



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web:http://www.moz.gov.ua, код ЄДРПОУ 00012925

№ _____

На № _____ № _____

Державна регуляторна служба України

Міністерство охорони здоров'я України направляє на погодження проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів», який розроблено на виконання Закону України від 28 липня 2022 року № 2469 - ІХ «Про лікарські засоби».

Додаток: на 63 арк.

Перший заступник Міністра

Сергій ДУБРОВ

Галина СІБГАТУЛІНА
2000685
0505461058





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

Київ

№ _____

Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів

Відповідно до частини третьої статті 9 Закону України від 28 липня 2022 року № 2469 - ІХ «Про лікарські засоби», Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження», пункту 8 Положення про Міністерство охорони здоров'я України, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 25 березня 2015 року № 267 (в редакції постанови Кабінету Міністрів України від 24 січня 2020 року № 90), з урахуванням вимог Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики (GLP), Директиви 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про гармонізацію законів, нормативних та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування для випробувань хімічних речовин, та з метою врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів

НАКАЗУЮ:

1. Затвердити Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, що додається.
2. Визнати таким, що втратив чинність, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку



проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

3. Фармацевтичному управлінню (Олександр Гріценку) забезпечити:

1) подання цього наказу в установленому порядку на державну реєстрацію до Міністерства юстиції України;

2) оприлюднення цього наказу на офіційному вебсайті Міністерства охорони здоров'я України після його державної реєстрації в Міністерстві юстиції України.

4. Контроль за виконанням цього наказу покласти на першого заступника Міністра Сергія Дуброва.

5. Цей наказ набирає чинності одночасно із введенням в дію Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-IX «Про лікарські засоби».

Міністр



Віктор ЛЯШКО



ЗАТВЕРДЖЕНО

**Наказ Міністерства охорони
здоров'я України**

№ _____

**Порядок
проведення доклінічних досліджень лікарських засобів**

I. Загальні положення

1. Цей Порядок визначає основні вимоги до проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, в тому числі експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів, і поширюється на активні фармацевтичні інгредієнти (лікарські речовини, діючі речовини, активні субстанції) (далі – діючі речовини), допоміжні речовини, готові лікарські засоби, у тому числі рослинні лікарські засоби, імунологічні лікарські засоби та радіофармацевтичні лікарські засоби.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться дослідницькими установами, підприємствами та іншими суб'єктами господарювання, які мають необхідну матеріально-технічну базу і кваліфікованих фахівців у відповідній сфері дослідження, з дотриманням правил належної лабораторної практики (GLP).

Органом державного контролю відповідно до законодавства України може бути проведено інспектування дослідницької установи з метою оцінки відповідності її процедур і методів принципам Належної лабораторної практики.

3. У цьому Порядку терміни вживаються у такому значенні:

- 1) аудит доклінічного дослідження – порівняння вихідних даних доклінічного дослідження лікарського засобу та відповідних даних, наведених у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу, з метою визначення, повноти та достеменності викладення вихідних даних доклінічного дослідження, відповідності проведення дослідження до протоколу доклінічного дослідження та стандартних операційних процедур, для одержання не відображеної у звіті про доклінічне дослідження лікарського засобу додаткової інформації, для оцінки адекватності методу отримання вихідних даних, а також відповідності проведених доклінічних досліджень вимогам Належної лабораторної практики;
- 2) багатоцентрове доклінічне дослідження – вивчення лікарського засобу, що здійснюється більш як однією дослідницькою установою відповідно до єдиного протоколу доклінічного дослідження;
- 3) вихідні дані – усі первісні записи та документи дослідницької установи або копії, завірені керівником дослідження, які є результатом спостережень та дій у ході дослідження. Вихідні дані доклінічного дослідження лікарського засобу також можуть включати, наприклад, фотографії, мікрофільми або копії мікрофільм, інформацію для зчитування на комп'ютері, надиктовані спостереження, записи даних з автоматизованих приладів або будь-яких інших засобів збереження інформації, здатні безпечно зберігати інформацію;
- 4) відхилення від протоколу дослідження – непередбачений заздалегідь відступ від протоколу дослідження після початку дослідження;
- 5) вторинна фармакодинаміка – підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії лікарських засобів та сукупність його ефектів, що не стосуються визначеної мети фармакотерапії;
- 6) головний дослідник – особа, що при проведенні багатоцентрового дослідження лікарського засобу діє від імені керівника дослідження та відповідає за делеговану йому фазу доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 7) дата початку експерименту – дата отримання перших даних доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 8) дата закінчення експерименту – дата отримання останніх даних доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 9) дата початку дослідження – дата підписання керівником дослідження лікарського засобу протоколу доклінічного дослідження;
- 10) дата завершення дослідження – дата підписання керівником дослідження звіту про доклінічне дослідження лікарського засобу;

11) доклінічне дослідження лікарського засобу – комплекс хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень, які проводяться перед початком клінічних випробувань. Доклінічне дослідження лікарського засобу включає доклінічні дослідження в лабораторних умовах та/або досліди на лабораторних тваринах з метою визначення специфічної активності та безпечності лікарського засобу;

12) дослідницька установа – юридична особа, в тому числі її структурні підрозділи, що забезпечені працівниками, приміщенням, обладнанням, тест-системами та іншими ресурсами, необхідними для проведення доклінічних досліджень лікарських засобів;

13) експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу – перевірка, аналіз та оцінка матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу з метою підготовки мотивованого висновку щодо доклінічних досліджень лікарського засобу у матеріалах клінічного дослідження (випробування);

14) замовник доклінічного дослідження (далі – Замовник) – юридична особа незалежно від форми власності або фізична особа, яка ініціює проведення доклінічних досліджень, визначає їх обсяг, погоджує та фінансує доклінічне дослідження лікарського засобу;

15) звіт про доклінічне дослідження – результати доклінічного дослідження та їх аналіз, надані в письмовій формі;

16) керівник дослідження – особа, яка відповідає за проведення доклінічного дослідження в цілому;

17) керівництво дослідницької установи – уповноважена особа дослідницької установи, яка її очолює та відповідає за організацію та функціонування цієї установи;

18) короткострокове дослідження – дослідження лікарського засобу з коротким терміном тривалості, що проводиться за загальноприйнятими методами;

19) матеріали доклінічних досліджень лікарського засобу – документи щодо доклінічного дослідження лікарського засобу, які включають звіти з хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармацевтичних, фармакологічних, токсикологічних та інших експериментальних наукових досліджень та/або даних літератури щодо складу, показників якості та методів контролю якості, властивостей, специфічної активності та безпечності лікарського засобу включно з протоколами доклінічних досліджень;

20) первинна фармакодинаміка – підрозділ фармакодинаміки, що вивчає механізм дії та вплив лікарського засобу на визначену терапевтичну ціль;

21) перевірка (інспектування) дослідницької установи – перевірка на місці процедур та методів дослідницької установи з метою оцінки їх відповідності принципам Належної лабораторної практики;

22) поправки до протоколу доклінічного дослідження – письмовий опис змін або формальне роз'яснення тексту протоколу доклінічного дослідження;

23) проба – будь-який матеріал, отриманий з тест-системи для дослідження, аналізу або зберігання;

24) програма відповідності Належній лабораторній практиці – документ, затверджений органом державного контролю для контролю за дотриманням GLP дослідницькими установами на території України шляхом проведення перевірок та аудитів досліджень;

25) програма забезпечення якості – визначена система, що включає незалежний від дослідження, яке проводиться, персонал і гарантує керівництву дослідницької установи відповідність досліджень вимогам Належної лабораторної практики;

26) протокол доклінічного дослідження – документ, що визначає мету і схему проведення дослідження та включає будь-які поправки до нього;

27) референс-зразок (контрольний зразок) – будь-який продукт, що використовується для порівняння з тест-зразком;

28) розчинник – будь-яка речовина, що використовується як носій для змішування, диспергування, розчинення тест-зразка або референс-зразка для полегшення їх уведення/нанесення в тест-систему;

29) серія – певна кількість тест-зразка або референс-зразка, вироблена протягом певного виробничого циклу, що має однакові властивості і є відповідно ідентифікованою;

30) стандартні операційні процедури – документально оформлені описи процедур або дії, не деталізовані протоколами доклінічного дослідження або методичними посібниками з проведення досліджень;

31) тест-зразок – продукт, що є предметом доклінічного дослідження (досліджуваний лікарський засіб, досліджувана речовина);

32) тест-система – будь-яка біологічна (тварина, ізольований орган, клітина, культура тканин або клітин, клітинні органели, мікроорганізм тощо), хімічна (реактиви) або фізична (аналітичне обладнання) система або їх комбінація, що використовується при проведенні доклінічного дослідження;

33) токсикологія лікарського засобу – визначення токсичності лікарського засобу та будь-якої несприятливої його дії за запропонованих умов його використання людиною, оцінених з урахуванням відповідних патологічних станів;

34) уповноважена особа з якості (виробника) – фізична особа, призначена виробником, яка відповідає за гарантію того, що кожна серія лікарського засобу вироблена з дотриманням основних принципів належної виробничої практики, проконтрольована відповідно до специфікацій на препарат, і дає дозвіл на реалізацію або на клінічні дослідження кожної серії лікарського засобу;

35) фармакодинаміка – розділ фармакології, що вивчає фармакологічну та терапевтичну дію лікарських засобів, сукупність ефектів, що спричинені лікарськими засобами, механізми їх дії, розвиток дії ліків у часі;

36) фармакокінетика – розділ фармакологічної науки, що вивчає процеси поглинання, розподілу, метаболізму та екскреції лікарських засобів в організмі людини і тварин у часі;

37) фармакологія безпеки – розділ фармакології, що вивчає можливість шкідливого фармакодинамічного впливу лікарського засобу на фізіологічні функції живого організму.

4. Інші терміни у цьому Порядку вживаються у значеннях, наведених в Законі України «Основи законодавства України про охорону здоров'я», Законі України «Про лікарські засоби», Законі України «Про захист тварин від жорсткого поводження» та інших нормативно-правових актах.

II. Загальні принципи проведення доклінічних досліджень

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться за такими напрямками:

1) встановлення фармакологічної ефективності лікарського засобу (первинна та вторинна фармакодинаміка, фармакологія безпеки та фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів);

2) вивчення фармакокінетики: абсорбція, розподіл, метаболізм, виведення, фармакокінетичні взаємодії (доклінічні), інші фармакокінетичні дослідження;

3) токсикологічні дослідження – визначення наявності потенційного ризику при застосуванні людиною (токсичність при одноразовому введенні, токсичність при повторних введеннях, генотоксичність, канцерогенність, репродуктивна токсичність та токсичний вплив на розвиток потомства, місцева переносимість та інші дослідження токсичності).

2. Доклінічні дослідження фармакологічних властивостей лікарського засобу мають довести його ефективність з огляду на запропоноване використання людиною.

3. При проведенні фармакокінетичних досліджень отримують дані щодо всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення діючої речовини з організму тварин при одноразовому та повторному уведеннях лікарського засобу. Визначення фармакокінетики лікарського засобу при пероральному уведенні проводиться на великих тваринах (собаки, кролі).

Якщо лікарський засіб призначений для місцевого застосування, досліджується системна абсорбція з урахуванням вірогідності його застосування на ушкоджених ділянках шкіри та поглинання через інші відповідні ділянки поверхні тіла.

За умови доведення відсутності системної абсорбції лікарського засобу, призначеного для місцевого застосування, не вивчається системна токсичність при повторному уведенні, а також гонадотоксичність та ембріотоксичність. Якщо в ході доклінічних досліджень фармакологічної ефективності виявляється наявність системного всмоктування, проводиться дослідження системної токсичності на тваринах, а за необхідності гонадотоксичності та ембріотоксичності лікарського засобу.

4. Токсикологічні дослідження мають виявити потенційну токсичність тест-зразка, ризик для здоров'я або небажані токсичні прояви, що можуть виникнути за умов його використання людиною при дотриманні рекомендованих умов застосування. Ці дані оцінюються з урахуванням відповідних патологічних станів.

Доклінічні дослідження токсичності і фармакології безпеки лікарських засобів проводяться з дотриманням вимог Належної лабораторної практики, що забезпечує якість та відтворюваність отриманих даних.

5. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться у відповідності з керівними принципами Міжнародної ради з гармонізації технічних вимог до фармацевтичних препаратів для використання людиною та Європейського агентства з лікарських засобів.

6. Програма вивчення лікарських засобів біологічного походження, яка здійснюється з метою доведення безпеки і ефективності, має бути обґрунтованою.

При підготовці такої програми враховується:

усі доклінічні дослідження, що передбачають повторне уведення тест-зразка, плануються з урахуванням ймовірної стимуляції утворення антитіл та впливу антитіл на організм;

під час проведення доклінічних досліджень має розглядатися питання доцільності вивчення репродуктивної функції, ембріональної/фетальної і перинатальної токсичності, мутагенного і канцерогенного потенціалу. Якщо доведено, що причиною токсичності є неактивні фармацевтичні інгредієнти, то в

разі підтвердження факту видалення цих компонентів з лікарського засобу дослідження можна не проводити.

7. Доклінічні дослідження лікарських засобів рослинного походження, що містять токсичні речовини, проводяться для визначення співвідношення їх користі і ризику при застосуванні людиною.

8. Обсяг доклінічних досліджень біологічних/ біотехнологічних лікарських засобів визначається залежно від джерела їх походження, властивостей та технології виробництва.

9. Під час доклінічних досліджень радіофармацевтичних лікарських засобів враховується їх токсичність, яка може залежати від дози радіоактивного випромінювання, при цьому при проведенні діагностичних процедур останнє може бути причиною виникнення побічної дії таких лікарських засобів, а при радіотерапії – заданою властивістю. Доклінічні дослідження безпеки та ефективності радіофармацевтичних лікарських засобів проводяться з урахуванням умов їх застосування та даних дозиметрії. Вплив випромінювання на органи та тканини зазначається у відповідних документах.

10. Для всіх лікарських засобів, що застосовуються в режимі повторних уведень, обов'язково проводяться дослідження місцевопоздразнювальної дії, включаючи гістологічний аналіз, ймовірність сенсibiliзації та наявність потенційної канцерогенної дії.

11. Якщо допоміжна речовина використовується у фармацевтичній практиці вперше, проводяться токсикологічні дослідження.

12. У випадку розкладу лікарського засобу в процесі його зберігання обов'язково проводяться токсикологічні дослідження продуктів розкладу, що можуть утворюватися.

13. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами.

14. Якщо передбачається застосування лікарського засобу у педіатричній практиці, доклінічні дослідження проводяться з використанням ювенільних тварин.

15. Обсяг доклінічних досліджень лікарського засобу визначається залежно від обсягу інформації про нього.

Обсяг доклінічних досліджень може бути змінений у процесі вивчення лікарського засобу за умови обґрунтування таких змін.

16. Методи, що використовуються при проведенні доклінічних досліджень лікарських засобів, мають відповідати сучасному стану наукового прогресу.

17. Тест-зразок для проведення доклінічного дослідження надається Замовником та супроводжується сертифікатом якості кожної серії, підписаним уповноваженою особою виробника.

18. При проведенні доклінічного дослідження використовуються відповідні математичні та статистичні методи, що забезпечують належну оцінку отриманих результатів.

19. Доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться відповідно до протоколу доклінічного дослідження, затвердженого розробником лікарського засобу, за формою, визначеною додатком 1 до цього Порядку, з веденням первинної документації, складанням звіту про результати проведеного доклінічного дослідження лікарського засобу за формою, визначеної додатком 2 до цього Порядку, а також висновку про можливість проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу.

Під час здійснення експериментів, протокол доклінічного дослідження та методи контролю мають відповідати завданням дослідження і забезпечувати достовірність результатів.

Методи експериментів детально описують у звіті про результати доклінічного дослідження з метою отримання можливості їх відтворення. У звіті про результати доклінічного дослідження зазначаються отримані результати вивчень та доводиться їх статистична достовірність.

20. Усі матеріали доклінічного дослідження лікарського засобу зберігаються в архіві виконавця не менше п'яти років після завершення доклінічного дослідження лікарського засобу.

III. Види доклінічних досліджень

1. Фармакологічні дослідження тест-зразка

1. Для встановлення рекомендацій щодо терапевтичного застосування досліджуваного лікарського засобу вивчаються в повному обсязі його властивості. Результати мають бути представлені за кількісними показниками, наприклад за допомогою кривих доза-ефект, час-ефект. Дані доклінічних фармакодинамічних досліджень підлягають статистичній обробці.

2. У результаті вивчення фармакодинаміки тест-зразка отримуються дані загальної фармакологічної дії. Під час такого вивчення досліджуються функції основних фізіологічних систем лабораторних тварин.

Основний комплекс досліджень фармакології безпеки включає оцінку впливу на серцево-судинну, центральну нервову і дихальну системи і, як правило, здійснюється до початку випробувань за участю людини.

За відповідних обґрунтувань додаткові і наступні дослідження з фармакології безпеки проводяться протягом подальшого клінічного дослідження (випробування). Для зменшення використання тварин слід розглянути можливість додатково до загальнотоксикологічних досліджень включити всі дані досліджень *in vivo*.

Для встановлення механізму дії та/або впливу речовини на задану терапевтичну мішень проводяться попередні дослідження фармакодинаміки (*in vivo* та/або *in vitro*) на етапі фармацевтичної розробки, що не вимагає дотримання положень Належної лабораторної практики (GLP). Ці дослідження сприяють вибору доз для доклінічних досліджень і клінічних досліджень (випробувань).

2. Фармакокінетичні дослідження тест-зразка

1. Фармакокінетичні дослідження вивчають усі процеси, що відбуваються з лікарським засобом в організмі, у тому числі всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення.

2. Дослідження зазначених етапів виконуються як за допомогою фізичних, хімічних або біологічних методів, так і шляхом вивчення фактичної фармакодинамічної активності діючої речовини.

3. Вивчення розподілу та виведення діючої речовини проводиться у випадках, якщо ці дані є необхідними для визначення дози досліджуваного лікарського засобу для людини.

4. Доклінічні дослідження фармакокінетики проводяться стосовно досліджуваних лікарських засобів хімічного походження незалежно від показання до застосування (терапія, діагностика).

3. Токсикологічні дослідження тест-зразка

1. Вивчення токсичності тест-зразка при одноразовому уведенні діючої речовини або комплексу діючих речовин спрямоване на якісне і кількісне дослідження токсичних реакцій, що можуть виникнути внаслідок такого уведення.

2. Вивчення гострої токсичності тест-зразка проводиться на двох або більше видах ссавців лабораторних тварин, що належать до добре вивчених ліній, а іноді й на одному виді тварин за умови відповідного обґрунтування. Під час такого вивчення використовується не менше двох різних способів уведення, один з яких ідентичний або подібний до того, що рекомендується для введення людині, а інший – забезпечує системну дію.

3. Вивчаються різні ознаки токсичності тест-зразка. Період спостереження за тваринами після уведення тест-зразка повинен бути достатнім для виявлення ознак

ушкодження або відновлення органів чи тканин і становити 14 календарних днів. Менший термін спостереження має бути обґрунтованим.

При цьому не слід прирікати тварин на тривалі страждання – тварини, що помирають або агонізують, мають бути піддані евтаназії. Усі тварини, що загинули протягом періоду спостережень, а також вижили до закінчення терміну спостережень, піддаються розтину і макроскопічному обстеженню.

4. Дані щодо гострої токсичності отримуються при проведенні досліджень, що передбачають підвищення доз або короткострокове вивчення дозозалежності з метою встановлення максимальної толерантної дози для загальнотоксикологічних досліджень на тваринах. Якщо у будь-якому дослідженні одержані дані стосовно гострої токсичності, окреме дослідження з одноразовим введенням не рекомендується. Дослідження, що передбачають отримання інформації стосовно гострої токсичності, можуть бути обмежені лише шляхом введення, який передбачається застосовувати в клініці; такі дослідження можуть проводитись без дотримання положень GLP за умови, що шлях введення ґрунтується на дослідженнях токсичності за повторних введеннях відповідно до GLP. Летальність не слід розглядати як кінцеву точку визначення гострої токсичності.

В окремих випадках дослідження гострої токсичності / токсичності за одноразового введення є основним підґрунтям клінічних досліджень (випробувань). Такі дослідження проводяться відповідно до правил GLP.

Попередня оцінка гострої токсичності є важливою при визначенні терапевтичних показань стосовно популяції з групи високого ризику щодо передозування у амбулаторних пацієнтів – учасників клінічних випробувань.

Здійснюється кількісна оцінка приблизної величини летальної дози та отримується інформація про залежність ефекту від дози, при цьому високий рівень точності є не обов'язковим. Під час цих досліджень отримується інформація про ймовірні прояви гострого передозування у людини, що є основою для планування досліджень токсичності при введенні тваринам повторних доз.

5. Вивчення токсичності при уведенні повторних доз тест-зразка призначене для виявлення патофізіологічних і морфологічних змін, спричинених повторним уведенням лікарського засобу, та визначення залежності цих змін від дози.

6. Дослідження токсичності за повторних введеннях лікарського засобу тваринам двох видів (один вид негризуни) з мінімальною тривалістю 2 тижні, має бути підґрунтям для будь-якого клінічного випробування при тривалості застосування препарату не більше 2-х тижнів в подальшому. Більш тривале клінічне дослідження (випробування) підтверджується токсикологічними дослідженнями за повторних введеннях щонайменше еквівалентної тривалості. Тривалість досліджень 6 місяців для гризунів і 9 місяців для негризунів вважається достатньою основою клінічного застосування понад 6 місяців.

Метою такого доклінічного дослідження є визначення порогу токсичності тест-зразка. Виходячи з планованої тривалості застосування лікарського засобу

людиною, тривалість доклінічного дослідження може бути скорочена або продовжена (за наявності необхідного обґрунтування).

7. Діапазон доз тест-зразка, які заплановані у використанні при його вивченні, має бути обґрунтованим.

8. Максимальна доза тест-зразка забезпечує виявлення його шкідливого впливу на тест-систему. Нижчі дози тест-зразка мають сприяти визначенню доз тест-зразка, що є переносимими для тварин.

9. Вивчення токсичності при повторному введенні тест-зразка проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Вибір шляху введення тест-зразка визначається шляхом уведення, яке планується використовувати при клінічному застосуванні, та можливістю системної абсорбції тест-зразка. Чітко обумовлюються спосіб і частота введення тест-зразка.

10. Визначаючи кількість тварин у групі для кожної дози передбачають проміжну евтаназію тварин та можливість дослідження зворотності патологічних змін, якщо такі матимуть місце.

11. Оцінка токсичних ефектів тест-зразка базується на спостереженнях за поведінкою тварин і клінічними проявами токсичності, даних динаміки маси тіла, гематологічних і біохімічних досліджень, а також на аналізі розтину тварин та гістологічних досліджень.

12. При визначенні виду та обсягу досліджень для вивчення токсичності лікарського засобу в кожному конкретному випадку враховують вид тварин, що використовуються в дослідженнях, і сучасний стан науково-технічних досягнень.

4. Дослідження репродуктивної токсичності тест-зразка

1. Дослідження репродуктивної токсичності проводиться з метою виявлення будь-якого впливу лікарського засобу на репродуктивну функцію ссавців, релевантного для оцінки ризику для людини.

Комплекс проведених досліджень охоплює оцінку протягом одного повного життєвого циклу (тобто від запліднення в одному поколінні до запліднення в наступному поколінні), що дасть змогу виявити негайні та приховані небажані ефекти.

Для оцінки потенційного репродуктивного та онтогенетичного ризику, пов'язаного із застосуванням лікарського засобу для більшості лікарських засобів є виправданим дизайн з 3-ма *in vivo* дослідженнями залежно від стадії репродуктивного процесу, хоча різні комбінації цих дизайнів досліджень використовуються для розгляду певних особливостей лікарського засобу та зменшення використання тварин.

2. Дослідження репродуктивної токсичності тест-зразка включає:

1) дослідження фертильності та раннього ембріонального розвитку – визначення наявності небажаних ефектів лікування самців та/або самиць, яке розпочато до спарювання і триває під час спарювання та імплантації;

2) дослідження ембріо-фетального розвитку – виявлення небажаного впливу на вагітних самиць та розвиток ембріона і плода після лікування вагітної самиці під час органогенезу. Дослідження включають оцінку внутрішньоутробного розвитку та виживання плода.

Для більшості низькомолекулярних сполук вплив на ембріо-фетальний розвиток оцінюють на двох видах тварин (гризунах та негризунах (як правило, на кролях)). Принаймні один з досліджуваних видів тварин демонструє необхідну фармакодинамічну відповідь.

Якщо лікарський засіб не є фармакодинамічно активним у будь-якого рутинного виду тварин, розглядаються нерутинні види тварин, генетично модифікованих тварин або використання видоспецифічної сурогатної молекули за умови наявності достатньої характеристики моделі, щоб гарантувати фармакологічну релевантність;

3) дослідження пре- і постнатального розвитку – виявлення небажаного ефекту після впливу на вагітну самицю від імплантації до відлучення потомства від грудного вигодовування, щоб оцінити вплив на вагітну або годуючу самицю та розвиток (онтогенез) потомства.

3. Проведення досліджень репродуктивної токсичності здійснюється з дотриманням положень, що викладені у відповідних настановах, затверджених МОЗ.

5. Дослідження ембріотоксичності і тератогенності тест-зразка

1. Вивчення ембріотоксичності і тератогенності спрямоване на виявлення токсичного впливу тест-зразка на ембріон та плід за умови введення його самицям лабораторних тварин у період вагітності.

2. Відмова від проведення таких доклінічних досліджень у зв'язку з тим, що лікарський засіб не буде призначатися жінкам дітородного віку або з будь-яких інших причин, повинна бути обґрунтована.

3. Вивчення ембріональної/фетальної токсичності проводиться на двох видах ссавців, один з яких не повинен належати до гризунів. Дослідження в постнатальний період, як правило, проводяться на тваринах одного виду. Використовується вид тварин, для якого метаболізм тест-зразка подібний до такого самого у людини (за можливості). Один з видів тварин у дослідженнях ембріональної/фетальної токсичності має (за можливості) відповідати виду

лабораторних тварин, що був використаний при вивченні токсичності при повторному уведенні тест-зразка.

6. Дослідження мутагенної активності тест-зразка

1. Вивчення мутагенної активності здійснюється з метою виявлення змін у генетичному матеріалі «*in vivo*» або в клітинах «*in vitro*» під впливом досліджуваного лікарського засобу, здатних призвести до стійких спадкових змін порівняно з пращурами.

2. Вивчення генотоксичної дії тест-зразка проводиться з використанням методів «*in vitro*» та «*in vivo*».

3. Набір тестів для дослідження генотоксичної дії містить:

- 1) тест генних мутацій у бактерій;
- 2) цитогенетичну оцінку хромосомних порушень у клітинах ссавців «*in vitro*» або аналіз генних мутацій у клітинах лімфоми миші «*in vitro*»;
- 3) тест «*in vivo*» хромосомних порушень в клітинах гематопоезу гризунів.

7. Дослідження канцерогенної дії тест-зразка

1. Дослідження канцерогенності проводяться з метою виявлення онкогенного потенціалу у досліджах *in vitro* та *in vivo* та оцінка відповідного ризику для людини.

2. Вивчення канцерогенної дії проводиться у разі, якщо:

- 1) досліджуваний лікарський засіб подібний за хімічною будовою до відомих канцерогенів;
- 2) взаємозв'язок структури і дії препарату, який свідчить про наявність ризику канцерогенності;
- 3) виявлення ознак передракових ушкоджень при проведенні досліджень токсичності на тваринах при повторному введенні препарату;
- 4) довгострокове збереження в тканинах вихідної речовини або її метаболіту(ів);
- 5) лікарський засіб планується призначати для регулярного прийому пацієнтові протягом тривалого періоду життя.

3. Базова схема дослідження канцерогенного потенціалу включає одне довгострокове дослідження канцерогенності на гризунах, а також одне інше дослідження, яке доповнює довгострокове дослідження канцерогенності та надає додаткову інформацію, яку неможливо легко отримати з довгострокового аналізу.

4. Проведення досліджень канцерогенності здійснюється з дотриманням положень, що викладені у відповідних настановах, затверджених МОЗ.

8. Дослідження місцевої дії тест-зразка

1. Вивчення місцевої дії проводиться з метою визначення впливу досліджуваного лікарського засобу на тканини організму в ділянках, що можуть з ним контактувати унаслідок уведення, при його клінічному застосуванні.

2. Під час планування дослідження необхідно відрізнити будь-який механічний вплив уведення або дію, зумовлену фізико-хімічними властивостями лікарського засобу, від токсичного або фармакодинамічного ефекту.

IV. Обсяг доклінічних досліджень

1. Доклінічні дослідження нових лікарських засобів

1. При вивченні нової діючої речовини проводять дослідження:

1) токсичності діючої речовини при одноразовому уведенні (гостра токсичність). Проводиться на двох видах ссавців (гризуни та негризуни) обох статей щонайменше при двох шляхах введення, один з яких забезпечує системну дію речовини, а другий – рекомендований до застосування людиною;

2) токсичності діючої речовини і готової форми лікарського засобу при введенні повторних доз. Проводиться на тваринах двох видів (гризуни та негризуни) обох статей. При доведенні відсутності системної дії лікарського засобу, що застосовується лише місцево, вивчаються лише місцеві реакції;

3) мутагенності, що досліджується з використанням набору тестів «in vitro» та «in vivo»;

4) гонадотоксичності у самців та самиць. Ці дослідження не проводяться при доведенні відсутності системної дії лікарського засобу. Для лікарських засобів, що застосовуються у жінок похилого віку, дослідження на самицях не проводяться;

5) ембріотоксичності, тератогенності, впливу на розвиток потомства, що вивчаються на одному виді ссавців, частіше на гризунах. Для лікарських засобів, призначених для застосування в період вагітності, дослідження ембріотоксичності і тератогенності проводяться на двох видах ссавців, один з яких не є гризуном. Дослідження постнатальної токсичності може проводитися на одному виді тварин;

6) канцерогенності у разі, якщо: лікарський засіб за хімічною будовою подібний до відомих канцерогенів; він уводиться регулярно протягом не менше шести місяців; за умов його повторних уведень тваринам при вивченні інших видів

токсичності виникають передпухлинні осередки. Дослідження канцерогенності не проводяться в разі виявлення генотоксичної дії лікарського засобу;

7) інших видів токсичності: місцевоподразнювальної дії, ульцерогенної дії (для лікарських засобів, призначених для перорального застосування), алергенності, імунотоксичності;

8) експериментального лікування отруєнь при передозуванні;

9) лікарської залежності (для лікарських засобів, близьких за структурою та властивостями до відомих ліків, що мають наркозалежну дію).

2. Дослідження фармакологічної дії нових діючих речовин здійснюються такими способами:

1) первинна фармакодинаміка вивчається з використанням кількох адекватних моделей патології;

2) вторинна фармакодинаміка вивчається в межах фармакологічних та токсикологічних досліджень;

3) механізм дії тест-зразка досліджується з використанням методів «in vitro» та «in vivo»;

4) фармакологія безпеки тест-зразка першочергово вивчає вплив на серцево-судинну, центральну нервову та дихальну системи. Оцінка побічної фармакодинамічної та/або патофізіологічної дії речовини здійснюється на основі даних окремих досліджень при уведенні однієї дози – найвищої при вивченні токсичності за повторних уведень протягом 14 – 28 днів. У разі якщо доведено відсутність системної дії лікарського засобу, що наноситься місцево, і фармакологічні властивості діючої речовини (речовин) добре вивчені, дослідження фармакології безпеки не проводяться.

3. Дослідження фармакокінетики нової діючої речовини та готової лікарської форми проводяться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних уведеннях. Вивчення розподілу досліджуваної речовини в тканинах при повторному уведенні проводиться, якщо:

1) у результаті дослідження розподілу діючої речовини (речовин) після одноразового уведення встановлено, що напівперіод життя тест-зразка (та/або його метаболітів) в органах або тканинах значно переважає напівперіод елімінації з плазми, а також якщо він у два рази більший за інтервал повторних уведень у токсикологічних дослідженнях;

2) статистично значимий рівень речовини/метаболіту в системному кровообігу, що визначається за результатами фармакокінетичних або

токсикологічних досліджень за умов повторного введення, є значно вищим, ніж даний показник при кінетичних дослідженнях за одноразового введення;

3) виявлено гістологічні зміни, що не прогнозувались на основі даних короткотермінових досліджень токсичності, розподілу в тканинах при одноразовому введенні та фармакологічних досліджень, що здатні суттєво вплинути на оцінку безпечності тест-зразка;

4) лікарський засіб розроблений для спрямованої доставки до конкретної цілі.

4. При вивченні нової допоміжної речовини проводять дослідження токсичності нової допоміжної речовини та фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною. Токсичність допоміжної речовини при одноразовому введенні (гостра токсичність) вивчається з використанням двох видів ссавців (гризуни та негризуни) обох статей; шлях введення – рекомендований до застосування людиною. Інші види токсичності вивчаються відповідно до вимог пункту 1 глави 1 цього розділу. Дослідження фармакокінетики лікарського засобу з новою допоміжною речовиною проводиться шляхом встановлення параметрів всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення лікарського засобу з організму тварин при одноразовому та повторних введеннях.

5. При вивченні фіксованої комбінації, що містить принаймні дві діючі речовини з відомим профілем безпеки та ефективності кожної з них, але які раніше не застосовувались у такому сполученні з метою терапії, дослідження проводяться відповідно до вимог пункту 1 цієї глави.

Для фіксованої комбінації, до складу якої входять відомі діючі речовини, фармакокінетика яких раніше була досліджена, фармакокінетичні дослідження проводяться за бажанням, якщо дослідження токсичності і фармакологічної ефективності експериментально доводять недоцільність вивчення фармакокінетики.

6. При дослідженні фіксованих комбінацій, що містять принаймні дві відомі діючі речовини, але ефективність та безпека при спільному їх застосуванні в режимі нарізного введення встановлені недостатньо; або окремі лікарські засоби, що добре вивчені в режимі одночасного нарізного введення, але у комбінації застосовуються у новому режимі доз, визначають:

1) токсичність при одноразовому введенні (гостра токсичність) – дослідження проводяться на одному виді гризунів однієї статі, які спрямовані на визначення наявності чи відсутності збільшення токсичності або виникнення нових токсичних проявів;

2) токсичність при повторному введенні протягом 14 або 28 днів (підгостра токсичність), яка вивчається з метою виявлення потенціювання токсичності діючих речовин або нових проявів токсичності.

Додаткове дослідження токсичності проводиться у разі, якщо в результаті досліджень гострої та підгострої токсичності виявляється взаємодія складових комбінованого лікарського засобу або сумація їх токсичності, обсяг якого визначається з урахуванням даних короткотермінових випробувань.

7. Якщо фіксована комбінація використовується протягом періоду, що перевищує тривалість уведення однієї або більше діючих речовин у режимі їх нарізного застосування, проводяться дослідження токсичності при повторному уведенні комбінації, обсяг яких визначається з урахуванням даних короткотермінових досліджень і спрямований на підтвердження доцільності такої модифікації.

8. Якщо фіксована комбінація розроблена з метою розширення спектра терапевтичної дії, обґрунтування її застосування в клінічній практиці визначається наявними результатами доклінічних досліджень на тваринах, включаючи дослідження фармакодинаміки, токсичності та фармакології безпеки.

9. При дослідженні фіксованих комбінацій, розроблених з метою збільшення фармакологічної ефективності та/або зниження побічної дії на основі фармакодинамічної або фармакокінетичної взаємодії діючих речовин, необхідно підтвердити наявність такої взаємодії для оцінки доцільності використання комбінації з терапевтичною метою.

10. Якщо фіксована комбінація задовольняє критерії добре відомого використання, тобто містить добре вивчені активні речовини, використання яких в режимі одночасного нарізного уведення добре досліджене з огляду на безпечність та ефективність, доклінічні дослідження не проводяться.

2. Доклінічні дослідження рослинних лікарських засобів (виготовлені з частин рослини – рослинний матеріал, водорості, макроскопічні гриби та їх комбінації)

1. При вивченні нових рослинних лікарських засобів, що не внесені до фармакопей або інших стандартів на основі назви рослини і частини рослини, використовуються як груба сировина і не мають достатнього підтвердження наявності досвіду використання в Україні та в інших країнах, проводять дослідження відповідно до вимог пункту 1 глави 1 цього розділу.

До лікарських засобів, отриманих з рослинної сировини, не належать матеріали генетично модифікованих рослин; продукти ферментації дріжджів, бактерій, мікроскопічних грибів; високоочищені діючі речовини, отримані з рослинної сировини. Фармакокінетичні дослідження мають бути спрямовані на вивчення біодоступності відомих активних компонентів. Лікарська взаємодія оцінюється, якщо передбачене одночасне застосування з іншими лікарськими засобами.

2. Доклінічні дослідження токсичності і фармакологічної ефективності не проводяться, якщо рослинні лікарські засоби повністю відповідають таким вимогам:

1) лікарський засіб відповідно до його складу та призначення передбачений для застосування без нагляду лікаря з метою діагностики, без приписання рецепта або без спостереження процесу лікування;

2) лікарський засіб застосовується у певних концентраціях та дозуванні;

3) лікарський засіб призначений для перорального, зовнішнього або інгаляційного застосування;

4) документально підтверджено, що лікарський засіб застосовувався у медичній практиці не менше 30 років у світі та не менше 10 років в Україні;

5) є достатня кількість даних щодо традиційного застосування лікарського засобу (безпека за звичайних умов застосування та доведена ефективність).

V. Проведення доклінічних досліджень лікарських засобів

1. Доклінічне дослідження розпочинається після оцінки етичних та морально-правових аспектів дослідження.

2. Ввезення на територію України незареєстрованого лікарського засобу для проведення його доклінічних досліджень здійснюється у порядку, визначеному законодавством України.

3. Заборонено проведення доклінічного дослідження лікарського засобу без затвердження протоколу доклінічного дослідження лікарського засобу.

4. Протокол доклінічного дослідження лікарського засобу підписується (затверджується) керівником дослідження із зазначенням дати і перевіряється в межах програми забезпечення якості щодо відповідності вимогам Належної лабораторної практики. Протокол доклінічного дослідження погоджується керівником дослідницької установи та Замовником.

5. Поправки до протоколу доклінічного дослідження за формою, наведеною у додатку 3 до цього Порядку, мають бути обґрунтовані, завірені підписом керівника дослідження із зазначенням дати і зберігатися з протоколом доклінічного дослідження.

6. Відхилення від протоколу доклінічного дослідження за формою, наведеною у додатку 4 до цього Порядку, мають бути своєчасно описані, обґрунтовані, затверджені і датовані керівником дослідження та/або головним дослідником (для багатоцентрових досліджень) та зберігатися разом з первинними даними.

7. Для короткотривалих досліджень використовується узагальнений протокол доклінічного дослідження.

8. Кожному дослідженню присвоюється кодовий номер. Цей кодовий номер наноситься на всі зразки, що стосуються цього дослідження. Тест-зразки, відібрані для проведення дослідження, маркуються для підтвердження їх походження. Така ідентифікація забезпечує можливість належного відстеження зразків і досліджень.

9. Усі дані, отримані в ході доклінічного дослідження, негайно та чітко реєструються виконавцем, що їх отримує, датуються і підписуються ним.

10. виправлення у первинних даних здійснюється таким чином, щоб не знищувати попередній запис. При цьому зазначаються причина виправлення, дата виправлення і ставиться підпис особи, що вносить таке виправлення.

12. У разі якщо первинні дані вносяться на електронний носій, визначається особа, яка безпосередньо відповідає за їх внесення. Необхідно забезпечити ідентифікацію особи, що вносить відповідну інформацію на електронний носій.

Комп'ютеризовані системи забезпечують можливість підтримання повного аудиторського відстеження з метою демонстрації всіх змін даних без знищення вихідних даних. Зазначається причина внесення змін.

13. Фактичні дані, отримані під час доклінічного дослідження для кожної експериментальної тварини за всіма дослідженими показниками, наводяться у додатках до звіту про доклінічне дослідження у вигляді таблиць.

14. виправлення / доповнення до звіту про доклінічне дослідження за формою, наведеною у додатку 5 до цього Порядку, надаються у вигляді поправок до нього, де зазначається причина внесення поправок та/або доповнень. Поправки до звіту доклінічного дослідження датуються та підписуються керівником дослідження.

15. Звіти головних дослідників або науковців, що були залучені до багатоцентрових досліджень, підписуються із зазначенням дати.

16. Звіт про доклінічне дослідження підписується керівником дослідження із зазначенням дати, який засвідчує повноту наданих даних і ступінь відповідності отриманих даних вимогам доклінічного дослідження, визначеним цим Порядком, та погоджений керівником дослідницької установи і Замовником. Підписаний та погоджений звіт про доклінічне дослідження надається Замовнику.

17. Усі матеріали доклінічного дослідження, в тому числі копія звіту про доклінічне дослідження, зберігаються не менше п'яти років в архіві дослідницької установи.

VI. Експертиза матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу

1. При проведенні експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів щодо можливості проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу оцінюється:

- 1) наукове обґрунтування програми досліджень;
- 2) достатність обсягу доклінічних досліджень тест-зразка залежно від того, до якої групи лікарських засобів він належить;
- 3) адекватність вибору експериментальних моделей;
- 4) придатність обраних тест-систем (вид, кількість, вік тощо) для отримання відповідних результатів;
- 5) правильність вибору референс-зразків;
- 6) об'єктивність інтерпретації отриманих результатів щодо ефективності та безпеки лікарського засобу;
- 7) відповідність використаних математичних та статистичних методів для забезпечення адекватної оцінки отриманих результатів;
- 8) дотримання біоетичних норм при плануванні та проведенні досліджень;
- 9) дотримання вимог Належної лабораторної практики при проведенні досліджень токсичності та безпеки лікарського засобу для здоров'я людини;
- 10) належне оформлення звіту.

2. У ході експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу здійснюється аудит доклінічних досліджень у разі, якщо:

- 1) інформація у наданих матеріалах доклінічних досліджень лікарського засобу викликає обґрунтований сумнів у її достовірності;
- 2) у матеріалах доклінічних досліджень, наданих у комплекті документів, необхідних для підготовки висновку щодо можливості проведення першого клінічного випробування лікарського засобу на людині, відсутнє документальне підтвердження, що вивчення токсичності та безпечності проводилось з дотриманням вимог Належної лабораторної практики.

3. Аудит доклінічного(их) дослідження(нь) проводиться відповідно до попередньо розроблених стандартних операційних процедур та здійснюється фахівцями, які ознайомлені з основними принципами розробки лікарських засобів, мають досвід з питань організації та проведення доклінічних досліджень і не брали участі в проведенні доклінічного дослідження, а також не залежать від спонсора та дослідників.

4. За необхідності до участі в проведенні аудиту доклінічного(них) дослідження(нь) можуть залучатися інші фахівці (відповідно до особливостей дослідження(нь) та мети аудиту доклінічного(их) дослідження(нь)).

5. Особи, що проводять аудит доклінічного(их) дослідження(нь), зберігають конфіденційність одержаної інформації відповідно до законодавства України та міжнародних вимог.

6. Аудит доклінічного(их) дослідження(нь) починається не раніше ніж через 10 календарних днів після надсилання керівнику дослідницької установи повідомлення про аудит доклінічного(их) дослідження(нь).

7. Під час проведення аудиту доклінічного дослідження лікарського засобу, перевірки підлягають:

- 1) протокол доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 2) поправки до протоколу доклінічного дослідження лікарського засобу;
- 3) стандартні операційні процедури, що застосовувалися при проведенні доклінічного дослідження лікарського засобу;

4) документи, що підтверджують досвід роботи та кваліфікацію осіб, що брали участь у проведенні доклінічного дослідження лікарського засобу: Curriculum vitae керівника дослідження та персоналу, звіти про проведені тренінги, посадові інструкції;

5) журнали, лабораторні зошити, файли, блокноти та роздруківки комп'ютерних даних з інформацією про вихідні (первинні) дані доклінічного дослідження, що перевіряється;

6) записи щодо устаткування та обладнання, що використовувалося у даному доклінічному дослідженні;

7) записи стосовно тест-зразків та референс-зразків, що використовувалися у даному доклінічному дослідженні: отримання, обробка, відбір, визначення ідентичності, чистота, склад, стабільність, зберігання;

8) записи стосовно використання та утримання тварин в даному доклінічному дослідженні лікарського засобу з моменту їхнього одержання дослідницькою установою до аутопсії;

9) дотримання вимог якості при проведенні доклінічного дослідження;

10) заключний звіт про доклінічне дослідження лікарського засобу.

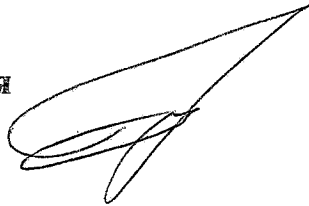
8. Результатом аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) є звіт та акт про проведений аудит, в яких дається оцінка щодо якості та повноти даних, отриманих дослідницькою установою, та визначається ступінь відповідності дослідницької установи вимогам Належної лабораторної практики.

9. При виявленні під час аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) незначних відхилень, які не можуть вплинути на результати доклінічного(их) дослідження(нь), дослідницька установа повинна їх усунути в зазначений у звіті термін.

10. Якщо у ході аудиту доклінічного(их) дослідження(нь) виявлені серйозні відхилення, здатні вплинути на результати доклінічного(их) дослідження(нь) (недотримання вимог Належної лабораторної практики, недостовірність отриманих даних), результати таких досліджень не визнаються.

11. За результатами проведеної експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів щодо можливості проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу надається позитивний висновок або мотивована відмова (негативний висновок).

**В.о. начальника
Фармацевтичного управління**



Олександр ГРІЩЕНКО

Додаток 1
до Порядку проведення доклінічних
досліджень лікарських засобів
(пункт 3 розділу V)

Структура
протоколу доклінічного дослідження лікарського засобу

Протокол доклінічного дослідження лікарського засобу повинен містити наведені нижче розділи:

I. Загальні відомості

1. Назва дослідження із зазначенням виду випробування, тест-зразка, тест-системи, шляху введення, номера/шифру протоколу доклінічного дослідження.

2. Мета та характер досліджень.

3. Назва тест-зразка (комерційна назва/шифр, міжнародна назва), фармакологічна дія, лікарська форма.

4. Назва референс-зразка, що має використовуватися (міжнародна назва), лікарська форма.

II. Інформація, що стосується Замовника та виконавця

1. Найменування юридичної особи/прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи Замовника, місцезнаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи Замовника.

2. Найменування та місцезнаходження виконавця та залучених до доклінічного дослідження дослідницьких установ (для багатоцентрових досліджень).

3. Прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) і місце роботи керівника дослідження.

4. Прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) і місце роботи головного дослідника(ів) із зазначенням виду досліджень, делегованих керівником дослідження головному досліднику(ам) в разі проведення багатоцентрових досліджень.

III. Датування

1. Дата затвердження протоколу доклінічного дослідження підписом керівника дослідження.
2. Дати узгодження протоколу доклінічного дослідження підписами керівника дослідницької установи та Замовника.
3. Заплановані дати початку та закінчення досліджень.

IV. Дизайн дослідження

1. Посилання на методичні рекомендації та методи, директиви і настанови ЄЕС щодо запланованих досліджень.
2. Обґрунтування вибору тест-систем.
3. Характеристика тест-систем із зазначенням виду, підвиду, породи, статі, вікового діапазону і маси тіла, кількості, джерела надходження, умов утримання, раціону, водопостачання, підстилки, процедур акліматизації та рандомізації.
4. Характеристика тест-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, дата одержання, фізико-хімічні параметри, термін придатності, умови зберігання, заходи безпеки при роботі та ін.).
5. Характеристика референс-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, термін придатності, умови зберігання та інше).
6. Спосіб введення тест-зразка і його обґрунтування.
7. Рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість введення/ нанесення та їх обґрунтування. Вичерпна інформація щодо процесу підготовки тест-зразка до введення. Якщо тест-зразок і референс-зразок вводяться в розчині/суспензії, надається детальна інформація про розчинник та однорідність, концентрацію і стабільність тест-речовини у цьому розчиннику.

8. Детальна інформація щодо плану експерименту, включаючи хронологічний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і обладнання, типу і періодичності аналізів, вимірювань, спостережень і обстежень, що повинні проводитись.

9. Детальна інформація щодо статистичних методів, що мають бути використані.

10. Перелік матеріалів доклінічного дослідження, що мають зберігатись у архіві дослідницької установи.

Додаток 2
до Порядку проведення доклінічних
досліджень лікарських засобів
(пункт 19 розділу II)

**Структура
звіту про доклінічне дослідження лікарського засобу**

Структура звіту про доклінічне дослідження є узагальненою, придатною для опису різних видів доклінічного дослідження: фармакологічних, токсикологічних, фармакокінетичних досліджень, де зібрані опис та аналіз отриманих даних, що супроводжуються таблицями і малюнками в основному тексті або після нього. У додатках до звіту про токсикологічні дослідження наводяться детальні дані щодо усіх вивчених показників для кожної тварини або тест-системи «*in vitro*», а також статистична інформація, формули проведених розрахунків тощо.

Заключний звіт повинен містити розділи:

I. Назва дослідження, тест-зразка та референс-зразка

1. Описова назва дослідження із зазначенням тест-зразка, виду дослідження, тест-системи, шляху введення.

2. Назва тест-зразка (комерційна назва/шифр, міжнародна непатентована назва, номер CAS(1)), фармакологічна дія, лікарська форма.

(1) CAS - реєстр активних субстанцій Американської спілки з хімії (American Chemical Society).

3. Назва референс-зразка за хімічною, торговою та міжнародною непатентованою назвою, фармакологічна дія, лікарська форма.

4. Місце зберігання заключного звіту.

II. Інформація щодо Замовника та дослідницької установи

1. Найменування юридичної особи/ прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи Замовника, місцезнаходження юридичної особи/місце проживання фізичної особи Замовника (ененеора).

2. Найменування та місцезнаходження залучених до вивчення дослідницьких установ та дослідницьких підрозділів.

3. Прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) і місце роботи керівника дослідження.

4. Прізвище і місце роботи головного(их) дослідника(ів) та назви доручених їм фаз(и) дослідження при проведенні багатоцентрових досліджень.

5. Прізвища і місце роботи науковців, звіти яких було включено до заключного звіту.

III. Дати початку та завершення експерименту.

IV. Посилання на інформацію щодо дотримання гуманного поводження з піддослідними тваринами у разі необхідності їх використання.

V. Висновки контролю служби забезпечення якості (для токсикологічних досліджень, вивчення фармакології безпечності та токсикокінетики) із зазначенням типів та дат проведення перевірок, включаючи перевірені фази дослідження, дати інформування керівництва установи, керівника дослідження та головного дослідника (у разі багатоцентрових досліджень) про результати перевірок. Висновки мають містити підтвердження того, що заключний звіт відображає первинні дані.

VI. Опис матеріалів та методів дослідження

1. Детальний опис процедур дослідження, всіх методів, матеріалів і обладнання, типу і періодичності проведених аналізів, вимірювань, спостережень і обстежень.

2. Обґрунтування вибору тест-систем і характеристика тест-систем із зазначенням виду, підвиду, породи, статі, вікового діапазону і маси тіла, кількості, джерела надходження, умов утримання, раціону, водопостачання, підстилки, процедур акліматизації та рандомізації.

3. Характеристика тест-зразка (назва лікарського засобу, міжнародна непатентована назва, назви кожної активної субстанції, в тому числі за номером CAS, лікарська форма, сила дії, фармакологічна дія, номер серії, дата одержання, фізико-хімічні параметри, термін придатності, умови зберігання, заходи безпеки при роботі та ін.).

4. Спосіб введення тест-зразка і його обґрунтування.

5. Рівні доз та/або концентрацій, частота і тривалість уведення/ нанесення. Вичерпна інформація щодо процесу підготовки тест-зразка для уведення. Якщо тест-зразок і референс-зразок вводяться в розчині/суспензії, надається детальна інформація про розчинник і однорідність, концентрацію та стабільність тест-речовини у цьому розчиннику.

6. Детальна інформація щодо використаних статистичних методів.

VII. Резюме (стислий опис дослідження з числовими даними для ілюстрації результатів).

VIII. Результати

1. Отримані відповідно до протоколу дані та результати досліджень лікарського засобу.

2. Наведення фактичних даних, включаючи обчислення і визначення статистичної значущості.

3. Оцінка та обговорення результатів.

4. Висновки.

IX. Додатки.

Додаток 3
до Порядку проведення доклінічних
досліджень лікарських засобів
(пункт 5 розділу V)

Поправка № _____
(порядковий номер поправки)

до плану (протоколу) доклінічного дослідження

_____ (номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження	
Дата підписання протоколу дослідження	
Пункт протоколу дослідження, якого стосується поправка	
Обґрунтування	
Зміст поправки	
Керівник дослідження (прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності))	
Дата	
Найменування юридичної особи/ прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи	
Замовника	
Дата	

Додаток 4
до Порядку проведення доклінічних
досліджень лікарських засобів
(пункт 6 розділу V)

Відхилення № _____
(порядковий номер поправки)

від протоколу доклінічного дослідження

_____ (номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження	
Дата підписання протоколу дослідження	
Пункт протоколу дослідження, якого стосується відхилення	
Причина відхилення	
Зміст відхилення	
Керівник дослідження (прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності))	
Дата	
Найменування юридичної особи/ прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи Замовника	
Дата	

Додаток 5
до Порядку проведення доклінічних
досліджень лікарських засобів
(пункт 14 розділу V)

Виправлення/Доповнення № _____
(порядковий номер поправки)

до звіту про доклінічне дослідження

_____ (номер/шифр, назва дослідження)

Кодований номер дослідження	
Дата підписання звіту	
Пункт звіту, якого стосується виправлення/доповнення	
Обґрунтування внесення виправлення/доповнення	
Зміст виправлення/доповнення	
Керівник дослідження (прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності))	
Дата	
Найменування юридичної особи/ прізвище, власне ім'я, по батькові (за наявності) фізичної особи Замовника	
Дата	

ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА

до проєкту наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів»

1. Мета

Проєкт наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів» (далі – проєкт акта) розроблено з метою врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів, а також з метою приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до законодавства України та вимог Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики (GLP), Директиви 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про гармонізацію законів, нормативних та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування для випробувань хімічних речовин.

2. Обґрунтування необхідності прийняття акта

Проєкт акта розроблено відповідно до частини третьої статті 9 Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ «Про лікарські засоби» (далі – Закон).

Зокрема, згідно із частиною третьою статті 9 Закону доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

Водночас, із прийняттям Закону виникла необхідність у перегляді актів Міністерства охорони здоров'я України та приведення їх у відповідність до цього Закону. Так, згідно Закону передбачено створення нового органу державного контролю, що реалізує державну політику у сфері створення, допуску на ринок, контролю якості, безпеки та ефективності лікарських засобів.

Необхідність прийняття запропонованого проєкту акта обумовлюється також переглядом вимог до проведення доклінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів з метою підвищення рівня якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Таким чином, проєкт акта розроблено з метою приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до Закону, врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема проведення аудиту доклінічних досліджень з урахуванням вимог статей 2 та 3 Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики (GLP), в яких

передбачено, що держави-члени призначають органи, відповідальні за аудит досліджень, проведених лабораторіями (дослідницькими установами) для оцінки відповідності GLP.

З метою європейської інтеграції українського законодавства до Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку Належної лабораторної практики (GLP) є необхідність передбачити можливість проведення інспектування дослідницької установи для оцінки відповідності її процедур і методів принципам Належної лабораторної практики, про що зазначено у частині другій статті 3 Директиви 2004/9/ЄС.

3. Основні положення проєкту акта

Проєктом акта пропонується затвердити Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, та визнати таким, що втратив чинність, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

4. Правові аспекти

У цій сфері суспільних відносин діють такі нормативно-правові акти:

Конституція України;

Закон України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ «Про лікарські засоби»;

Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я»;

Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження».

5. Фінансово-економічне обґрунтування

Реалізація проєкту акта не потребує фінансування з державного та/або місцевих бюджетів.

6. Позиція заінтересованих сторін

Проєкт акта не стосується питань функціонування місцевого самоврядування, прав та інтересів територіальних громад, місцевого та регіонального розвитку, соціально-трудової сфери, прав осіб з інвалідністю, функціонування і застосування української мови як державної, тому не потребує погодження з уповноваженими представниками всеукраїнських асоціацій органів місцевого самоврядування, відповідних органів місцевого самоврядування, уповноважених представників всеукраїнських профспілок, їх об'єднань та всеукраїнських об'єднань організацій роботодавців, Урядовим уповноваженим з прав осіб з інвалідністю всеукраїнських громадських організацій осіб з інвалідністю, їх спілок, Уповноваженого із захисту державної мови.

Проект акта потребує проведення публічних консультацій шляхом розміщення проекту акта на офіційному вебсайті Міністерства охорони здоров'я України.

Проект акта потребує погодження з Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини, Національною академією медичних наук України, Державною службою України з питань безпечності харчових продуктів та захисту споживачів та Державною регуляторною службою України.

Проект акта потребує здійснення державної реєстрації у Міністерстві юстиції України.

7. Оцінка відповідності

Проект акта містить опосередковані положення, що стосуються зобов'язань України у сфері європейської інтеграції.

Проект акта не містить положення, що стосуються прав та свобод, гарантованих Конвенцією про захист прав людини і основоположних свобод; впливають на забезпечення рівних прав та можливостей жінок і чоловіків ризику вчинення корупційних правопорушень та правопорушень, пов'язаних з корупцією; створюють підстав для дискримінації.

Проект акта не стосується питань інформатизації, електронного урядування, формування і використання національних електронних інформаційних ресурсів, розвитку інформаційного суспільства, електронної демократії, надання адміністративних послуг або цифрового розвитку, тому не потребує проведення цифрової експертизи та отримання висновку Міністерства цифрової трансформації України.

Громадська антикорупційна, громадська антидискримінаційна та громадська гендерно-правова експертизи не проводилися.

8. Прогноз результатів

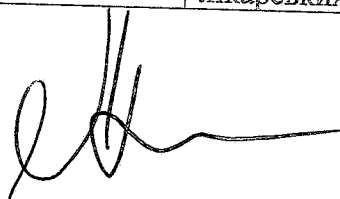
Прийняття цього проекту акта забезпечить доступ пацієнтів до найбільш якісних, ефективних та безпечних лікарських засобів, а також приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до чинного законодавства.

Реалізація проекту акта не матиме впливу на ринкове середовище, забезпечення захисту прав та інтересів суб'єктів господарювання, громадян і держави; розвиток регіонів, підвищення чи зниження спроможності територіальних громад; ринок праці, рівень зайнятості населення; громадське здоров'я, покращення чи погіршення стану здоров'я населення або його окремих груп; екологію та навколишнє природне середовище, обсяг природних ресурсів, рівень забруднення атмосферного повітря, води, земель, зокрема забруднення утвореними відходами, інші суспільні відносини.

Вплив на інтереси заінтересованих сторін:

Заінтересована сторона	Вплив реалізації акта на заінтересовану сторону	Пояснення очікуваного впливу
Пацієнти (громадяни)	Позитивний	Можливість використання якісних, безпечних та ефективних лікарських засобів, які пройшли відповідні дослідження з дотриманням норм чинного законодавства.
Суб'єкт господарювання	Позитивний	Врегулювання питань доклінічних досліджень лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів.

Міністр охорони
здоров'я України

 Віктор ЛЯШКО

_____ 20__ р.

АНАЛІЗ РЕГУЛЯТОРНОГО ВПЛИВУ
до проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про
затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських
засобів»

I. Визначення проблеми

Проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів» (далі – проект акта) розроблено з метою врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів, а також з метою приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до законодавства України та вимог Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики (GLP), Директиви 2004/10/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про гармонізацію законів, нормативних та адміністративних положень, що стосуються застосування принципів належної лабораторної практики та перевірки їх застосування для випробувань хімічних речовин.

Проект акта розроблено відповідно до частини третьої статті 9 Закону України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ «Про лікарські засоби» (далі – Закон).

Зокрема, згідно із частиною третьою статті 9 Закону доклінічні дослідження лікарських засобів проводяться з дотриманням принципів біоетики та гуманного поводження з лабораторними тваринами у порядку, встановленому центральним органом виконавчої влади, що забезпечує формування та реалізує державну політику у сфері охорони здоров'я.

Водночас, із прийняттям Закону виникла необхідність у перегляді актів Міністерства охорони здоров'я України та приведення їх у відповідність до цього Закону. Так, згідно Закону передбачено створення нового органу державного контролю, що реалізує державну політику у сфері створення, допуску на ринок, контролю якості, безпеки та ефективності лікарських засобів.

Необхідність прийняття запропонованого проекту акта обумовлюється також переглядом вимог до проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів, з метою підвищення рівня якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

Таким чином, проект акта розроблено з метою приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до Закону, врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень з урахуванням вимог статей 2 та 3 Директиви 2004/9/ЄС Європейського Парламенту та Ради від 11 лютого 2004 року про інспекцію та перевірку належної лабораторної практики (GLP), в яких передбачено, що.

держави-члени призначають органи, відповідальні за аудит досліджень, проведених лабораторіями (дослідницькими установами) для оцінки відповідності GLP.

Проектом акта пропонується затвердити Порядок проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, яким визначено основні вимоги до проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, в тому числі експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів, і який поширюється на активні фармацевтичні інгредієнти (лікарські речовини, діючі речовини, активні субстанції), допоміжні речовини, готові лікарські засоби, у тому числі рослинні лікарські засоби, імунологічні лікарські засоби та радіофармацевтичні лікарські засоби.

Проектом акта передбачено, що у ході експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарського засобу здійснюється аудит доклінічних досліджень у разі, якщо:

1) інформація у наданих матеріалах доклінічних досліджень лікарського засобу викликає обґрунтований сумнів у її достовірності;

2) у матеріалах доклінічних досліджень, наданих у комплекті документів, необхідних для підготовки висновку щодо можливості проведення першого клінічного випробування лікарського засобу на людині, відсутнє документальне підтвердження, що вивчення токсичності та безпечності проводилось з дотриманням вимог Належної лабораторної практики.

Це є важливим аспектом проведення доклінічного дослідження лікарських засобів, щоб переконатися, що дані отримані дослідницькими установами за результатами доклінічного дослідження відповідають принципам GLP.

Також проектом акта визнається таким, що втратив чинність, наказ Міністерства охорони здоров'я України від 14 грудня 2009 року № 944 «Про затвердження Порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів та експертизи матеріалів доклінічного вивчення лікарських засобів», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 19 січня 2010 року за № 53/17348.

Основні групи (підгрупи), на які проблема справляє вплив:

Групи (підгрупи)	Так	Ні
Громадяни	+	
Держава	+	
Суб'єкти господарювання	+	
Суб'єкти малого підприємництва*	+	

*Питому вагу суб'єктів малого підприємництва вказати неможливо, оскільки проблема однаково впливає на всіх суб'єктів господарювання незалежно від рівня доходу.

Наразі, проблема, яку пропонується врегулювати з прийняттям акта, не може бути розв'язана за допомогою чинних регуляторних актів або за допомогою ринкових механізмів, оскільки потребує затвердження оновленого Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів з урахуванням вимог Закону, а також нормативної бази Європейського Союзу.

II. Цілі державного регулювання

Завдяки прийняттю проекту акта будуть досягнуті такі цілі:

- а) приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до вимог Закону;
- б) врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів;
- в) підвищення рівня якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.

III. Визначення та оцінка альтернативних способів досягнення цілей

1. Визначення альтернативних способів

Під час підготовки проекту акта було опрацьовано два альтернативні способи досягнення вищезазначених цілей:

Вид альтернативи	Опис альтернативи
Альтернатива 1	Прийняття проекту акта дозволить привести акти Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до вимог Закону, врегулювати питання проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів, а також підвищити рівень якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.
Альтернатива 2	Залишити наявну ситуацію без змін. Це не призведе до досягнення поставлених цілей, а також залишить неузгодженим законодавство України.

2. Оцінка вибраних альтернативних способів досягнення цілей

Оцінка впливу на сферу інтересів держави

Вид альтернативи	Вигоди	Витрати
Альтернатива 1	<p>1) приведення актів Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до вимог Закону та законодавства Європейського Союзу;</p> <p>2) врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів.</p>	Витрати з бюджету відсутні.
Альтернатива 2	Без змін	Це не призведе до досягнення поставлених цілей, а також залишить неузгодженим законодавство України.

Оцінка впливу на сферу інтересів громадян

Вид альтернативи	Вигоди	Витрати
Альтернатива 1	Прийняття проєкту акта сприятиме підвищенню рівня якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.	Відсутні
Альтернатива 2	Без змін	Додаткові витрати в порівнянні з чинною ситуацією не очікуються

Оцінка впливу на сферу інтересів суб'єктів господарювання

Показник	Великі	Середні	Малі	Мікро	Разом
----------	--------	---------	------	-------	-------

Кількість суб'єктів господарювання, що підпадають під дію регулювання, одиниць	10	20	5	0	35
Питома вага групи у загальній кількості, відсотків	29%	58%	13%	X	100%

**Примітка: Наведена у цьому АРВ кількість суб'єктів господарювання одержана, з метою проведення умовних розрахунків, за даними відомостей Державного реєстру лікарських засобів України (<http://www.drlz.com.ua/>).*

Вид альтернативи	Вигоди	Витрати
Альтернатива 1	<p>1) узгодження активів Міністерства охорони здоров'я України із вимогами Закону та законодавства Європейського Союзу;</p> <p>2) врегулювання питань проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів.</p>	<p>Витрати для усіх суб'єктів господарювання пов'язані лише з ознайомленням з вимогами нормативно-правового акта та становлять 1 годину робочого часу, з урахуванням розрахунку мінімальної заробітної плати в Україні з 01.04.2024, що становить 48 гривень у погодинному розмірі згідно Закону України «Про Державний бюджет України на 2024 рік».</p>
Альтернатива 2	Без змін	Витрати відсутні. Залишиться неузгодженим законодавство України.

IV. Вибір найбільш оптимального альтернативного способу досягнення цілей

За результатами опрацювання альтернативних способів досягнення цілей державного регулювання здійснено вибір оптимального альтернативного способу з урахуванням системи бальної оцінки ступеня досягнення визначених цілей. Вартість балів визначається за чотирибальною системою оцінки ступеня досягнення визначених цілей, де:

4 - цілі прийняття регуляторного акта, які можуть бути досягнуті повною мірою (проблема більше існувати не буде);

3 - цілі прийняття регуляторного акта, які можуть бути досягнуті майже повною мірою (усі важливі аспекти проблеми існувати не будуть);

2 - цілі прийняття регуляторного акта, які можуть бути досягнуті частково (проблема значно зменшиться, деякі важливі та критичні аспекти проблеми залишаться невирішеними);

1 - цілі прийняття регуляторного акта, які не можуть бути досягнуті (проблема продовжує існувати).

Рейтинг результативності (досягнення цілей під час вирішення проблеми)	Бал результативності (за чотирибальною системою оцінки)	Коментарі щодо присвоєння відповідного бала
Альтернатива 1	4	<p>Прийняття проекту акта дозволить:</p> <p>1) привести акти Міністерства охорони здоров'я України у відповідність до вимог Закону та законодавства Європейського Союзу;</p> <p>2) врегулювати питання проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів;</p>

		3) підвищити рівень якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.
Альтернатива 2	1	Залишиться неузгодженим законодавство України.

Рейтинг результативності	Вигоди (підсумок)	Витрати (підсумок)	Обґрунтування відповідного місця альтернативи у рейтингу
Альтернатива 1	Прийняття проекту акта дозволить привести вимоги до законодавства Європейського Союзу; врегулювати питання проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів; підвищити рівень якості, ефективності та безпеки лікарських засобів.	Прямі витрати суб'єктів господарювання передбачені	Для вирішення проблеми найбільш невиправданою та доцільною є Альтернатива 1, адже вона призведе до повного вирішення проблем, визначених розділом I Аналізу регуляторного впливу
Альтернатива 2	Вигоди відсутні	Витрати відсутні	Альтернатива 2 не сприятиме вирішенню проблеми, тому вибір даної альтернативи не є

		доцільним.
Рейтинг	Аргументи щодо переваги обраної альтернативи / причини відмови від альтернативи	Оцінка ризику зовнішніх чинників на дію запропонованого регуляторного акта
Альтернатива 1	Прийняття проекту акту забезпечить досягнення поставлених цілей.	Ризики не передбачаються.
Альтернатива 2	Залишиться неузгодженим законодавство України.	Цілі прийняття регуляторного акта не будуть досягнуті (проблема продовжуватиме існувати).

V. Механізми та заходи, які забезпечать розв'язання визначеної проблеми

Зазначена ціль досягається шляхом прийняття проекту акта.

Проект акта дозволить врегулювати питання проведення доклінічних досліджень лікарських засобів, зокрема експертизи матеріалів доклінічних досліджень лікарських засобів та аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів з урахуванням законодавства України та Європейського законодавства.

Заходи, що пропонуються для розв'язання проблеми:

- 1) розмістити проект наказу на офіційному вебсайті Міністерства охорони здоров'я України;
- 2) погодити проект акта із Уповноваженим Верховної Ради України з прав людини та Державною регуляторною службою України;
- 3) направити проект акта до Міністерства юстиції України з метою його державної реєстрації.

Дії державних органів виконавчої влади:

дотримання вимог, передбаченого проектом акта, під час здійснення своїх повноважень.

Дії суб'єктів господарювання:

Ознайомлення із оновленим Порядком проведення доклінічних досліджень лікарських засобів та дотримання їх вимог під час своєї діяльності.

VI. Оцінка виконання вимог регуляторного акта залежно від ресурсів, якими розпоряджаються органи виконавчої влади чи органи місцевого самоврядування, фізичні та юридичні особи, які повинні проваджувати або виконувати ці вимоги

Виконання вимог регуляторного акту здійснюватиметься в межах існуючих кошторисних витрат на утримання відповідних органів державної влади.

Витрати на виконання вимог регуляторного акта з боку органів виконавчої влади або органів місцевого самоврядування відсутні.

Реалізація регуляторного акта не потребуватиме додаткових бюджетних витрат і ресурсів на адміністрування державними органами та не потребує додаткових витрат суб'єктів господарювання, пов'язаних з виконанням вимог регуляторного акта.

Прийняття проекту акта не призведе до неочікуваних результатів і не потребує додаткових витрат з державного бюджету. Можлива шкода у разі очікуваних наслідків дії акта не прогнозується.

Витрати на одного суб'єкта господарювання великого і середнього підприємництва, які виникають внаслідок дії регуляторного акта, наведені відповідно до додатка 2 до Методики проведення аналізу впливу регуляторного акта, додаються.

Витрати у органів виконавчої влади не передбачаються, а тому розрахунок витрат згідно з додатком 3 до Методики проведення аналізу впливу регуляторного акта не розроблявся.

Тест малого підприємництва (М-Тест) наведений відповідно до додатка 4 до Методики проведення аналізу впливу регуляторного акта, додається.

VII. Обґрунтування запропонованого строку дії регуляторного акта

Пропонується встановити необмежений строк дії регуляторного акта, що співвідноситься з цілями його прийняття. Зміни до регуляторного акта вносяться в разі потреби та у разі внесення змін до чинного законодавства.

Термін набрання чинності регулятором актом – одночасно із введенням в дію Закону.

VIII. Визначення показників результативності дії регуляторного акта

1. Розмір надходжень до державного та місцевого бюджетів і державного цільових фондів, пов'язаних із дією акта – реалізація акта не передбачає додаткових надходжень та втрат до державного та місцевих бюджетів.

2. Кількість суб'єктів, на яких поширюється дія акта – 35 суб'єктів господарювання.

3. Розмір коштів, що витрачатимуться суб'єктами господарювання та/або фізичними особами, пов'язаний з виконанням вимог акта – 48 гривень.

4. Кількість часу, що витрачатиметься суб'єктами господарювання та/або фізичними особами, пов'язаний з виконанням вимог акта – 1 година.

5. Рівень поінформованості суб'єктів господарювання та (або) фізичних осіб із основними положеннями проекту регуляторного акта – високий, оскільки він буде опублікований на офіційному вебсайті МОЗ.

Для визначення результативності регуляторного акта пропонується

встановити такий статистичний показник:

Кількість звітів про доклінічне дослідження, висновків про можливість проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу, звітів та актів про проведення аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів.

IX. Визначення заходів, за допомогою яких здійснюватиметься відстеження результативності дії регуляторного акта

Заходи щодо відстеження результативності проекту акту базуються на Методиці відстеження результативності регуляторного акта, затвердженій постановою Кабінету Міністрів України від 11.03.2004 № 308 «Про затвердження методик проведення аналізу впливу та відстеження результативності регуляторного акта».

Базове відстеження результативності проекту акта буде здійснено після набрання ним чинності шляхом аналізу статистичних даних.

Повторне відстеження результативності регуляторного акта здійснюється через два роки з дня набрання чинності цим актом або більшістю його положень.

Періодичне відстеження здійснюватиметься раз на три роки, починаючи з дня виконання заходів з повторного відстеження результативності проекту акта.

Метод проведення відстеження результативності – статистичний.

Відстеження результативності проекту акту буде проводитись шляхом аналізу даних щодо кількості звітів про доклінічне дослідження, висновків про можливість проведення клінічного дослідження (випробування) лікарського засобу, звітів та актів про проведення аудиту доклінічних досліджень лікарських засобів.

Цільові групи, які будуть залучатись до проведення дослідження, — орган державного контролю, суб'єкти господарювання.

Міністр охорони
здоров'я України


Віктор ЛЯШКО

« ____ » _____ 2024 р.

Додаток 1
до Аналізу регуляторного впливу

ВИТРАТИ

на одного суб'єкта господарювання великого і середнього підприємництва, які виникають внаслідок дії регуляторного акта

Порядковий номер	Витрати	За перший рік	За п'ять років
1.	Витрати на придбання основних фондів, обладнання та приладів, сервісне обслуговування, навчання/підвищення кваліфікації персоналу, тощо	Не передбачається	Не передбачається
2.	Податки та збори (зміна розміру податків/зборів, виникнення необхідності у сплаті податків/зборів)	не змінює розмірів податків, зборів та обов'язкових платежів	не змінює розмірів податків, зборів та обов'язкових платежів
3.	Витрати, пов'язані із веденням обліку, підготовкою та поданням звітності державним органам	не встановлює додаткових форм звітності	не встановлює додаткових форм звітності
4.	Витрати, пов'язані з адмініструванням заходів державного нагляду (контролю) (перевірок, штрафних санкцій, виконання рішень/приписів, тощо)	витрати відсутні, оскільки проєкт не має наслідком проведення додаткових заходів контролю	витрати відсутні, оскільки проєкт не має наслідком проведення додаткових заходів контролю
5.	Витрати на отримання адміністративних послуг (дозволів, ліцензій, сертифікатів, атестатів, погоджень, висновків, проведення	Без додаткових витрат	Без додаткових витрат

	незалежних/обов'язкових експертиз, сертифікації, атестації тощо) та інших послуг (проведення наукових, інших експертиз, страхування, тощо)		
6.	Витрати на оборотні активи (матеріали, канцелярські товари тощо)	Без додаткових витрат	Без додаткових витрат
7.	Витрати, пов'язані із наймом додаткового персоналу, гривень	Не передбачено	Не передбачено
8.	Інше (уточнити), гривень	<p>Передбачаються витрати на ознайомлення з нормативно-правовим актом, що за оціночними консультаціями становить 1 година робочого часу. З урахуванням мінімальної заробітної плати (згідно Закону України «Про Державний бюджет України на 2024 рік»¹, 1 година = 48 гривень) витрати становлять: 48 гривень.</p>	Передбачається, що ознайомлення з нормативно-правовим актом буде відбуватися у першому році.
9.	РАЗОМ (сума рядків: 1 + 2 + 3 + 4 + 5 + 6 + 7 + 8)	48 гривень	Не передбачається
10.	Кількість суб'єктів господарювання великого та середнього	суб'єкти середнього підприємництва	-

	підприємництва, на яких буде поширено регулювання, одиниць	- 20, суб'єкти великого підприємництва - 10	
11.	Сумарні витрати суб'єктів господарювання великого та середнього підприємства, на виконання регулювання (вартість регулювання) (рядок 9 x рядок 10)	48 x 30 = 1440 гривень	Не передбачено

¹ Закон України «Про Державний бюджет України на 2024 рік» (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3460-20#Text>)

Розрахунок відповідних витрат на одного суб'єкта господарювання

Вид витрат	У перший рік	Періодичні (за рік)	Витрати за п'ять років
Витрати на придбання основних фондів, обладнання та приладів, сервісне обслуговування, навчання чи підвищення кваліфікації персоналу тощо	Без додаткових витрат	Без додаткових витрат	Без додаткових витрат

Вид витрат	Витрати на сплату податків та зборів (змінених або нововведених) (за рік)	Витрати за п'ять років
Податки та збори (зміна розміру податків/зборів, виникнення необхідності у сплаті податків/зборів)	не змінює розмірів податків, зборів та обов'язкових платежів	не передбачені

Вид витрат	Витрати на ведення обліку, підготовку та подання звітності (за рік)	Витрати на оплату штрафних санкцій (за рік)	Разом за рік	Витрати за п'ять років
Витрати, пов'язані із веденням обліку, підготовкою та поданням звітності державним органам (витрати часу персоналу)	не встановлює додаткових форм звітності	не вимагає проведення додаткових заходів контролю	не передбачені	не передбачені

Вид витрат	Витрати на адміністрування заходів державного нагляду (контролю) (за рік)	Витрати на оплату штрафних санкцій та усунення виявлених порушень (за рік)	Разом за рік	Витрати за п'ять років
Витрати, пов'язані з адмініструванням заходів державного нагляду (контролю) (перевірок, штрафних санкцій, виконання рішень/ приписів тощо)	не вимагає проведення додаткових заходів контролю	не передбачені	не передбачені	не передбачені

Вид витрат	Витрати на проходження	Витрати	Разом за рік (стартовий)	Витрати за п'ять років
------------	------------------------	---------	--------------------------	------------------------

	відповідних процедур (витрати часу, витрати на експертизи, тощо)	безпосередньо на дозволи, ліцензії, сертифікати, страхові поліси (за рік - стартовий)		
Витрати на отримання адміністративних послуг (дозволів, ліцензій, сертифікатів, атестатів, погоджень, висновків, проведення незалежних / обов'язкових експертиз, сертифікації, атестації тощо) та інших послуг (проведення наукових, інших експертиз, страхування тощо)	Додаткові витрати не передбачені	Додаткові витрати не передбачені	Додаткові витрати не передбачені	Додаткові витрати не передбачені
Вид витрат	За рік (стартовий)	Періодичні (за наступний рік)	Витрати за п'ять років	
Витрати на оборотні активи (матеріали, канцелярські товари тощо)	Додаткові витрати не передбачені	Додаткові витрати не передбачені	Додаткові витрати не передбачені	

Вид витрат	Витрати на оплату праці додатково найманого персоналу (за рік)	Витрати за п'ять років
------------	--	------------------------

Витрати, пов'язані із наймом додаткового персоналу	Не передбачені, не потребує додаткового персоналу	Не передбачені, не потребує додаткового персоналу
--	---	---

Сумарні витрати за альтернативами	Сума витрат, гривень
Альтернатива 1	За перший рік: Сума витрати на ознайомлення з нормативно-правовим актом суб'єктів господарювання великого та середнього підприємництва становить: 1440 гривень За п'ять років: Додаткові витрати відсутні
Альтернатива 2	За перший рік: Додаткові витрати відсутні За п'ять років: Додаткові витрати відсутні

** Примітка: Наведені у цьому розділі витрати суб'єктів господарювання за перший є умовними розрахунками та 5 наступних років.*

ТЕСТ
малого підприємництва (М-Тест)

1. Консультації з представниками мікро - та малого підприємництва щодо оцінки впливу регулювання.

Консультації щодо визначення впливу запропонованого регулювання для суб'єктів малого підприємництва та визначення переліку процедур, виконання яких необхідно для здійснення регулювання, розробником проведено.

Порядковий номер	Вид консультацій	Кількість учасників консультацій	Основні результати консультацій
1.	Телефонні консультації із суб'єктами малого підприємництва.	2	Регулювання сприймається. Отримано інформацію щодо переліку процедур, які необхідно виконати суб'єкту підприємництва у зв'язку із запровадженням нових вимог регулювання: ознайомитися з новими вимогами регулювання – 1 година

2. Вимірювання впливу регулювання на суб'єктів малого підприємництва: кількість суб'єктів малого підприємництва, на яких

поширюється регулювання: 5 (одиниць); питома вага суб'єктів малого підприємництва у загальній кількості суб'єктів господарювання, на яких проблема справляє вплив 13 (відсотків) (відповідно до таблиці «Оцінка впливу на сферу інтересів суб'єктів господарювання» додатка 1 до Методики проведення аналізу впливу регуляторного акта).

3. Розрахунок витрат суб'єкта малого підприємництва на виконання вимог регулювання.

За інформацією, що знаходиться у розпорядженні Державного експертного центру МОЗ України, кількість суб'єктів господарювання станом на 2024 рік.

Розрахунок вартості 1 людино-години: для розрахунку використовується мінімальна заробітна плата, що з 01.04.2024 становить 8000 грн. та у погодинному розмірі 48 грн. згідно Закону України «Про Державний бюджет України на 2024 рік». Джерело отримання інформації: Офіційний вебсайт Верховної Ради України (<https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3460-20#Text>).

Первинна інформація про вимоги регулювання може бути отримана за результатами пошуку проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів» на вебсайті Міністерства охорони здоров'я України (www.moz.gov.ua).

Інформація про кількість часу, який витрачається суб'єктами на отримання зазначеної інформації є оціночною, та отримана за результатами проведених консультацій (наведено у таблиці розділу 1).

Розрахунок витрат суб'єктів малого підприємництва на виконання вимог регулювання

з/п	Найменування оцінки	У перший рік (стартовий рік впровадження регулювання)	Періодичні (за наступний рік)	Витрати за п'ять років
Оцінка «прямих» витрат суб'єктів малого підприємництва на виконання регулювання				
1.	Придбання необхідного	--	--	--

	обладнання (пристроїв, машин, механізмів)			
2.	Процедури повірки та/або постановки на відповідний облік у визначеному органі державної влади чи місцевого самоврядування	--	--	--
3.	Процедури експлуатації обладнання (експлуатаційні витрати - витратні матеріали)	--	--	--
4.	Процедури обслуговування обладнання (технічне обслуговування)	--	--	--
5.	Інші процедури:	--	--	--
6.	Разом, гривень <i>Формула:</i> (сума рядків 1 + 2 + 3 + 4 + 5)	0.00	0.00	0.00
7.	Кількість суб'єктів господарювання, що повинні виконати	30	--	--

	вимоги регулювання, одиниць.			
8.	Сумарно, гривень Формула: <i>відповідний стовпчик "разом" X кількість суб'єктів малого підприємництва, що повинні виконати вимоги регулювання (рядок 6 X рядок 7)</i>	0.00	0.00	0.00
Оцінка вартості адміністративних процедур суб'єктів малого підприємництва щодо виконання регулювання				
9.	Процедури отримання первинної інформації про вимоги регулювання Формула: <i>витрати часу на отримання інформації про регулювання X вартість часу суб'єкта малого</i>	1 година. (час, який витрачається суб'єктом господарювання на пошук нормативно- правового акта в	0,00 (суб'єкт повинен виконувати вимоги регулювання лише в перший рік)	0,00 (суб'єкт повинен виконувати вимоги регулювання лише в перший рік)

	<i>підприємництва (заробітна плата) X оціночна кількість форм</i>	мережі Інтернет та ознайомлення з ним; за результатами консультацій) X 48 грн. = 48 грн.		
10.	Процедури організації виконання вимог регулювання	0,00	0,00	0,00
11.	Процедури офіційного звітування.	0,00	0,00	0,00
12.	Процедури щодо забезпечення процесу перевірок	0,00	0,00	0,00
13.	Інші процедури:	0.00	0.00	0.00
14.	Разом, гривень	48 грн.	0.00	0,00
15.	Кількість суб'єктів малого підприємництва, що повинні виконати вимоги регулювання, одиниць.	5	0.00	
16.	Сумарно, гривень	240 грн.	0.00	0.00

Бюджетні витрати на адміністрування регулювання суб'єктів малого підприємництва

Розрахунок бюджетних витрат на адміністрування регулювання для відповідного органу державної влади чи органу місцевого самоврядування, що залучений до процесу регулювання не здійснювався, оскільки додаткових витрат не передбачається.

Процедура регулювання суб'єктів малого підприємництва (розрахунок на одного типового суб'єкта господарювання малого підприємництва - за потреби окремо для суб'єктів малого та мікропідприємств)	Планові витрати часу на процедури	Вартість часу співробітника органу державної влади відповідної категорії (заробітна плата)	Оцінка кількості процедур за рік, що припадають на одного суб'єкта	Оцінка кількості суб'єктів, що підпадають під дію процедури регулювання	Витрати на адміністрування регулювання* (за рік), гривень
1. Облік суб'єкта господарювання, що перебуває у сфері регулювання	--	--	--	--	--
2. Поточний контроль за	--	--	--	--	--

суб'єктом господарювання, що перебуває у сфері регулювання, у тому числі:					
камеральні	--	--	--	--	--
виїзні	--	--	--	--	--
3. Підготовка, затвердження та опрацювання одного окремого акта про порушення вимог регулювання	---	--	--	--	--
4. Реалізація одного окремого рішення щодо порушення вимог регулювання	---	--	--	--	--
5. Оскарження одного окремого рішення суб'єктами господарювання	--	--	--	--	--
6. Підготовка звітності за	--	--	--	--	--

результатами регулювання					
7. Інші адміністративні процедури (уточнити):	--	--	--	--	--
Разом за рік	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Сумарно за п'ять років	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

* Вартість витрат, пов'язаних з адмініструванням процесу регулювання державними органами, визначається шляхом множення фактичних витрат часу персоналу на заробітну плату спеціаліста відповідної кваліфікації та на кількість суб'єктів, що підпадають під дію процедури регулювання, та на кількість процедур за рік.

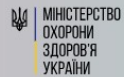
Державне регулювання не передбачає утворення нового державного органу (або нового структурного підрозділу діючого органу).

Порядковий номер	Назва державного органу	Витрати на адміністрування регулювання за рік, гривень	Сумарні витрати на адміністрування регулювання за п'ять років, гривень
--	--	--	--
Сумарно бюджетні витрати на адміністрування регулювання суб'єктів малого підприємництва	--	--	--

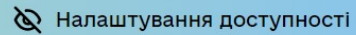
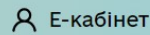
4. Розрахунок сумарних витрат суб'єктів малого підприємництва, що виникають на виконання вимог регулювання

Порядковий номер	Показник	Перший рік регулювання (стартовий)	За п'ять років
1	Оцінка "прямих" витрат суб'єктів малого підприємництва на виконання регулювання	0,00	0,00
2	Оцінка вартості адміністративних процедур для суб'єктів малого підприємництва щодо виконання регулювання та звітування	240 грн	0,00 (суб'єкт повинен виконувати вимоги регулювання лише в перший рік)
3	Сумарні витрати малого підприємництва на виконання запланованого регулювання	240 грн	0,00
4	Бюджетні витрати на адміністрування регулювання суб'єктів малого підприємництва	0,00	0,00
5	Сумарні витрати на виконання запланованого регулювання	240 грн	0,00

5. Розроблення корегуючих (пом'якшувальних) заходів для малого підприємництва щодо запропонованого регулювання не передбачається.



Контакт-центр МОЗ
0 800 60 20 19



[Про міністерство](#) [Воєнний стан](#) [Громадянам](#) [Медичним працівникам](#) [Освіта](#) [Пресцентр](#) [Документи](#) [Е-здоров'я](#) [Контакти](#)

Головна → [ПОВІДОМЛЕННЯ про оприлюднення проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів»](#)

ПОВІДОМЛЕННЯ про оприлюднення проекту наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів»

[Проект наказу МОЗ](#)

[АНАЛІЗ РЕГУЛЯТОРНОГО ВПЛИВУ](#)

[ПОЯСНЮВАЛЬНА ЗАПИСКА](#)

[ТЕСТ](#)

[Порядок](#)

[Додаток 1](#)

[Додаток 1](#)

[Додаток 2](#)

[Додаток 3](#)





МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

вул. М. Грушевського, 7, м. Київ, 01601, тел. (044) 253-61-94, E-mail: moz@moz.gov.ua,
web:http://www.moz.gov.ua, код ЄДРПОУ 00012925

№ _____

На № _____ № _____

Державна регуляторна служба України

Міністерство охорони здоров'я України направляє на погодження проект наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення доклінічних досліджень лікарських засобів», який розроблено на виконання Закону України від 28 липня 2022 року № 2469 - IX «Про лікарські засоби».

Додаток: на 63 арк.

Перший заступник Міністра

Сергій ДУБРОВ

Галина СІБГАТУЛІНА
2000685
0505461058



АСУД "ДОК ПРОФ З"
Міністерство охорони здоров'я України
24-04/35982/2-24 від 17.09.2024
Підписання КЕП Дубров Сергій Олександрович
3FAA9288358EC00304000000231A36001E15B400

Міністерство охорони здоров'я України

24-04/35982/2-24 від 17.09.2024

