

АНДРІЙЧУК БОГДАН ІГОРОВИЧ

аспірант юридичного факультету Волинського національного університету імені Лесі Українки

САМЧУК-КОЛОДЯЖНА

ЗІНАІДА ФЕДОРІВНА

кандидат юридичних наук, доцент кафедри цивільно-правових дисциплін Волинського національного університету імені Лесі Українки

УДК 347(477):616-08

DOI 10.37772/2518-1718-2022-4(40)-4

ПРАВОВЕ РЕГУЛЮВАННЯ ВИРОБНИЧОЇ ПРАКТИКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПЕРЕДОВОЇ ТЕРАПІЇ У КОНТЕКСТІ ЗМІН СУЧАСНОГО ЗАКОНОДАВСТВА УКРАЇНИ

Наближення українського законодавства до законодавчої бази Європейського Союзу дозволяє вдосконалювати системи забезпечення виробництва інноваційних лікарських засобів, зокрема лікарських засобів передової терапії. Це у свою чергу потребує належно оновленої законодавчої бази, яка має відповідати європейським стандартам. Прийняття настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 в Україні знаменувало собою новий етап регулювання виробничої практики лікарських засобів передової терапії. Однак, ефективність реалізації положень даного документу на пряму залежить від рівня узгодженості вітчизняних стандартів виробничої практики даної категорії лікарських засобів із стандартами Європейського Союзу. Саме тому постає необхідність здійснення аналізу сучасного стану вітчизняної системи нормативно-правового регулювання у сфері виробничої практики лікарських засобів передової терапії.

Загальна характеристика нормативно-правового регулювання суспільних відносин, які складаються у сфері виробничої практики лікарських засобів ставали предметом розгляду таких вчених правників як: О. Г. Алексєєв, О. Я. Андрійчук, С. В. Васильєв, В. М. Пашкова та інші. Однак, в сучасній юридичній літературі та у працях даних науковців зокрема, не піднімалися питання, пов'язані з виробничою практикою лікарських засобів передової терапії для використання людиною.

Метою даного дослідження є аналіз українського законодавства та законодавства ЄС, що регулює виробничу практику лікарських засобів прогресивної терапії. В ході розвитку правового визначення АТМР змінювали назву від «високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби» на «лікарські засоби передової терапії». Виробнича практика останніх уперше була врегульована СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013, що був прийнятий на основі Додатку 2 Тому 4 EudraLex 2013 року. Згодом у зв'язку з прийняттям європейської настанови щодо GMP для АТМР у 2018 році була створена в Україні настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 як частина СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020.

У СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 вперше згадано комбіновані лікарські засоби для передової терапії (комбіновані АТМР) як окрему підгрупу АТМР, передбачені окремі заходи для виробництва комбінованих АТМР, а також надано вичерпний перелік усіх інших видів АТМР, що відповідає положенням Регламенту (ЄС) № 1394/2007. Попри те, що вітчизняна настанова є належним чином гармонізована з європейськими стандартами у відповідній сфері виробництва є необхідність прийняття допоміжних нормативних актів, покликаних на реалізацію окремих положень СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020.

Ключові слова: лікарські засоби передової терапії, виробнича практика, лікарські засоби, EudraLex, гармонізація, імплементація.

Постановка проблеми. Після прийняття настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 в Україні розпочався наступний етап вдосконалення системи забезпечення виробництва інноваційних лікарських засобів, зокрема лікарських засобів передової терапії [1].

Основним чинником побудови ефективної системи виробництва лікарських засобів передової терапії на рівні держави є забезпечення якості відповідно до нових європейських стандартів готової продукції на всіх етапах виробництва – від моменту

надходження вихідної сировини і пакувальних матеріалів на підприємство до відвантаження готової продукції на склад. Запорукою належного механізму регулювання у вищенаведеній сфері є нормативно-правові акти, що гармонізовані з європейським законодавством.

Тому аналіз сучасного стану розвитку вітчизняної системи нормативно-правового регулювання у сфері виробничої практики лікарських засобів передової терапії є одним з актуальних і необхідних завдань для визначення рівня відповідності імплементації стандартів Європейського Союзу з урахуванням українських умов.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Проблеми правового регулювання виробництва та обігу лікарських засобів в Україні були розглянуті у працях таких українських науковців, зокрема: створення та використання лікарських засобів в рамках сучасного стану правового регулювання фармацевтичного сектору України вивчали О. Г. Алексєєв [2], та О. Я. Андрійчук [3]; правове забезпечення імплементації законодавства ЄС щодо створення лікарських засобів досліджували С.В. Васильєв [4], В. М. Пашков [5] та ін.

Однак, у названих дослідженнях, не розглянуто особливості виробництва лікарських засобів передової терапії. Крім того, в сучасній юридичній літературі не було виявлено праць, пов'язаних з аналізом змін, які вводяться в дію настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 в частині виробничої практики лікарських засобів передової терапії [1].

Мета статті – здійснення аналізу правового регулювання виробничої практики лікарських засобів прогресивної терапії в Україні відповідно до чинного вітчизняного законодавства та законодавства ЄС.

Виклад основного матеріалу. Лікарські засоби для передової терапії (advanced therapy medicinal products, АТМР) відповідно до Регламенту 1394/2007/ЄС складаються з наступних лікарських засобів для використання людиною, а саме: лікарські засоби генної терапії, лікарські засоби для лікування соматичними клітинами, засоби тканинної інженерії, комбіновані лікарські засоби для передової терапії [6].

До 2020 року в українському законодавстві використовувалась дефініція «високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби», на яких у 2013 році вперше поширило свою дію українське законодавство у сфері забезпечення якості лікарських засобів в рамках настанови «Лікарські засоби. Належна виробнича практика СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013» № 617 від 18.07.2013 (настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013) [7].

Однак, згодом у 2020 році розпочався докорінно новий етап регулювання виробничої практики лікарських засобів передової терапії, що пов'язаний з

прийняттям наступної настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 (СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020). Останньою високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби були замінені на «лікарські засоби передової терапії» (АТМР), що є більш точним перекладом міжнародного терміну [1].

До частини 4 СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 було включено Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» (Настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020), що гармонізовано з настановою Європейської Комісії «Правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» (Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products), яку було введено в дію Європейською Комісією у 2018 році [8, 9].

Вищенаведена настанова Європейської Комісії стала новим самостійним документом, який регламентував здійснення GMP виключно для АТМР в рамках Тому 4 «Європейські правила з належної виробничої практики лікарських засобів для людини та застосування у ветеринарії» EudraLex (EudraLex), однак приналежність до АТМР останнього потрібно розкрити більш детально [10].

Історично, регулювання виробництва АТМР в рамках європейського законодавчого процесу була напряму пов'язана з правовим визначенням усіх чотирьох категорій останніх, що було остаточно закріплено прийняттям Регламенту 1394/2007/ЄС, який набув чинності 30 грудня 2008 року [6]. З того часу розпочалася активна робота по впровадженню нової категорії біологічних лікарських засобів (таких як АТМР) до Тому 4 EudraLex.

Дане оновлення здійснювалося відповідно до вимог статті 5 Регламенту 1394/2007/ЄС, де зазначалось, що Європейська Комісія (The European Commission) після консультацій з Агентством (the European Medicines Agency) повинна розробити спеціфічні для лікарських засобів передової терапії настанови відповідно до принципів належної виробничої практики [6]. Крім того, даний процес мав бути узгоджений з положеннями Директиви 2009/120/ЄС, якою вимагалось встановлення детальних науково-технічних вимог до окремих категорій АТМР [11].

У середині 2012 року Європейською комісією було запропоновано проект зміненого Додатку 2 Тому 4 EudraLex, якого було введено в дію 31.01.2013 р [12]. Дане нововведення містило в собі поряд із загальними правилами здійснення належної виробничої практики лікарських засобів також і спеціальні норми, які стосувалися виробництва АТМР.

Повертаючись до настанов СТ-Н МОЗУ, у зв'язку з вищенаведеними подіями варто відмітити, що вітчизняний законодавець в доволі короткий строк

(менше 6 місяців з моменту набуття чинності зміненого Додатком 2 Тому 4 EudraLex) зумів адаптувати українські стандарти щодо забезпечення якості лікарських засобів при їхній розробці, виробництві та контролі із вищевказаним міжнародним документом, увівши в дію настанову СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 [7].

Отже, з 2013 року АТМР охоплювалися Додатком 2 Тому 4 EudraLex, однак з того часу з'явилася тенденція по подальшому виокремленню АТМР як специфічного предмету правового регулювання Тому 4 EudraLex, якому потрібно було виділити окреме місце за межі стандартних правил належної виробничої практики лікарських засобів.

Так, через 5 років Європейська комісія здійснила новий перегляд Додатку 2 Тому 4 EudraLex, вилучила відповідні положення, що стосувалися АТМР, згрупувавши останні у новій настанові «Правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії» (GMP для АТМР), яка була введена в дію 26.06.2018 р. З набуттям чинності цього документа положення чинного Додатку 2 Тому 4 EudraLex більше не застосовувався з питань належної виробничої практики для АТМР [10].

Українська імплементація європейської настанови щодо GMP для АТМР була здійснена через 2 роки [9]. Зміни вітчизняного аналогу Додатка 2 Тому 4 EudraLex (створення настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020), що відбувалися шляхом вилучення зі сфери правового регулювання АТМР, були завершені 04.05.2020, а викремлення та набуття чинності окремої настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020: 24.12.2020 року [8].

Важливим нововведенням з українського боку, як ми зазначали раніше, стала заміна терміну «високотехнологічних (біотехнологічних) лікарських засобів (ВЛЗ)» на «лікарські засоби передової терапії», що являє собою набагато більш дослівний переклад міжнародного поняття АТМР (advanced therapy medicinal products). У той же час, даний термін не був імплементований у Порядок № 426, що залишається чинним починаючи з редакції 2020 року та продовжує використовувати попередній термін ВЛЗ [13].

У порівнянні з попередніми настановами у настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 при вживанні поняття «біологічних лікарських препаратів» було видалено посилання на Директиву 2003/63/ЄС і натомість законодавець вирішив користуватись терміном наведеним у Додатку I до Директиви 2001/83/ЄС (третій абзац пункту 3.2.1.1(b) частини I). На відмінну від Директиви 2003/63/ЄС остання мала більш ширшу характеристику АТМР (відповідно до ст. 2 Регламенту (ЄС) № 1394/2007) як підкатегорії біологічних лікарських препаратів. Однак, все ж це не повністю дозволяє відмежувати лікарські препарати,

що отримані за допомогою окремих біотехнологічних процесів (які визначенні нечинним Регламентом Ради ЄС № 2309/93) та АТМР між собою [14].

Також, у настанові СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 було зазначення на використання окремих посилань для визначення лікарських засобів передової терапії, а саме:

- частина IV Додатка 1 до Директиви 2001/83/ЄС [15];

- настанова Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» Тому 4 EudraLex [9];

- настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 «Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики щодо лікарських засобів передової терапії», що входить до частини 4 настанови СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 [8].

Отже, АТМР, які раніше стисло характеризувалися як лікарські засоби, що отримують за допомогою виробничих процесів, пов'язаних з різними одержаними шляхом переносу генів біомолекулами та/або біологічно модифікованими клітинами, що є діючими речовинами або частинами діючих речовин, тепер можуть бути описані з урахуванням вищевказаних міжнародних документів наступним чином:

1) відповідно до частини IV Додатка 1 до Директиви 2001/83/ЄС є пряме посилання на використання пункту (а) статті 2(1) Регламенту (ЄС) № 1394/2007 при визначенні підкатегорій АТМР [15].

2) згідно настанови Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products» термін «АТМР» слід розуміти як такий, що стосується двох категорій лікарських засобів передової терапії: ті, які отримали реєстраційну ліцензію («авторизовані АТМР» (authorised ATMPs)), і ті, які тестуються або використовуються як зразок у клінічному дослідженні («дослідні АТМР» (investigational ATMPs)) [9]. Також у Глосарії даної настанови зазначено, що АТМР включає в себе лікарські засоби для генної терапії, лікарські засоби для лікування соматичними клітинами та продукти тканинної інженерії, як визначено у статті 2 Регламенту АТМР (Регламенту (ЄС) № 1394/2007). Тобто знову є пряме посилання на документ першоджерело дефініцій з АТМР [6].

3) згідно з настановою СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 у розділі «Терміни та визначення понять» при визначенні терміна 1 «Лікарський засіб передової терапії» («Advanced Therapy Medicinal Product» – «АТМР») автори скористались посиланням на ст. 2 Регламенту (ЄС) № 1394/2007. Однак, замість одного посилання на ст. 2 Регламенту щодо АТМР були наведені дослівні визначення, що стосуються цього терміна та впливають з даної статті. У національних примітках до тексту, зазначалось, що визначення з документа є

більш інформативними, ніж одне посилання на даний документ, настанова стає завдяки цьому більш зручною для користування. Необхідно додати, що метод «розгорнутих посилань» був успішно імплементований і до інших понять [8].

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 стала першою настановою МОЗУ у сфері виробництва лікарських засобів, де було згадано комбіновані лікарські засоби для передової терапії (комбіновані АТМР) як окрему підгрупу АТМР, а також надано вичерпний перелік усіх інших видів АТМР, що відповідає положенням Регламенту (ЄС) № 1394/2007. Таким чином, дана настанова посідає таке ж чільне місце у правовій характеристиці АТМР як і Порядок № 426 у редакції 2015 року [13]. Враховуючи специфіку комбінованих АТМР, український законодавець виділяє для здійснення окремих процедур стосовно розробки та стратегії контролю якості останніх, що полягає у таких відповідних заходах:

- підбір використовуваних у процесі виробництва матеріалів, що можуть мати критичний вплив на якість комбінованих АТМР (частина 6.26. Розділу 6. Документація СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020);

- перевірка того, що виробництво та випробування серії здійснені з дотриманням відповідних вимог щодо безпеки та функціональних характеристик, встановлених у чинному законодавстві України стосовно медичних пристроїв, а також, що вони є адекватними для використання в комбінованих лікарських засобах передової терапії (частина 11.27. (а) Розділу 11. Уповноважена особа та випуск серії СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020);

- контроль сировини, вихідних матеріалів, медичних пристроїв, використовуваних у комбінованих лікарських засобах передової терапії (частина 12.12 Розділу 12. Контроль якості СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020) [8].

Як і настанова Європейської Комісії «Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced

Therapy Medicinal Products» настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 теж розділила в межах свого регулювання АТМР на зареєстровані лікарські засоби передової терапії та досліджувані лікарські засоби передової терапії, до яких відносять випробовувані препарати або препарати порівняння у клінічних дослідженнях.

Висновки. Отже, відповідно до розвитку правового визначення АТМР в українському законодавстві, ми маємо відмітити, що у СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013 на відмінну від інших редакцій було вперше виділено таку категорію лікарських засобів як «високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби». Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 є першою настановою МОЗУ у сфері виробництва лікарських засобів, де було вжито поняття «лікарські засоби передової терапії» замість «високотехнологічні (біотехнологічні) лікарські засоби». Також, у СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020 вперше згадано комбіновані лікарські засоби для передової терапії (комбіновані АТМР) як окрему підгрупу АТМР, передбачені окремі заходи для виробництва комбінованих АТМР, а також надано вичерпний перелік усіх інших видів АТМР, що відповідає положенням Регламенту (ЄС) № 1394/2007.

Загалом вітчизняна настанова є належним чином гармонізована з європейськими стандартами у відповідній сфері виробництва та є цілком важливим документом для ефективної організації виробництва лікарських засобів передової терапії відповідно до принципів і правил GMP, а також для аудиту, інспектування, сертифікації виробничих дільниць на відповідність GMP та ліцензування виробництва лікарських засобів передової терапії. Однак, вважаємо за необхідне також прийняття допоміжних нормативних актів, спеціалізовані норми яких будуть покликані на детальнішу регламентацію окремих положень СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020 загального характеру.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова Міністерства охорони здоров'я України СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2020, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 04 травня 2020 року № 1023). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20#Text>.
2. Алексєєв О. Г. Фармацевтичний сектор України: сучасний стан правового регулювання. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2020. № 1 (32). С. 115–121.
3. Андрійчук О. Я. Застосування фармакологічних препаратів у фізичній терапії. *Сучасні досягнення спортивної медицини, фізичної реабілітації, фізичного виховання та валеології*: матеріали XIX Міжнародної науково-практичної конференції (м. Одеса, 4-5 жовтня 2018 р.). Одеса: Поліграф, 2018. С. 3–4.
4. Васильєв С. В. Правові засади державного управління створенням інноваційних лікарських засобів: європейський досвід. *Право та інноваційне суспільство*. 2021. №1(16). С. 47–53.
5. Пашков В. М. Правове забезпечення імплементації законодавства ЄС щодо обігу лікарських засобів. *Медичне право*. 2016. № 2 (18). С. 55–62.

6. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 13.11.2007. № 32007R1394. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32007R1394>.
7. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова Міністерства охорони здоров'я України СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2013, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 16 лютого 2009 року № 95 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 18.07.2013 року № 617). URL: <http://consultant.parus.ua/?doc=090X70DB3A>.
8. Лікарські засоби. Спеціальні правила належної виробничої практики лікарських засобів передової терапії. Настанова Міністерства охорони здоров'я України СТ-Н МОЗУ 42-4.9:2020, затверджена наказом Міністерства охорони здоров'я України від 24.12.2020 р. № 3019. URL: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-3/st-n-mozu-42-4-9-2020>.
9. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). 22.05.2018. № C(2017) 7694. URL: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf.
10. Volume 4 – Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en.
11. Commission Directive 2009/120/EC amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. 14.09.2009. № 32009L0120. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0120>.
12. Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). 31.01.2013. № SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362. URL: <https://www.yinopharma-heparin.com/wp-content/uploads/2017/09/Annex-2-to-GMP.pdf>.
13. Порядок проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений наказом Міністерства охорони здоров'я України від 26.08.2005 № 426 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 23.07.2015 № 460). URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text>.
14. Council Regulation (EEC) No 2309/93 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 22.07.1993. № 31993R2309. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A31993R2309>.
15. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. 06.11.2001. № 02001L0083-20220101. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20220101>.

REFERENCES

1. Medicines. Proper production practice. The Ministry of Health of Ukraine Guidelines of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0: 2020, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 95, (2009, February 16). In the version of the Order of the Ministry of Health of Ukraine, No. 1023 (2020, May 04). Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1023282-20#Text> [in Ukrainian].
2. Aleksiev, O.H. (2020). Pharmaceutical sector of Ukraine: the current state of legal regulation. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky*, 1 (32), 115–121 [in Ukrainian].
3. Andriichuk, O.Ya. (2018). The use of pharmacological drugs in physical therapy. *Suchasni dosiahnennia sportyvnoi medytsyny, fizychnoi reabilitatsii, fizychnoho vykhovannia ta valeolohii : materialy XIX Mizhnarodnoi naukovopraktychnoi konferentsii (pp. 3–4)*. Odesa: Polihraf [in Ukrainian].
4. Vasyliiev, S.V. (2021). Legal principles of public administration of innovative medicines: European experience. *Pravo ta innovatsiine suspilstvo*, 1(16), 47–53 [in Ukrainian].
5. Pashkov, V.M. (2016). Legal support for the implementation of EU legislation on the circulation of medicinal products. *Medychno pravo*, 2 (18), 55–62 [in Ukrainian].

6. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. 13.11.2007. № 32007R1394. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32007R1394> [in English].
7. Medicines. Proper production practice. The Ministry of Health of Ukraine Guidelines of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0: 2013, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of, No. 95 (2009, February 16). In the version of the Order of the Ministry of Health of Ukraine, No. 617 (2013, 18 July). Retrieved from: <http://consultant.parus.ua/?doc=090X70DB3A> [in Ukrainian].
8. Medicines. Special rules of proper production practice of advanced therapy. Ministry of Health of Ukraine Station 42-4.9: 2020. Approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated, No. 3019 (2020, December 24). Retrieved from: <https://compendium.com.ua/uk/clinical-guidelines-uk/standartizatsiya-farmatsevtichnoyi-produktsiyi-tom-3/st-n-mozu-42-4-9-2020> [in Ukrainian].
9. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). 22.05.2018. # C(2017) 7694. Retrieved from: https://health.ec.europa.eu/system/files/2017-11/2017_11_22_guidelines_gmp_for_atmps_0.pdf [in English].
10. Volume 4 – Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). URL: https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en [in English].
11. Commission Directive 2009/120/EC amending Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use as regards advanced therapy medicinal products. 14.09.2009. # 32009L0120. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32009L0120> [in English].
12. Annex 2 Manufacture of Biological active substances and Medicinal Products for Human Use. Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. Volume 4 - Guidelines for good manufacturing practices for medicinal products for human and veterinary use. The rules governing medicinal products in the European Union (EudraLex). 31.01.2013. # SANCO/AM/sl/ddg1.d.6(2012)860362. Retrieved from: <https://www.yinopharma-heparin.com/wp-content/uploads/2017/09/Annex-2-to-GMP.pdf> [in English].
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine on The procedure for examination of registration materials for medicinal products submitted for state registration (re-registration), as well as examination of materials on changes to registration materials during the registration certificate, No. 426 (2005, August 26). Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#Text> [in Ukrainian].
14. Council Regulation (EEC) No 2309/93 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. 22.07.1993. #31993R2309. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex%3A31993R2309> [in English].
15. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use. 06.11.2001. # 02001L0083-20220101. Retrieved from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A02001L0083-20220101> [in English].

ANDRIICHUK BOHDAN

Postgraduate student at the Faculty of Law of Lesya Ukrainka Volyn National University

SAMCHUK-KOLODIAZHNA ZINAIDA

PhD in Law, Associate Professor at the Department of Civil Law Disciplines of Lesya Ukrainka Volyn National University

**LEGAL REGULATION OF THE MANUFACTURING PRACTICE
FOR ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS IN THE CONTEXT OF CHANGES
IN THE CURRENT LEGISLATION OF UKRAINE**

Problem setting. The approximation of Ukrainian legislation to the European Union (EU) legislative framework allows for the improvement of systems for the production of innovative medicinal products, particularly advanced therapy medicinal products (ATMP). This, in turn, requires a properly updated legislative framework that must meet EU standards. The adoption of the guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2020 marked a new stage in the regulation of the production practice of ATMP in Ukraine.

However, the effectiveness of implementing the provisions of this Ukrainian guideline directly depends on the level of consistency of the domestic standards of ATMP manufacturing practice with the standards of the European Union. That is why analysis is necessary to be carried out to define the current state of the Ukrainian system of legal regulation in the field of manufacturing practice of ATMP.

Analysis of recent researches and publications. The general characteristics of legal regulation of public relations, which are formed in the manufacturing practice of medicinal products, became the subject of consideration by such researchers as O. G. Alekseev, O. Ya. Andriichuk, S.V. Vasiliev, V. M. Pashkova and others. However, in modern legal literature, issues related to the manufacturing practice of ATMP for human use were not raised.

The target of the research is to analyse of Ukrainian and EU legislation regulating the manufacturing practice of ATMP.

Article's main body. The regulation of ATMP production within the framework of the European legislative process was directly related to all four categories of the latter, which was finally defined and fixed by the adoption of Regulation 1394/2007/EC of the European Parliament and of the Council, which entered into force on December 30, 2008. Since that time, active work had begun on the introduction of a new category of biological medicinal products (such as ATMP) to Volume 4 of EudraLex, which ended with the implementation on January 31, 2013, of the amended Appendix 2 of Volume 4 of EudraLex, which contained, along with the general rules for implementing good manufacturing practices of medicinal products as well as special regulations related to the manufacturing of ATMP.

Subsequently, in connection with the update of manufacturing practice standards and as a result of the adoption of the guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products (European guideline on GMP for ATMP) in 2018, the provisions of Annex 2 Therefore 4 of EudraLex were changed and no longer applied on ATMP.

Following the development of the legal definition of ATMP in Ukrainian legislation, we should note that in the guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2013, in contrast to the previous editions, such a category of medicinal products as «high-technology (biotechnological) medicinal products» was used for the first time. The Ukrainian implementation of the European guideline on GMP for ATMP was carried out in 2020. The guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2020 was created with a separate guideline 42-4.9:2020 as a part of it. The ATMP was used instead of «high-technology (biotechnological) medicinal products» in the guideline 42-4.9:2020.

Conclusions and prospects for the development. During the development of the legal definition of ATMP in Ukrainian legislation, the term was changed from «high-tech (biotechnological) medicinal products» to «advanced therapy medicinal products». The manufacturing practice of the ATMP was first regulated by the guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2013, which was based on Appendix 2 Volume 4 of EudraLex in 2013.

Then, due to the adoption of the European guideline on GMP for ATMP in 2018, the next Ukrainian guideline was created in Ukraine, namely 42-4.9:2020 as part of the guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2020. The guideline 42-4.9:2020 for the first time introduced combined ATMPs as a separate subgroup of ATMP, provided separate measures for the production of combined ATMPs, and also indicated an exhaustive list of all other types of ATMPs that comply with the provisions of Regulation 1394/2007/EC of the European Parliament and of the Council.

Although the domestic guidelines are properly harmonized with European standards of ATMP manufacturing, there is a need to adopt auxiliary normative acts designed to implement certain provisions of the guideline of the Ministry of Health of Ukraine 42-4.0:2020.

Key words: advanced therapy medicinal products, manufacturing practice, medicinal products, EudraLex, harmonization, implementation, standards.

За ДСТУ 8302:2015 цю статтю слід цитувати:

Андрійчук Б. І., Самчук-Колодяжна З. Ф. Правове регулювання виробничої практики лікарських засобів передової терапії у контексті змін сучасного законодавства України. *Право та інновації*. 2022. № 4 (40). С. 23–29.