безпекою)

На додаток до рутинного фармаконагляду можуть бути запроваджені додаткові заходи фармаконагляду для додаткової характеристики виявлених ризиків, раннього виявлення потенційних ризиків та доповнення відсутньої інформації. Для ЛЗПТ план фармаконагляду повинен враховувати:

• Будь-які конкретні аспекти рутинного фармаконагляду, якщо необхідно, наприклад, будь-яке коригування спонтанних повідомлень, цільове спостереження/розслідування повідомлень, застосування повідомлень від пацієнтів/доглядальників, конкретну методологію виявлення сигналів, додаткові розділи ПОЗБ тощо.

• Часто необхідно встановлювати активний нагляд, особливо коли очікується, що ЛЗПТ буде використовуватися в кількох «центрах передового досвіду», які можуть служити контрольними («дозорними») дільницями.

• Очікується, що для ЛЗПТ специфічне клінічне спостереження, включаючи лабораторні дослідження, стане частиною звичайної практики, описаної в інструкції для медичного застосування/короткій характеристиці препарату. Неінтервенційні постреєстраційні дослідження безпеки повинні бути розроблені таким чином, щоб максимізувати використання даних цих стандартних практичних лабораторних досліджень.

• Необхідно описати будь-яке поточне компасіонатне використання (зі співчуття) та спостереження за пацієнтами, які зазнали впливу лікарського засобу під час клінічних випробувань, і вони повинні служити основою для розробки довгострокових наглядових/постреєстраційних досліджень безпеки. Тривалість і форма спостереження за безпекою повинні бути встановлені відповідно до існуючих настанов і залежно від кожного конкретного випадку.

- Використання даних відстеження для цілей нагляду (наприклад, створений реєстр серій лікарських засобів, що розподіляються до певного центру, і його зв'язок із базою даних фармаконагляду за повідомленнями, що отримані від цього центру).
- Заходи, запропоновані для забезпечення важливого спостереження за пацієнтами, навіть якщо власник реєстрації припинив існування (наприклад, посилання на картки попереджень пацієнтів щодо мінімізації ризику, які інформують лікаря про основні аспекти клінічного спостереження, вебсайти з додатковою інформацією, тощо).

3.4. Оцінка необхідності спостереження за ефективністю

Цю нову главу слід включити до частини II (зокрема модуля CVII) Плану управління ризиками. Слід обговорити наукову необхідність спостереження за ефективністю. Деякі приклади обґрунтування такої потреби наведено у попередній главі.

Для спостереження за ефективністю слід якомога більше використовувати систему, яка створена або буде створена для нагляду за безпекою, щоб заощадити ресурси та підвищити мотивацію спеціалістів з медичною освітою, що є ключем до успіху будь-якої такої системи.

Слід підкреслити, що «втрата ефективності» або «нижча від очікуваної ефективність» лікарського засобу, який використовується при захворюваннях, що загрожують життю, вважається проблемою безпеки. Тому для такого роду занепокоєння може бути доцільним лише спостереження за безпекою. Встановлення спостереження за ефективністю слід розглядати лише в ситуаціях, які потребують подальшого вивчення профілю ефективності лікарського засобу на постреєстраційному етапі, і коли недоцільно використовувати для цієї мети лише спостереження за безпекою.

Спостереження за ефективністю слід розробити для конкретної комбінації «лікарський засіб-захворювання». Тому обговорення його необхідності також має бути структуроване відповідно до показань та різних способів застосування лікарського засобу.

Якщо під час цього обговорення буде визначено потребу у нагляді за ефективністю, має бути створений відповідний додаток до ПУР.

3.5. План мінімізації ризиків

Базуючись на існуючих інструментах і можливих підходах до мінімізації ризиків, для зменшення конкретних ризиків слід розглянути таке:

- Обмеження застосування лікарського засобу лише належним чином підготовленими та досвідченими фахівцями, можливо, включаючи контрольовану систему розповсюдження лише для спеціалізованих (акредитованих) центрів. Вибір та акредитація центрів власником реєстрації та/або компетентними органами, можливо, у співпраці з відповідною медичною організацією, також може бути частиною плану мінімізації ризиків.
- Повідомлення про конкретні ризики (картка попередження для пацієнта; картки ідентифікації пацієнтів; інформування про ризики в навчальних програмах; форми інформованої згоди; протоколи та механізми, які гарантують, що будь-які реципієнти, які отримували лікування до досягнення віку надання згоди або потребують інформації на пізнішому етапі, отримають інформацію про ризики; рекомендації для реципієнтів щодо того, як повідомляти про ризики близьким контактам і нащадкам, коли вони можуть бути під загрозою).
- Попередження виникнення помилок (дизайн лікарського засобу, перехресні перевірки, подвійна ідентифікація пацієнтів, додатковий висновок іншого спеціаліста, спеціальні команди). Деякі з них можуть бути впроваджені лише заявником/власником реєстрації (дизайн лікарського засобу), деякі потребують співпраці з медичними закладами. Коли визначено потребу, вимога щодо впровадження цих заходів може бути частиною акредитації закладів охорони здоров’я для застосування лікарського засобу.
- Навчання спеціалістів-медиків щодо отримання (забору), зберігання, обробки, введення, клінічного спостереження та їхнього захисту на основі оцінки ризику для навколишнього середовища
- Навчання допоміжного персоналу, родини та доглядальників, наприклад, щодо показових симптомів важливих виявлених або потенційних небажаних реакцій, процедури клінічного спостереження, захист на основі оцінки екологічного ризику тощо.

3.5.1. Ефективність заходів з мінімізації ризиків

Спеціальні інструменти для вимірювання ефективності заходів мінімізації ризиків за допомогою об'єктивних показників (систем вимірювання та оцінки такого вимірювання) завжди повинні супроводжувати будь-яку діяльність з мінімізації ризиків. Приклади таких показників для конкретної діяльності з мінімізації ризику можуть включати:

- якщо навчальний план існує, тестування знань і навичок цільової аудиторії, які мали бути покращені за конкретним навчальним планом, має проводитися та оцінюватися на регулярній основі.
- якщо запроваджено перешкоди для помилок (наприклад, дизайн лікарського засобу), активний нагляд за помилками може слугувати системою показників ефективності перешкод.
- якщо запроваджено контрольоване розповсюдження, дані відстеження можуть бути використані для оцінки реальних шляхів потрапляння лікарського засобу до пацієнтів.

3.6. План спостереження за ефективністю (відповідний додаток до ПУРа)

Інформація в цьому Додатку має описувати докладні відомості про спостереження за ефективністю, якщо потреба в цьому визначена в частині II ПУР. Рекомендується така структура цієї інформації:

3.6.1. Наукове обґрунтування спостереження за ефективністю

На основі оцінки необхідності спостереження за ефективністю в цьому розділі слід представити обґрунтування запропонованих заходів.

Необхідно описати будь-яке поточне компасіонатне використання (надання зі співчуття) та спостереження за пацієнтами, які зазнають впливу лікарського засобу під час клінічних випробувань, і вони повинні служити основою для розробки довгострокових досліджень ефективності. Тривалість і форму спостереження за ефективністю слід встановлювати відповідно до існуючих настанов і залежно від кожного конкретного випадку.

3.6.2. Огляд протоколів дослідження для подальшого спостереження за ефективністю

Рекомендується зберігати узгодженість із форматом таблиць, які використовуються для спостереження за безпекою у Плані з фармаконагляду. Як приклад, можна використовувати наведену нижче таблицю.

Таблиця 2. Шаблон для огляду протоколів дослідження для спостереження за ефективністю

Дослідження (включаючи коротку назву дослідження, його назву та номер категорії, версія протоколу)	Короткий зміст цілей	Питання з безпеки, що вивчаються	Запланована дата подання проміжних даних	Запланована дата подання кінцевих даних (включаючи посилання на повний протокол (включений до Додатку 3 ПУР або eCTD)

3.6.3. Детальні протоколи досліджень для спостереження за ефективністю

Слід включити всі протоколи, перелічені в оглядовій таблиці вище. Якщо протоколи не готові на момент подання, слід додати принаймні їхні проекти (стислий зміст).

Постреєстраційні дослідження можуть використовувати як інтервенційні, так і обсерваційні дизайни. На додаток до вказаного вище, під час складання протоколів слід враховувати таке:

- слід застосовувати існуючі рекомендації щодо досліджень ефективності, коли це доречно;
- дизайн будь-якого постреєстраційного обсерваційного дослідження має ґрунтуватися на наявному або рекомендованому клінічному спостереженні пацієнтів;
- Слід розглядати ширший спектр кінцевих точок, які відображають ефективність у реальному житті (клінічний моніторинг, лабораторний моніторинг та біомаркери). Сурогатні точки не повинні використовуватися без потреби.

- Причини вибуття та випадки повторного введення або повторного початку терапії мають становити особливий інтерес для спостереження за ефективністю.
- Довгострокові дослідження ефективності зазвичай мають порівняльний дизайн. Вибір компаратора або його відсутність слід обґрунтувати. Визнається, що зміни в стандартах догляду з часом можуть вплинути на проведення таких досліджень. Цей аспект необхідно регулярно обговорювати з регуляторними органами як частину відповідних звітів (наприклад, у ПОЗБ, щорічних звітах з безпеки, оновленнях ПУР).

Для планування досліджень з ефективності додатково рекомендовано користуватися Порядком проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів, Вимогами до форми та змісту інформованої згоди на участь у клінічних дослідженнях (випробуваннях), Типовим положенням про комісію з питань етики закладу охорони здоров'я, в якому проводяться клінічні дослідження, затверджені наказом МОЗ України від 16.02.2026 № 184 [6].

4. ЗАСТОСУВАННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ ІНСТРУМЕНТІВ У МЕЖАХ ПОСТРЕЄСТРАЦІЙНОГО НАГЛЯДУ ЗА ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ

Існує низка доступних інструментів для управління різними постреєстраційними зобов’язаннями щодо лікарських засобів. До них належать зобов'язання надані при реєстрації. Також існує низка зобов’язань щодо звітності (прискорені та періодично оновлювані звіти, оновлення ПУР, різноманітні спеціальні звіти, які вимагає Українське фармацевтичне агентство, припинення або призупинення державної реєстрації, тощо.

Застосування цих заходів регулюється актуальним законодавством [1, 2, 4]. Усі ці інструменти мають належне застосування, а їхня ефективна комбінація має забезпечити високу якість управління співвідношенням «користь/ризик» лікарського засобу у постреєстраційному періоді. Як Українське фармацевтичне агентство, так і заявники/власники реєстрації повинні забезпечити узгодженість використання цих різних інструментів.

5. ЕЛЕКТРОННИЙ ОБМІН ІНФОРМАЦІЄЮ З ФАРМАКОНАГЛЯДУ

В ЄС визнається, що довжина деяких полів даних, встановлених Настановою ICH E2B (M) щодо повідомлення про індивідуальний випадок, пов'язаний з безпекою (ICSR), і, отже, довжина деяких полів у Словнику лікарських засобів EudraVigilance може бути недостатньою для потреб лікарських засобів передової терапії. У той же час, необхідно враховувати необхідність додаткових полів. Визнається, що бізнес-правила та процедури валідації регуляторних органів повинні гарантувати, що повідомлення про небажану реакцію (випадок) на ЛЗПТ можна чітко відокремити/відрізнити від повідомлень про небажану реакцію (випадок) щодо інших типів лікарських засобів [11].

В Україні медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу передової терапії через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua». [3]

Проблему щодо недостатності певних полів УФА вирішує разом із зацікавленими сторонами та інформує користувачів через офіційний вебсайт.

6. МОНІТОРИНГ ВІДПОВІДНОСТІ

УФА здійснює моніторинг дотримання зобов'язань щодо фармаконагляду. Це забезпечується різними внутрішніми процесами та проведенням інспекцій системи фармаконагляду.

Відповідальність за порушення певних зобов'язань заявника/власника реєстрації встановлюється відповідно до законодавства. Крім того, якщо буде виявлено зміну співвідношення «користь/ризик» у бік ризику, державну реєстрацію може бути призупинено/припинено.

7. ПИТАННЯ ЗАХИСТУ ПЕРСОНАЛЬНИХ ДАНИХ

Обробка, зберігання та передача персональних даних, у тому числі даних про стан здоров'я, під час функціонування систем спостереження за безпекою та ефективністю, а також систем управління ризиками лікарських засобів передової терапії здійснюються відповідно до вимог законодавства України про захист персональних даних.

ДОДАТОК І *(довідковий)* ВІДПОВІДНЕ ЗАКОНОДАВСТВО ТА РЕКОМЕНДАЦІЇ

Додаткове законодавство

- Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною та Регламент (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року, що встановлює процедури Співтовариства щодо ліцензування та нагляду за лікарськими засобами для людини та ветеринарії та засновує Європейське агентство з лікарських засобів
- Додаток I Директиви 2001/83/ЄС, зокрема Частина IV – Лікарські засоби передової терапії.
- Директива 2004/23/ЄС та споріднена Директива 2006/86/ЄС встановлення стандартів якості та безпеки для донорства, отримання, тестування, обробки, консервації, зберігання та розповсюдження людських тканин та клітин
- Директива 2002/98/ЄС, що встановлює стандарти якості та безпеки для отримання, тестування, обробки, зберігання та розповсюдження крові людини та її компонентів, а також споріднені директиви 2005/61/ЄС щодо вимог щодо відстеження та повідомлення про серйозні небажані реакції та події та 2005/62/ЄС щодо стандартів та специфікацій Співтовариства щодо системи якості для закладів крові
- Директива 2001/20/ЄС про наближення законів, підзаконних актів та адміністративних положень держав-членів, що стосуються впровадження належної клінічної практики при проведенні клінічних випробувань лікарських засобів для людини
- Директива 2007/47/ЄС про внесення змін до Директиви 90/385/ЄС щодо наближення законодавства держав-членів стосовно активних медичних пристроїв, що імплантуються, та 93/42/ЄЕС про медичні прилади

Додаткову корисну інформацію можна знайти на вебсайтах Європейської Комісії – Генеральний директорат з питань підприємництва та промисловості (DG-ENTR) та EMEA (www.emea.europa.eu) та на офіційному сайті УФА.

ДОДАТОК ІІ (довідковий) БІБЛІОГРАФІЯ

1. Комітет з лікарських засобів для людини (CHMP) EMEA/149995/2008 «Guideline on safety and efficacy follow-up - risk management of advanced therapy medicinal products» (Настанова щодо нагляду за безпекою та ефективністю та управління ризиками лікарських засобів передової терапії, 2008)
2. Закон України від 28 липня 2022 року № 2469-IX «Про лікарські засоби»
3. Порядок здійснення фармаконагляду, затверджений наказом Міністерства охорони здоров’я України від 03 червня 2026 року №740
4. Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Належна практика з фармаконагляду. СТ-Н МОЗУ 42-8.7:2015», затвердженого наказом Міністерства охорони здоров’я України від 25.03.2015 № 267 зі змінами, затвердженими наказом Міністерства охорони здоров’я України від 05.04.2018 № 620
5. Стандарт «Настанова. Лікарські засоби. Вимоги до досьє досліджуваних лікарських засобів передової терапії у межах клінічних випробувань» затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.11.2024 № 1895
6. Порядок проведення клінічних досліджень (випробувань) лікарських засобів, Вимоги до форми та змісту інформованої згоди на участь у клінічних дослідженнях (випробуваннях), Типове положення про комісію з питань етики закладу охорони здоров'я, в якому проводяться клінічні дослідження, затверджені наказом МОЗ України від 16.02.2026 № 184
7. ДСТУ 1.5-2003 «Національна стандартизація. Правила побудови, викладання, оформлення та вимоги до змісту нормативних документів».
8. ДСТУ 1.7-2015 «Національна стандартизація. Правила та методи прийняття міжнародних і регіональних нормативних документів»
9. Директива 2001/83/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 6 листопада 2001 року про кодекс Співтовариства щодо лікарських засобів для використання людиною та Регламент (ЄС) № 726/2004 Європейського Парламенту та Ради від 31 березня 2004 року, що встановлює процедури Співтовариства щодо ліцензування та нагляду за лікарськими засобами для людини та ветеринарії та засновує Європейське агентство з лікарських засобів

10. Додаток I Директиви 2001/83/ЄС, зокрема Частина IV – Лікарські засоби передової терапії
11. Настанова для галузі ICH E2B (M): Елементи даних для передачі звітів про безпеку окремих випадків (Guidance for Industry E2B(M): Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports)