

# Добре вивчене медичне застосування ЛЗ: особливості доказової бази

---

Юлія Гула

Державний експертний центр МОЗ України

# Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням

**Лікарський засіб з добре вивченим медичним застосуванням** - це лікарський засіб, для якого заявник може довести, що діюча(і) речовина(и) лікарського засобу з добре вивченими у рамках Європейського союзу (далі - ЄС) та/або України терапевтичними властивостями принаймні **протягом 10 років** мала(и) визнану ефективність та прийнятний рівень безпеки у будь-яких лікарських формах.

У такому випадку результати доклінічних досліджень та клінічних випробувань, які містяться у модулях 4 та 5 реєстраційного досьє, замінюють відповідними даними опублікованої наукової літератури (загальнодоступна інформація).

## Well-established use

„When an active ingredient of a medicine has been used for **more than 10 years** and its efficacy and safety have been **well established**. In such cases, application for marketing authorisation may be **based on results from the scientific literature**.“

---

### Directive 2001/83/EC – Article 10a

By way of derogation from Article 8(3)(i), and without prejudice to the law relating to the protection of industrial and commercial property, the applicant shall not be required to provide the results of pre-clinical tests or clinical trials if he can demonstrate that the active substances of the medicinal product have been in well-established medicinal use within the Community for **at least ten years**, with recognised efficacy and an acceptable level of safety in terms of the conditions set out in Annex I. In that event, the test and trial results shall be replaced **by appropriate scientific literature**.

## Фактори, які необхідно враховувати при визначенні добре вивченого медичного застосування компонентів лікарських засобів:

---

- час, протягом якого використовується діюча речовина у медичній практиці у будь-якій лікарській формі;
- кількісні аспекти застосування діючої речовини, враховуючи міру її застосування у медичній практиці, міру застосування у географічному аспекті;
- ступінь наукового інтересу у використанні діючої речовини (відображений в опублікованих наукових джерелах);
- узгодженість наукових оцінок;
- ступінь, у якому застосування речовини контролюється з боку фармаконагляду або за допомогою інших методів.

# Як зрозуміти систематичне та документоване використання?

---

Для визначення добре вивченого застосування різних діючих речовин застосовуються різні періоди часу.

У кожному випадку період часу, необхідний для визначення добре вивченого медичного застосування та документованого використання цієї діючої речовини як лікарського засобу у будь-яких лікарських формах, **не може бути меншим за останні 10 років з моменту першого систематичного задокументованого використання**

Заявник довів ефективність та безпеку лікарського засобу опираючись на серію опублікованих досліджень протягом зазначеного періоду.

## Спеціальні вимоги

б) документація, надана заявником, повинна включати всі аспекти оцінки безпеки та ефективності, містити або давати посилання на огляд відповідної літератури з урахуванням до- і післяреєстраційних досліджень та опублікованої наукової літератури стосовно отриманого досвіду застосування у формі епідеміологічних досліджень і, зокрема, у порівняльних епідеміологічних дослідженнях. Надаються усі матеріали, як позитивні, так і негативні. **Для визначення "добре вивченого медичного застосування" бібліографічне посилання на інші джерела доказів** (післяреєстраційні дослідження, епідеміологічні дослідження тощо), а не тільки наявні дані, що стосуються методів контролю та випробувань, є вагомим доказом безпеки та ефективності лікарського засобу за умови, що в матеріалах реєстраційного дос'є чітко пояснено та обґрунтовано використання цих джерел інформації;

# Спеціальні вимоги

- в) якщо певної інформації не вистачає, надається обґрунтування того, чому може вважатися доведеним прийнятний рівень безпеки та/або ефективності, незважаючи на відсутність деяких досліджень;
- г) у доклінічних та/або клінічних оглядах необхідно пояснити значимість будь-яких поданих даних, що стосуються лікарського засобу, відмінного від того, який призначений для випуску. **Необхідно надати обґрунтування з приводу того, чи можна досліджуваний лікарський засіб вважати подібним до вже зареєстрованого лікарського засобу у будь-якій лікарській формі, незважаючи на існуючі розбіжності;**
- ґ) надаються дані щодо післяреєстраційного досвіду використання інших лікарських засобів, що містять ті самі компоненти, для підтвердження безпеки та ефективності діючої речовини.

# Спеціальні вимоги до досьє

## • Модуль 1

- У розділі 1.5.1 модуля 1 надається коротка довідка (обсягом до 5 сторінок), у якій підсумовані усі підстави та докази, використані для демонстрації того, що діюча речовина лікарського засобу є добре вивченою у медичному застосуванні.
- Ця довідка містить детальну інформацію про лікарський засіб: якісний та кількісний склад діючих речовин, лікарську форму, силу дії, показання до застосування, шлях введення; а також питання, пов'язані з науковим інтересом у використанні діючої речовини у медичній практиці у будь-якій лікарській формі та часовими рамками її систематичного застосування.
- Усі інші вимоги до модуля 1 застосовуються до лікарських засобів з добре вивченим медичним застосуванням.

**Якщо певна інформація відсутня, у відповідному розділі надається обґрунтування, чому відсутність даної інформації у реєстраційному досьє вважається прийнятною.**



# Спеціальні вимоги до досьє

## Модуль 2

Модуль 2 містить:

- загальне резюме з якості,
- резюме та огляди доклінічних та клінічних даних (надається обов'язково)

## Модуль 3

Надається повний модуль 3 відповідно до загальних вимог до матеріалів реєстраційного досьє (у форматі ЗТД) з урахуванням наведеного нижче:

- лікарська форма та допоміжні речовини не мають жодного впливу на безпеку та/або ефективність готового лікарського засобу;
- не відбулося жодних змін у фармакокінетиці і фармакодинаміці діючої речовини та її стабільності;
- відсутні проблеми з біодоступністю, пов'язані з діючою речовиною або її формами.

# Спеціальні вимоги до досьє

---

## Модулі 4 та 5

У модулях 4 та 5 наводяться докладні наукові бібліографічні дані щодо доклінічних та клінічних характеристик, їх резюме включається до модуля 2.

.

# Що таке відповідна наукова література?

**Опублікована наукова література** означає, що текст має бути загальнодоступним та опублікованим науковим джерелом, переважно спеціалізованим науковим виданням.

- Опубліковані клінічні випробування / дослідження, які відповідають сучасним стандартам
- Мета-аналіз, систематичні огляди
  
- Випробування / дослідження, які не відповідають сучасним стандартам
- Настанови
  
- Огляди літератури
- Підручники
- Бази даних
- постмаркетинговий досвід використання лікарських засобів, що містять таку ж діючу речовину (необхідне обґрунтування)

# Що таке відповідна наукова література?

---

*Звіт ЄМА з оцінки реєстраційного досьє на лікарський засіб **не розглядається** як джерело для отримання достатньої наукової інформації для підтвердження добре вивченого медичного застосування.*

- Потрібно описати стратегію пошуку
- Надаються усі матеріали, як позитивні, так і негативні
- Якщо документація відсутня, слід надати обґрунтування.

# Відсутня інформація?

Якщо у досьє відсутня деяка інформація, особливу увагу слід приділити обґрунтуванню її відсутності у доклінічних/клінічних оглядах.

Посилання необхідно робити на опубліковану наукову літературу. Надаються копії повного тексту з літературного джерела, включаючи у разі необхідності їх переклади

Потрібно дати обґрунтування, яким чином можна довести прийнятний рівень безпеки та/ або ефективності, не зважаючи на відсутність деяких досліджень.

# Спеціальні вимоги

---

Добре вивчене медичне застосування стосується **конкретного терапевтичного показання.**

*Якщо добре відомі діючі речовини застосовуються для цілком нових терапевтичних показань, то посилення тільки на добре вивчене застосування неприйнятне. У таких випадках надаються додаткові дані щодо нового терапевтичного показання разом з відповідними доклінічними даними та даними про безпеку для людини.*

Питання:

---

**«Чи надаються власні дослідження  
заявником?»**

# Добре вивчене застосування фіксованої комбінації:

---

- Активні субстанції вже використовуються як монокомпоненти
- **Наукова література повинна стосуватися систематичного та задокументованого використання діючих речовин у комбінації**

*Якщо добре відомі діючі речовини застосовуються для цілком нових терапевтичних показань, то посилання тільки на добре вивчене застосування неприйнятне. У таких випадках надаються додаткові дані щодо нового терапевтичного показання разом з відповідними доклінічними даними та даними про безпеку для людини.*

- Включення інформації про окремі активні речовини, що входять до складу лікарського засобу можливе, але як додаткова інформація.



# ВИСНОВКИ

---

- підготовка реєстраційного досьє за типом добре вивчене медичне застосування достатньо не проста задача
- різні вимоги та підходи різних регуляторних агенцій
- складності в обґрунтуванні щодо відсутності будь-якої інформації що стосуються доклінічних та клінічних характеристик препарату
- представлені дослідження не відповідають сучасним вимогам, не стосуються зазначених показань, різні лікарські форми, дозування тощо
- добре вивчене медичне застосування не знижує вимог до безпеки та ефективності, яких необхідно дотримуватися

***ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!***