

Regulatorni aspekti odobravanja lijekova s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari

Hajdo, Aida

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:584382>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-19**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Aida Hajdo

**REGULATORNI ASPEKTI ODOBRAVANJA LIJEKOVA S FIKSNOM KOMBINACIJOM
DJELATNIH TVARI**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

PSS studij: Razvoj lijekova

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 26. rujna 2023. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Jelena Filipović-Grčić
2. izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. doc. dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce.

Rad ima 66 listova.

Predgovor

Ovaj specijalistički rad prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Iskreno zahvaljujem svom mentoru Ivanu Pepiću na izdvojenom vremenu i stručnoj podršci pri izradi ovog specijalističkog rada. Veliku zahvalu upućujem i svom ocu što je bio tu za mene i vjerovao u moj uspjeh tijekom cijelog perioda studiranja. Željela bih zahvaliti i svojim prijateljima na svakodnevnom pružanju podrške i motivaciji za pisanje rada. Posebnu zahvalu upućujem svom partneru na neprestanim riječima ohrabrenja i vjeri u mene. Zahvaljujem poslodavcu, Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), na upućivanju na stručno usavršavanje i omogućavanju pisanja ovog rada.

Sažetak

Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je pregledno prikazati, analizirati i raspraviti sve dostupne regulatorne smjernice, kao i nacionalne propise koje je potrebno koristiti pri razvoju i odobravanju lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari. Ovo istraživanje nastoji sistematizirati relevantne kriterije za dobivanje odobrenja za stavljanje lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari u promet, s naglaskom na uvjete za odobrenje koji se primjenjuju na području Europske unije, odnosno Republike Hrvatske.

Materijali i metode

Metode istraživanja u svrhu izrade predmetnog rada uključuju pretraživanje literature prema temi i predmetu istraživanja, od općih prema specijaliziranim člancima u znanstvenim publikacijama, do znanstvenih i regulatornih smjernica te pravnih akata kao što su direktive, zakoni i pravilnici. Nakon općenite pretrage, filtrirani su članci, smjernice i pravni akti koji su relevantni za problematiku specijalističkog rada te su detaljnije opisani i kritički analizirani.

U radu je opisana struktura europskog, kao i hrvatskog zakonodavnog okvira te konzistentnost pravnih normi u području odobravanja lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari. Opisani su glavni principi pravnog akta Direktiva 2001/83/EZ, važećeg na teritoriju EU, te nacionalni Zakon o lijekovima i Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, u koje su odredbe Direktive prenesene. Svi pravni dokumenti i primjenjive smjernice opisane u radu usredotočene su na regulatorne aspekte razvoja i odobravanja lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari. Dodatno su prikazane i smjernice koje izdaje Svjetska zdravstvena organizacija i Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država, koje, iako nisu obvezujuće za teritorij Republike Hrvatske, mogu biti od koristi nositeljima odobrenja u razvoju lijeka i pripremi dokumentacije za davanje odobrenja.

Rezultati

Specijalističkim radom definiran je zakonodavni okvir odobravanja lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari na području Europske unije. Identificirano je 7 regulatornih smjernica specifičnih za područje lijekova s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari, od kojih je 4 izdala Europska agencija za lijekove, dok su ostale izdane od strane Svjetske zdravstvene organizacije, odnosno Agencije za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država. Istaknuti su izazovi u razvoju i odobravanju takvih lijekova, među kojima je i problematika harmonizacije postojećih smjernica i potreba za razvojem novih, posebice u području fiksnih kombinacija koje uključuju nove djelatne tvari.

Zaključak

Posljednjih godina primjećuje se porast u razvoju i odobravanju lijekova koji sadrže fiksnu kombinaciju djelatnih tvari. Takva vrsta lijekova ima brojne prednosti, kao što je poboljšana adherencija pacijenata, bolja učinkovitost lijeka, smanjenje broja ili učestalosti pojave nuspojava te niža cijena terapije. Prilikom razvoja lijekova koji sadrže fiksne kombinacije djelatnih tvari potrebno se pridržavati važećih zakona i pravilnika te regulatornih i znanstvenih smjernica primjenjivih za tržište za koje je lijek namijenjen. Jedan od ključnih faktora u postupku davanja odobrenja za takve lijekove je adekvatno obrazloženje razloga za primjenu kombinacije pojedinačnih djelatnih tvari sa znanstvenog i medicinskog stajališta. Očekuje se da će u narednim godinama interes farmaceutskih tvrtki za lijekove koji sadrže fiksne kombinacije djelatnih tvari i dalje rasti, zbog čega razvoj novih regulatornih i znanstvenih smjernica u ovom području ima veliku ulogu.

Summary

Objectives

The research objective is to present, analyse and discuss all available regulatory guidelines, as well as the national ordinances and laws of the Republic of Croatia, which should be used while developing and approving medicinal products which contain a fixed combination of active substances. This research aims to systematize the relevant criteria for obtaining marketing authorisations for fixed combination medicinal products, with an emphasis on the conditions for approval that apply in the territory of the European Union, i.e. the Republic of Croatia.

Materials and methods

Research methods for the purpose of creating the subject paper include a literature search in accordance with the research topic, from general to specialized articles in published scientific papers, to scientific and expert guidelines and regulations such as directives, acts and ordinances. After a general search, articles, guidelines and acts relevant to the issue of the specialist paper were filtered, presented in more detail and critically analysed.

The paper describes the structure of the European and Croatian legislative framework, as well as the consistency of legal norms in the area of approval of medicinal products containing a fixed combination of active substances. The main principles of the legal act Directive 2001/83/EC, valid on the territory of the EU, and the national Medicinal Products Act and the Ordinance on Granting Marketing Authorisations for Medicinal Products, into which the provisions of the Directive have been transferred are described. All legal documents and applicable guidelines described in the paper are focused on the regulatory aspects of the development and approval of fixed combination medicinal products. In addition, the guidelines issued by the World Health Organization and the Food and Drug Administration of the United States of America are presented, which, although not binding for the territory of the Republic of Croatia, may be useful to marketing authorisation holders for the development of the drug and the preparation of documentation for granting of marketing authorisations.

Results

This thesis has defined the legislative framework for the approval of medicinal products containing a fixed combination of active substances in the EU. Seven regulatory guidelines specific to the field of medicines with fixed combinations of active substances have been identified, with four issued by the European Medicines Agency and the remaining issued by the World Health Organization and the United States Food and Drug Administration. Challenges in the development and approval of such medicines have been highlighted, including the need for harmonization of existing guidelines and for the development of new guidelines, particularly in the area of fixed combinations that contain new active substances.

Conclusion

In the recent years, there has been an increase in the development and approval of drugs that contain a fixed combination of active substances. These types of drugs have numerous advantages, such as improved patient compliance, better drug efficacy, reduced occurrence of side effects, and lower therapy costs. When developing drugs containing fixed combinations, it is necessary to comply with all applicable regulations, as well as regulatory and scientific guidelines specific to the market for which the drug is intended. One key factor in the approval process for such drugs is providing a sufficient rationale for the use of the combination of individual active substances from a scientific and medical perspective. It is expected that the interest of pharmaceutical companies in drugs containing fixed combinations will continue to grow in the coming years, underscoring the significant role of developing new regulatory and scientific guidelines in this field.

Sadržaj specijalističkog rada

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Uvod i pregled područja istraživanja | 1 |
| 1.1 Svrha i ciljevi razvoja lijekova s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari | 1 |
| 1.2 Postupci dobivanja odobrenja za stavljanje lijekova u promet na području Europske unije..... | 2 |
| 1.2.1 Centralizirani postupak..... | 2 |
| 1.2.2 Decentralizirani postupak..... | 3 |
| 1.2.3 Postupak međusobnog priznavanja | 3 |
| 1.2.4 Nacionalni postupak | 3 |
| 1.3 Zakonodavni okvir za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU | 4 |
| 1.3.1 Nacionalna legislativa na području Republike Hrvatske..... | 5 |
| 2. Cilj istraživanja | 6 |
| 3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi | 7 |
| 3.1 Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća | 7 |
| 3.2 Zakon o lijekovima..... | 8 |
| 3.3 Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet..... | 8 |
| 3.4 Zakonske osnove lijekova koji sadrže FKD..... | 10 |
| 3.4.1 Cjelovita dokumentacija..... | 11 |
| 3.4.2 Provjerena medicinska uporaba..... | 11 |
| 3.4.3 Lijek koji sadrži novu kombinaciju poznatih djelatnih tvari | 12 |
| 3.4.4 Informirani pristanak | 13 |
| 3.4.5 Generički lijek | 13 |
| 3.4.6 Hibridna zakonska osnova..... | 14 |
| 3.4.7 Biosličan lijek..... | 14 |
| 3.5 Smjernice Europske komisije | 15 |
| 3.5.1 Notice to Applicants Volume 2A | 15 |

| | | |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.5.2 | Notice to Applicants Volume 2B | 16 |
| 3.6 | Smjernice Europske agencije za lijekove (EMA)..... | 17 |
| 3.6.1 | Smjernica za neklinički razvoj lijekova s FKD | 17 |
| 3.6.2 | Smjernica za klinički razvoj lijekova s FKD..... | 19 |
| 3.6.3 | Smjernica za ocjenu kliničkog razvoja lijekova s FKD koji sadrže biljne tvari..... | 26 |
| 3.6.4 | Lijekovi s FKD za veterinarsku primjenu | 29 |
| 3.7 | Znanstveni savjet | 32 |
| 3.8 | Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO)..... | 34 |
| 3.9 | Smjernice američke Agencije za hranu i lijekove | 38 |
| 3.9.1 | Smjernica „Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations“ | 38 |
| 3.9.2 | Smjernica „Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination“ | 39 |
| 3.10 | Prednosti i nedostaci lijekova s FKD | 41 |
| 3.10.1 | Lijekovi s FKD u liječenju dijabetesa tipa 2 | 42 |
| 3.10.2 | Lijekovi s FKD u liječenju hipertenzije | 43 |
| 3.11 | Podaci o odobrenim lijekovima koji sadrže FKD | 44 |
| 4. | Rasprava | 46 |
| 5. | Zaključak | 49 |
| 6. | Literatura | 50 |
| 7. | Popis skraćenica | 55 |
| 8. | Životopis | 57 |

1. Uvod i pregled područja istraživanja

Prema definiciji Zakona o lijekovima (ZOL) (Narodne novine, br. 76/13, 90/14. i 100/18.), lijek je „svaka tvar ili kombinacija tvari sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi, odnosno svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem, ili za postavljanje medicinske dijagnoze.“ Pri tome „tvar“ iz definicije može biti ljudskog, životinjskog, biljnog ili kemijskog podrijetla. Za razumijevanje problematike rada potrebno je također razjasniti pojam djelatne tvari, a odnosi se na tvar ili smjesu tvari namijenjenu za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem, u gore opisane svrhe primjene na ljudima (1). Tematika specijalističkog rada obuhvaćat će fiksnu kombinaciju djelatnih tvari (FKD), odnosno lijekove koji sadrže dvije ili više djelatnih tvari u jednom farmaceutskom obliku.

1.1 Svrha i ciljevi razvoja lijekova s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari

Razvoj lijekova koji sadrže FKD posljednjih godina dobiva na značaju iz perspektive javnog zdravstva (2). Ovakve kombinacije pokazuju brojne prednosti nad monoterapijom, kao što je pojednostavljeni režim doziranja, što posljedično smanjuje učestalost zaboravljenih doza i omogućuje bolju suradljivost pacijenata. Ovo je osobito važno kod liječenja multifaktorijalnih poremećaja; primjerice, tipa 2 dijabetesa kod kojeg se često javljaju komorbiditeti zbog kojih je pacijent opterećen praćenjem kompleksnog dnevnog režima doziranja lijekova (3). Dodatno, korištenje nižih doza dviju djelatnih tvari u kombinaciji može imati bolju učinkovitost kod pacijenata koji ne pokazuju adekvatan odgovor na monoterapiju, ili brže djelovati u odnosu na korištenje veće ili najveće moguće doze jedne od tih tvari. Rizik od nuspojava koje bi se javile pri većim dozama monoterapije također može biti smanjen korištenjem kombinacije različitih tvari u nižim dozama, čime se poboljšava podnošljivost terapije. Jedna od prednosti je i isplativost terapije za pacijente, budući da lijekovi koji sadrže FKD često imaju nižu cijenu u odnosu na cijenu svake monokomponente zasebno, što je praktičnije za pacijenta (3,4).

Prema ZOL-u, lijekovi koji sadrže FKD mogu dobiti odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj na temelju sljedećih zakonskih osnova: cjelovite dokumentacije sukladno čl. 8(3) Direktive 2001/83/EC, generičkog lijeka sukladno čl. 10(1) Direktive, hibridne dokumentacije sukladno čl. 10(3) Direktive, lijeka čija/e djelatna/e tvar/i imaju provjerenu medicinsku uporabu sukladno čl. 10a Direktive, informiranog pristanka sukladno čl. 10c Direktive te kao nove kombinacije poznatih djelatnih tvari sukladno čl. 10b Direktive (1,5). Općeniti postupci dobivanja odobrenja na području Europske unije (EU) koji su primjenjivi za sve gotove lijekove bit će opisani u nastavku.

1.2 Postupci dobivanja odobrenja za stavljanje lijekova u promet na području Europske unije

Na području EU moguće je podnijeti zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet prema četiri različita postupka: centralizirani postupak (CP), decentralizirani postupak (DCP), postupak međusobnog priznavanja (MRP) i nacionalni postupak (NP). Za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području Republike Hrvatske (RH) prema NP i zajedničkim europskim postupcima odgovorna je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), dok za zahtjeve podnesene centraliziranim postupkom odobrenje izdaje Europska komisija (EK).

1.2.1 Centralizirani postupak

Centralizirani postupak je procedura pri kojoj se zahtjev podnosi te stručno i znanstveno ocjenjuje pri Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA), a nakon provedene ocjene omjera koristi i rizika EK izdaje jedno odobrenje važeće u svim državama članicama EU te u Islandu, Norveškoj i Lihtenštajnu.

Ovaj postupak obavezan je za pojedine vrste lijekova, što uključuje lijekove s novim djelatnim tvarima namijenjenim za liječenje raka, AIDS-a, neurodegenerativnih bolesti, dijabetesa, autoimunih bolesti i drugih imunoloških disfunkcija, bolesti uzrokovanih virusima, lijekove dobivene biotehničkim postupcima kao što je genetičko inženjerstvo, lijekove za naprednu terapiju kao što je genska terapija i tkivno inženjerstvo te lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti. CP nije obavezujući, ali je moguć također i za generičke lijekove, lijekove koji potencijalno imaju značajnu terapijsku, znanstvenu ili tehničku inovaciju te za lijekove kojima je davanje odobrenja u interesu bolesnika na području EU.

Zahtjevi za davanje odobrenja pri CP predaju se na EMA-u, a dokumentaciju priloženu uz zahtjev ocjenjuju stručna povjerenstva EMA-e sačinjena od predstavnika regulatornih tijela zemalja članica.

1.2.2 Decentralizirani postupak

Decentralizirani postupak je potrebno pokrenuti u slučaju kada budući nositelj odobrenja (NO) ima cilj dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području više od jedne države članice EU istovremeno. Uvjet za pokretanje DCP-a je da lijek ne odgovara prethodno opisanim obavezama podnošenja centraliziranog postupka te da NO u trenutku podnošenja zahtjeva ne posjeduje nacionalno odobrenje za navedeni lijek ni u jednoj državi članici. Odabire se država koja će djelovati kao referentna država članica (engl. *Reference Member State*, RMS), odnosno koja će ocjenjivati dokumentaciju i izraditi izvješće o ocjeni te ga proslijediti ostalim državama sudionicama u postupku (engl. *Concerned Member State*, CMS) na pregled i komentare. Pri kraju postupka, nakon prihvaćanja ocjene RMS-a, izdaje se nacionalno odobrenje u svakoj od država koje su sudjelovale u DCP-u.

1.2.3 Postupak međusobnog priznavanja

MRP je procedura koju je potrebno pokrenuti u slučaju kada je lijek već dobio odobrenje putem nacionalnog postupka u jednoj od država članica EU, ali nositelj želi proširiti tržište na dodatne zemlje. U tom slučaju kao RMS djeluje država u kojoj je lijek odobren, dok se druge države uključuju u postupak kao CMS-ovi. RMS će pritom dostaviti svoje izvješće o stručnoj ocjeni dokumentacije o lijeku ostalim državama sudionicama te se nakon njihovog pregleda i eventualnih komentara izvješće prihvaća i nacionalno izdaje odobrenje u svakoj od država.

1.2.4 Nacionalni postupak

U slučaju kada nositelj odobrenja ima namjeru staviti lijek u promet u samo jednoj od država članica EU, zahtjev za davanje odobrenja se podnosi prema nacionalnom postupku davanja odobrenja, odnosno nadležnom regulatornom tijelu na području te države. Država u kojoj je zahtjev podnesen zadužena je za stručno znanstvenu ocjenu prema unaprijed definiranim kriterijima, normama i standardima utvrđenim putem nacionalnih pravilnika i zakona, kao i prema europskim propisima za lijekove te regulatornim i stručnim smjernicama i najnovijim znanstvenim spoznajama. Nakon pozitivnog

završetka ocjene, odnosno ukoliko je utvrđeno da je omjer koristi i rizika povoljan, izdaje se odobrenje za stavljanje lijeka u promet. Za izdavanje odobrenja na teritoriju RH odgovoran je HALMED.

Po pozitivnom završetku postupaka, uz odobrenje, nositelju se također odobravaju i izdaju tekstovi sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označavanja koji u slučaju europskih postupaka moraju biti harmonizirani za sve zemlje sudonice u postupku (6).

1.3 Zakonodavni okvir za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU

Tijekom postupka davanja odobrenja za stavljanje lijekova koji sadrže FKD u promet, zahtjevi se ocjenjuju koristeći utvrđena načela analize omjera koristi i rizika primjene lijeka. Način, uvjeti i dokumentacija koju je potrebno priložiti pri podnošenju zahtjeva za davanje odobrenje ovisi o vrsti zahtjeva, skupini u koju lijek pripada te o traženoj zakonskoj osnovi, a mora biti u skladu s primjenjivim propisima te regulatornim i stručnim smjernicama važećim na području EU. Direktivom o lijekovima za primjenu kod ljudi EK 2001/83/EC propisano je da zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora sadržavati odgovarajuće farmaceutsko-kemijske podatke, kao i rezultate ispitivanja djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka (5).

Prilikom razvoja lijeka i pripreme dokumentacije, potrebno se osvrnuti na vodiče i smjernice koje objavljuje EMA, decentralizirana agencija EU odgovorna za znanstvenu evaluaciju, nadzor i praćenje sigurnosti lijekova unutar EU (1,7). Prilikom nekliničkog razvoja lijekova koji sadrže FKD potrebno se osvrnuti na smjernicu EMEA/CHMP/SWP/258498/2005: “Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products” (8), a za klinički razvoj primjenjiva je smjernica EMA/CHMP/158268/2017: “Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, Rev 2” (9). Za izbor vrste postupka u sklopu kojeg će zahtjev za davanje odobrenja takvoj vrsti lijeka biti podnesen potrebno je koristiti smjernicu EK: “Notice to Applicants – Volume 2A; Procedures for marketing authorisation; Chapter 1; Marketing Authorisation, Rev 11 (10), dok se za sadržaj i način prilaganja dokumentacije HALMED-u potrebno osvrnuti na smjernicu EK: “Notice to Applicants – Volume 2B; Medicinal products for human use; Presentation and format of the dossier; Common Technical Document (CTD) (11).

1.3.1 Nacionalna legislativa na području Republike Hrvatske

Način podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja u Republici Hrvatskoj propisan je ZOL-om (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) i Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13., 28/20. i 32/21.). Nacionalnim Zakonom u pravni poredak RH prenijele su se sve primjenjive direktive i uredbe Europskog parlamenta, Vijeća i EK, s namjerom usklađivanja zakonodavstva o lijekovima s ostalim državama članicama EU.

Budući da su lijekovi koji sadrže FKD novije skupine lijekova za koje se pojavio pojačan interes zadnjih godina, postupak njihovog odobravanja iz regulatornog aspekta još uvijek nije ujednačen na području EU i na američkom tržištu, a postupak ocjene razlikuje se među državama članicama EU, stoga se javlja potreba za harmonizacijom regulatornih smjernica. Radi se o kompleksnim lijekovima za koje se zahtjevi mogu podnijeti pod različitim zakonskim osnovama, proces znanstvene ocjene dokumentacije je vrlo složen, a propisi i zahtjevi koje je potrebno zadovoljiti tijekom razvoja lijeka često podnositeljima nisu dovoljno jasno obrazloženi i definirani (12). Ova problematika bit će diskutirana u nastavku rada.

2. Cilj istraživanja

Cilj specijalističkog rada je prikazati regulatorne specifičnosti razvoja i dobivanja odobrenja za lijekove koji sadrže FKD na području EU. Rad će pritom pregledno prikazati, analizirati i raspraviti regulatorne smjernice EMA-e i EK, kao i nacionalne propise primjenjive u razvoju i odobravanju lijekova koji sadrže FKD. Ovo istraživanje nastoji sistematizirati postupke pri kojima se zahtjevi za odobrenje lijekova mogu podnijeti na području EU, moguće zakonske osnove po kojima se zahtjev za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka koji sadrži FKD u promet može podnijeti, te relevantne znanstvene i regulatorne kriterije za dobivanje odobrenja. Dodatno će biti prikazane i smjernice koje izdaje Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) i Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA), koje, iako nisu obvezujuće za teritorij RH, mogu biti korisne tijekom razvoja lijeka i pripreme dokumentacije za davanje odobrenja.

Razmatrat će se i pojedine aktualne teme vezane za lijekove koji sadrže FKD, kao što je potreba za harmonizacijom regulatornih smjernica na području EU i SAD-a, zatim kliničke prednosti i nedostaci ovakvih lijekova u današnjoj terapiji te će se prikazati podaci o do sada odobrenim lijekovima s FKD.

3. Materijali i metode - Sustavni pregled saznanja o temi

3.1 Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća

Tržište lijekova u EU regulirano je jednim temeljnim pravnim dokumentom, a to je Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o Zakoniku Zajednice. Direktiva se primjenjuje na industrijski proizvedene lijekove za uporabu kod ljudi, namijenjene za stavljanje u promet na teritoriju zemalja članica EU. Glavni cilj Direktive je osigurati zaštitu javnog zdravlja unutar EU, uspostavljajući pravila za odobravanje lijekova, promet lijekovima, i provjeru kakvoće lijekova.

Direktivom su propisani prethodno spomenuti postupci i zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, pri čemu su definirani kriteriji za ocjenu kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova. Pritom je određena potrebna dokumentacija i ispitivanja koja je potrebno provesti, odnosno dostaviti njihove podatke u svrhu ishoda odobrenja.

Dodatno, Direktiva uspostavlja farmakovigilancijski sustav, odnosno sustav praćenja sigurnosti lijekova nakon dobivanja odobrenja. Propisuje da farmaceutske tvrtke moraju prikupljati i prijavljivati informacije o nuspojavama lijekova te provoditi ispitivanja sigurnosti nakon dobivanja odobrenja te poduzeti sve odgovarajuće mjere za zaštitu javnog zdravlja. Također uključuje i odredbe o dobroj proizvođačkoj praksi (engl. *Good Manufacturing Practice, GMP*) kako bi se osigurala dosljedna proizvodnja lijekova i ispunjavanje standarda kakvoće. Utvrđuje zahtjeve za puštanje serije lijeka u promet, provjeru kakvoće te nadzor i provjeru proizvodnje lijekova. Nadalje, Direktiva propisuje da lijekovi trebaju imati odgovarajuće označivanje i pakiranje koje će pružati jasne i točne informacije namijenjene zdravstvenim djelatnicima i pacijentima, što uključuje smjernice o sadržaju i čitljivosti označivanja, kao i zahtjeve za izradu upute o lijeku. Direktivom je također regulirano i oglašavanje lijekova, kako bi spriječilo optičaj lažnih ili zavaravajućih informacija prema stanovništvu. Utvrđuje pravila za sadržaj i prezentaciju promidžbenih materijala, sponzorstva promidžbenih i znanstvenih skupova i interakcije stručnih suradnika prodaje lijekova sa osobama ovlaštenim za propisivanje i izdavanje lijekova. Naposljetku, Direktiva utvrđuje klasifikaciju lijekova, kao što je primjerice podjela po svrsi njihovog izdavanja, odnosno podjela lijekova na recept i bez recepta, te propisuje uvjete pod kojima se različite skupine lijekova mogu staviti na tržište i njima prometovati (12).

Direktiva 2001/83/EZ izravno se prenosi u nacionalne zakone i propise svake države članice EU, stoga je na području RH prenesena u ZOL (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18.), dok su odredbe Dodatka I Direktive prenesene u nacionalni Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13., 28/20., 32/21.) (1,7).

3.2 Zakon o lijekovima

Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18.) donesen je na temelju članka 89. Ustava RH na sjednici Hrvatskog sabora održanoj 14. lipnja 2013. godine. Njime se utvrđuje postupak ispitivanja i stavljanja lijeka u promet, zatim proizvodnja lijeka, označivanje, klasifikacija lijekova, promet lijekovima, farmakovigilancija, provjera kakvoće, oglašavanje, opskrba hrvatskog tržišta lijekovima i nadzor nad lijekovima, ispitivanim lijekovima, djelatnim i pomoćnim tvarima, što je detaljnije opisano u gornjem poglavlju o sadržaju Direktive. Osim prethodno spomenute Direktive 2001/83/EZ, u ZOL su preneseni i brojni ostali pravni akti, odnosno direktive i uredbe Europskog parlamenta i Vijeća te Komisije. Ovim pravnim aktom propisana je potrebna dokumentacija, odnosno opisan opseg podataka o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka kojeg je potrebno dostaviti HALMED-u prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet na tržištu RH. Cilj ZOL-a je prvenstveno zaštita javnog zdravlja, kao i osiguranje dostupnosti lijekova koji su učinkoviti i sigurni za primjenu na području RH. Zakon se periodički ažurira kako bi bio u skladu s važećim propisima na području EU, stoga su trenutno na snazi i Zakon o izmjeni Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 90/14.) te Zakon o izmjenama i dopunama Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 100/18.) (1).

3.3 Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13., 28/20., 32/21.) donesen je 1.7.2013. od strane ministra zdravlja na temelju članaka usvojenog ZOL-a. Pravilnik utvrđuje način, uvjete i potrebnu dokumentaciju za različite vrste zahtjeva koji se mogu podnijeti pri HALMED-u, a to su zahtjevi za davanje, obnovu, ukidanje i prijenos odobrenja te odobrenje izmjena u dokumentaciji o lijeku. Propisuje sadržaj informacija o lijeku, odnosno sažetka opisa svojstava lijeka,

upute o lijeku i označavanja lijeka te opisuje strukturu i sadržaj dokumentacije za sve lijekove općenito, ali i za pojedine specifične skupine lijekova kao što su tradicionalni biljni lijekovi i homeopatski lijekovi. Prema Pravilniku, dokumentacija koju je potrebno dostaviti prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora biti na hrvatskom ili engleskom jeziku te se obavezno podnosi u elektroničkom obliku zajedničkog tehničkog dokumenta s naprednim mogućnostima pretraživanja i pregleda kroz dokumentaciju (engl. *Electronic Common Technical Document*, eCTD). Osnovi dijelovi eCTD strukture su sljedeći:

- Modul 1: administrativni podaci i informacije o lijeku te specifični nacionalni zahtjevi,
- Modul 2: sažeci dokumentacije o kakvoći lijeka te nekliničkim i kliničkim podacima,
- Modul 3: podaci o kakvoći lijeka,
- Modul 4: izvješća o nekliničkim ispitivanjima lijeka,
- Modul 5: izvješća o kliničkim ispitivanjima lijeka.

Sadržaj svakog pojedinog Modula propisan je Dodatkom I. Pravilnika te će detaljnije biti opisan u poglavlju o smjernici „Notice to Applicants Volume 2B“. Struktura dokumentacije prema Modulima 1-5 primjenjiva je za sve zemlje članice EU, no za područje RH je također vrijede specifični nacionalni zahtjevi propisani Pravilnikom, prema kojem je, primjerice, potrebno dostaviti izjavu budućeg nositelja odobrenja koji nema sjedište u RH kojom imenuje svog predstavnika sa sjedištem u RH (lokalnog predstavnika) i njegove podatke (naziv, adresa i telefonski broj), ako je primjenjivo, te dokaz da budući nositelj odobrenja ima osobu odgovornu za farmakovigilanciju s prebivalištem u RH odobrenu od HALMED-a, ili dokaz da je zahtjev za odobrenje odgovorne osobe za farmakovigilanciju s prebivalištem u RH predan HALMED-u.

Nacionalni Pravilnik potrebno je slijediti prilikom razvoja lijeka koji FKD, prilikom čega je posebnu pažnju potrebno obratiti na specifičnosti u poglavljima o farmakologiji, farmakokinetici (engl. *pharmacokinetics*, PK), toksikologiji te o izvješćima kliničkih ispitivanja.

Sukladno Pravilniku potrebno je u sklopu zahtjeva dostaviti odgovarajuću dokumentaciju za lijekove koji sadrže FKD prema odabranoj zakonskoj osnovi po kojoj se zahtjev podnosi, što će biti detaljnije opisano u idućem poglavlju. Nakon dobivenog odobrenja, Pravilnik je potrebno pratiti prilikom prijave izmjena odobrenja HALMED-u, bilo da se tiču proizvodnog procesa, kakvoće lijeka, sigurnosti primjene ili bilo kojeg drugog aspekta životnog ciklusa lijeka koji sadrži FKD (7).

3.4 Zakonske osnove lijekova koji sadrže FKD

Zakonska osnova lijeka podrazumijeva određeni članak Direktive 2001/83/EZ, odnosno odgovarajući članak nacionalnog ZOL-a prema kojem se podnosi zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ovisno o zakonskoj osnovi mijenjat će se sadržaj dokumentacije o lijeku te samim time i način ocjene koja se provodi pri regulatornom tijelu. Također će utjecati i na izgled konačnih informacija o lijeku. Odabir zakonske osnove ovisi o smjeru razvoja lijeka kojeg je podnositelj proveo. Zakonske osnove možemo podijeliti prema cjelovitoj ili skraćenoj dokumentaciji koju je potrebno dostaviti uz zahtjev, pri čemu pojam cjelovita dokumentacija obuhvaća dostavljanje cjelovitog Modula 4 (neklinička ispitivanja) i Modula 5 (klinička ispitivanja), dok za skraćenu dokumentaciju pojedine dijelove Modula 4 i 5 nije nužno dostaviti jer se ovi dijelovi pozivaju na referentni lijek.

Zakonska osnova za davanje odobrenja za lijekove koji sadrže FKD s cjelovitom dokumentacijom može biti prema sljedećim člancima:

- Članak 26. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/1.8): cjelovita dokumentacija; odgovara čl. 8(3) Direktive 2001/83/EC,
- Članak 34. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/1.8): lijek s provjerenom medicinskom uporabom; odgovara čl. 10a Direktive 2001/83/EC,
- Članak 35. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/1.8.): lijek koji sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari; što odgovara čl. 10b Direktive 2001/83/EC,
- Članak 36. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/1.8.): informirani pristanak; odgovara čl. 10c Direktive 2001/83/EC.

Lijekovi odobreni prema prethodno navedenim zakonskim osnovama mogu se koristiti kao referentni lijekovi za razvoj i predaju zahtjeva za lijekove koji se odobravaju uz skraćenu dokumentaciju.

Prema ZOL-u su moguće sljedeće zakonske osnove sa skraćenom dokumentacijom:

- Članak 29. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18.): generički lijek; odgovara čl. 10(1) Direktive Direktive 2001/83/EC,
- Članak 32. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13, 90/14., i 100/18): hibridna zakonska osnova; odgovara članku 10(3) Direktive 2001/83/EC.
- Članak 33. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18.): biosličan lijek; odgovara čl. 10(4) Direktive 2001/83/EC.

Dodatno, ukoliko se radi o tradicionalnom biljnom lijeku, takva vrsta lijeka može ići pojednostavljenim postupkom po čl. 63. ZOL-a (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18), odnosno čl. 16a (1) Direktive 2001/83/EC, pri kojem se odobrenje izdaje na osnovi pozitivne ocjene dokaza o tradicionalnoj primjeni tijekom najmanje 30 godina u svijetu, odnosno najmanje 15 godina u EU (1).

3.4.1 Cjelovita dokumentacija

Članak 26. ZOL-a, odnosno članak 8(3) Direktive propisuje da je prema ovoj zakonskoj osnovi moguće podnijeti zahtjev za lijek koji sadrži novu djelatnu tvar, ili poznatu djelatnu tvar, pri čemu je potrebno dostaviti cjelovita vlastita ispitivanja: farmaceutska ispitivanja kakvoće (fizikalno-kemijska, biološka ili mikrobiološka ispitivanja), preklinička ispitivanja (toksikologija i farmakologija) te klinička ispitivanja. Moduli 4 i 5 u dokumentaciji mogu se sastojati i od kombinacije ograničenih ispitivanja koja je podnositelj podnio uz dodatak bibliografskih literaturnih referenci za područja koja nedostaju. Tekstovi informacija o lijeku odobravaju se na kraju postupka, a podnositelj ih izrađuje na temelju vlastitih podataka i literaturnih podataka (1).

3.4.2 Provjerena medicinska uporaba

U slučaju kad djelatne tvari lijeka imaju provjerenu medicinsku uporabu u EU ili RH od najmanje 10 godina, odnosno poznatu djelotvornost i prihvatljivu sigurnost primjene, članak 34. ZOL-a, odnosno članak 10a Direktive propisuje da podnositelj nije obavezan priložiti rezultate nekliničkih i kliničkih

ispitivanja. Umjesto podataka o spomenutim ispitivanjima potrebno je dostaviti odgovarajuće literaturne podatke, koji moraju biti iscrpni i služiti za dokazivanje tvrdnje da su se djelatne tvari široko primjenjivale u periodu od 10 godina. Pritom dokaz o medicinskoj primjeni lijeka ne mora nužno biti vezan uz uporabu odobrenog lijeka, a proučava se razdoblje od prve sistematične dokumentirane uporabe djelatne tvari na području EU/EEA. Ukoliko podnositelj predlaže nove indikacije u svom zahtjevu za davanje odobrenja u odnosu na indikacije potkrijepljene literaturnim referencama, potrebno je ipak dostaviti dodatne nekliničke podatke te podatke o novoj indikaciji i sigurnosti primjene. Tekstovi informacija o lijeku odobravaju se na kraju postupka, a izrađuju se na temelju literaturnih podataka (1). Zahtjevi za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova s FKD namijenjenih za primjenu kod bolesnika čija je bolest pod kontrolom uz primjenu kombinacije tih istih djelatnih tvari zasebno, ali u istom doznom intervalu i vremenu, mogu se podnijeti na temelju članka 34. ZOL-a, odnosno članka 10a Direktive. U tom slučaju, dostavljene literaturne reference moraju se odnositi na sistematičnu i dokumentiranu primjenu kombinacije tih djelatnih tvari. Međutim, moguće je priložiti informacije i o svakoj tvari zasebno, što se obično događa u situacijama kada podnositelj želi obrazložiti nedostatak specifičnih podataka o kombinaciji referirajući se na dostupnu literaturu o pojedinačnim tvarima (10).

3.4.3 Lijek koji sadrži novu kombinaciju poznatih djelatnih tvari

Za lijekove koji sadrže djelatne tvari koje su pojedinačno bile odobrene na području RH, odnosno na području EU/EEA, međutim nisu kao kombinacija do sada korištene u terapijske svrhe, podnositelj može podnijeti zahtjev na temelju članka 35. ZOL-a, odnosno 10b Direktive 2001/83/EC. Uvjet za ovu zakonsku osnovu je da su djelatne tvari odobrene u bilo kojoj zemlji članici EU/EEA putem europskog ili nacionalnog postupka te se ne mora raditi o istoj državi u kojoj je zahtjev za odobrenje FKD podnesen. Ovaj članak propisuje da je podnositelj obavezan priložiti odgovarajuće rezultate novih nekliničkih i kliničkih ispitivanja primjenjivih za kombinaciju koju predlaže, ali nije obavezan priložiti znanstvene podatke ili rezultate ispitivanja za svaku djelatnu tvar zasebno. Moduli 4 i 5 mogu se sastojati od kombinacije ograničenih ispitivanja koja je podnositelj podnio uz dodatak bibliografskih literaturnih referenci za područja koja nedostaju. Izostanak bilo kakvih potrebnih podataka za kombinaciju potrebno je opravdati sa znanstvenog i regulatornog stajališta. Svaka kombinacija djelatnih tvari spada u novi

lijek te dobiva zasebno odobrenje u odnosu na lijek koji sadrži monokomponentu. Tekstovi informacija o lijeku izrađuju se na temelju podnositeljevih vlastitih i literaturnih podataka (1).

3.4.4 Informirani pristanak

U slučaju kada jedan nositelj odobrenja dozvoli drugom nositelju korištenje svoje dokumentacije o lijeku na temelju koje je dobio odobrenje za stavljanje lijeka u promet, s ciljem podnošenja novog zahtjeva za lijek istog kvalitativnog i kvantitativnog sastava djelatnih tvari i istog farmaceutskog oblika, to nazivamo informiranim pristankom sukladno čl. 36 ZOL-a, odnosno čl. 10c Direktive. U sklopu zahtjeva podnesenog prema informiranom pristanku, podnositelj nije obvezan priložiti rezultate nekliničkih i kliničkih ispitivanja, već umjesto njih prilaže dokaz o suglasnosti inicijalnog nositelja odobrenja za korištenje njegove farmaceutske, nekliničke i kliničke dokumentacije o lijeku. Ova zakonska osnova ne odnosi se na generičke lijekove. Tekstovi informacija o lijeku izrađuju se na temelju tekstova lijeka za kojeg je dana suglasnost za korištenje dokumentacije (1).

3.4.5 Generički lijek

Prema članku 29. ZOL-a, pojam generički lijek odnosi se na lijek koji ima isti kvalitativni i kvantitativni sastav djelatnih tvari te isti farmaceutski oblik kao referentni lijek, a da je pritom dokazana njegova bioekvivalentnost s referentnim lijekom odgovarajućim ispitivanjima biološke raspoloživosti. Istim djelatnim tvarima smatraju se različite soli, esteri, eteri, izomeri, mješavine izomera, kompleksi ili derivati djelatnih tvari, ukoliko ne postoje značajne razlike u njihovim svojstvima u pogledu sigurnosti primjene i/ili djelotvornosti. Ako su pak primijećene značajne razlike, podnositelj je HALMED-u, odnosno regulatornoj agenciji kojoj je zahtjev podnesen, obvezan dostaviti dodatne podatke kojima će dokazati njihovu sigurnost primjene. Različiti oralni oblici s trenutnim oslobađanjem prema ZOL-u se smatraju istim farmaceutskim oblikom.

Ovakva vrsta zahtjeva se u dijelovima dokumentacije referira na podatke sadržane u dokumentaciji referentnog lijeka te nije potrebno dostaviti cjelovite Module 4 i 5 (1). Kao referentni lijek može se koristiti lijek koji je odobren u bilo kojoj državi članici EU/EEA prema prethodno opisanim zakonskim osnovama s potpunom dokumentacijom (članci 8(3), 10a, 10b i 10c Direktive) nakon što je isteklo razdoblje zaštite podataka. Razdoblje zaštite podataka (engl. *data exclusivity*) traje osam godina, nakon

čega slijedi razdoblje zaštite stavljanja lijeka u promet koje traje još dvije godine (*engl. market exclusivity*), uz još jednu dodatnu godinu ako je za referentni lijek u međuvremenu odobrena nova indikacija (8+2+1) (10,13). U određenim slučajevima nije potrebno provesti ispitivanja bioekvivalencije, kao što je traženje izuzeća (*engl. biowaiver*) za dodatnu jačinu, izuzeće po BCS (*engl. Biopharmaceutics Classification System*) klasifikaciji ili izuzeće za određene formulacije lijeka (lijek koji je vodena otopina za primjenu kroz usta u trenutku primjene, bez utjecaja pomoćnih tvari ili intravenska otopina, bez utjecaja pomoćnih tvari). Za FKD moguće je tražiti izuzeće po BCS klasifikaciji ukoliko sve djelatne tvari u kombinaciji pripadaju BCS klasi I ili II, a pomoćne tvari ispunjavaju kriterije u dijelu IV.2. smjernice EMA-inog Povjerenstva za humane lijekove (*engl. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) pod nazivom „Guideline on the Investigation of Bioequivalence (CHMP)“ (14). Više o BCS klasama i bioekvivalenciji dostupno je u spomenutoj smjernici, na stranici EMA-e.

3.4.6 Hibridna zakonska osnova

Ukoliko gotov lijek ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka zbog toga što bioekvivalenciju nije moguće dokazati ispitivanjima biorasploživosti, kao što je slučaj kod lokalno-djelujućih lijekova ili u slučajevima kada je izmijenjena djelatna tvar, odnosno djelatne tvari, terapijske indikacije, jačina, farmaceutski oblik ili put primjene u odnosu na referentni lijek, zahtjev za davanje odobrenja može se podnijeti prema hibridnoj zakonskoj osnovi, čl. 32. ZOL-a, odnosno čl. 10(3) Direktive.

U određenim dijelovima dokumentacije podnositelj će se pozvati na nekliničke i kliničke rezultate ispitivanja referentnog lijeka, dok će dijelom dostaviti nove, vlastite kliničke i nekliničke podatke, literaturne reference ili odgovarajuća obrazloženja o nedostavljanju propisanih podataka.

3.4.7 Biosličan lijek

Članak 33. ZOL-a, odnosno članak 10(4) Direktive, propisuje dokumentaciju koju je potrebno dostaviti uz zahtjev za davanje odobrenja biološkom lijeku čiji je referent također biološki lijek, međutim, ne odgovara u potpunosti definiciji generičkog lijeka zbog razlika s obzirom na sirovine ili razlika u proizvodnom postupku obaju lijekova. Definicija biosličnog lijeka bi bila gotov lijek koji ima sličnu kakvoću, sigurnost primjene i djelotvornost kao izvorni biološki lijek. U ovom slučaju ipak je potrebno

u sklopu Modula 4 i 5 priložiti rezultate nekliničkih ili kliničkih ispitivanja, uzimajući u obzir karakteristike svakog biološkog lijeka. Ako referentni biološki lijek ima odobrenje za više indikacija, bioslični lijek mora obrazložiti ili dokazati sigurnost i djelotvornost posebno za svaku od navedenih indikacija (1, 7).

Dužnost podnositelja zahtjeva pri razvoju lijeka koji sadrži FKD jest da odabere odgovarajuću zakonsku osnovu prema provedenom razvoju lijeka, u skladu s nacionalnim Zakonom i Pravilnikom.

3.5 Smjernice Europske komisije

Nakon što je podnositelj odabrao zakonsku osnovu, kao regulatorni vodič pri odabiru postupka za dobivanje odobrenja i pripremu dokumentacije mogu poslužiti smjernice koje izdaje EK: Notice to Applicants (NtA) Volume 2A i Notice to Applicants Volume 2B. Iako su poglavlja koja čine ove smjernice propisana i u prethodno prikazanom nacionalnom ZOL-u i Pravilniku o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, smjernice EK mogu biti korisne u radu pri europskim postupcima u koje su uključene ostale zemlje članice EU.

Kako bi dokumenti bili u skladu s najnovijom regulativom, nekoliko puta je revidirano prvo izdanje dokumenta NtA nakon inicijalne objave 1986. godine. Postupci za davanje odobrenja izmijenjeni su 1993. godine te su centralizirani postupak i postupak međusobnog priznavanja postali primjenjivi od 1995. g, nakon čega je donesen zaključak da je potrebno odvojiti dijelove NtA po području koje obuhvaćaju. Dio koji se odnosi na postupke davanja odobrenja prozvan je Volume 2A, dok je dio koji prikazuje strukturu dokumentacije odvojen kao Volume 2B. 2000. godine javila se potreba za novim dokumentom koji će opisivati specifične regulatorne smjernice, radi čega je dodan Volume 2C (11).

3.5.1 Notice to Applicants Volume 2A

Primarni cilj smjernice Notice to Applicants Volume 2A; Procedures for marketing authorisation; Chapter 1; Marketing authorisation, kao i ostale farmaceutske legislative na području EU, je zaštita javnog zdravlja uz neometan razvoj farmaceutske industrije i tržišta lijekovima. Unutar smjernice opisani su općeniti principi zakonodavstva za lijekove koji se primjenjuju na području EU, a služe da bi olakšali razumijevanje i primjenu Uredbe 726/2004 te Direktive 2001/83/EC. Smjernica predstavlja

harmoniziran način interpretacije regulatornih zahtjeva farmaceutskog zakonodavstva EU od strane EMA-e, EK te država članica EU i sama po sebi nije pravno obvezujuća, već služi samo kao vodilja.

U dokumentu je opisano 8 poglavlja, što uključuje detaljne informacije o odobrenju za stavljanje lijeka u promet, postupcima davanja odobrenja, arbitražnim postupcima, vrstama zahtjeva prema zakonskim osnovama, razdoblju zaštite podataka i stavljanja na tržište kod referentnih lijekova, izmjene u dokumentaciji i proširenja odobrenja te podatke o proceduri koja uključuje glavnu dokumentaciju o plazmi (engl. *Plasma Master File*, PMF) i glavnu dokumentaciju o antigenu cjepiva (engl. *Vaccine Antigen Master File*, VAMF).

Privitci smjernice (Annex I i Annex II) propisuju definiciju nove djelatne tvari te dodatna ispitivanja potrebna za zahtjeve podnesene pod člankom 10 Direktive, odnosno za zahtjeve za proširenja odobrenja (10).

3.5.2 Notice to Applicants Volume 2B

Dokument Notice to Applicants Volume 2B opisuje način sastavljanja i prezentacije dokumentacije za davanje odobrenja u CTD obliku (engl. *Common Technical Document*). U ovoj smjernici opisani su zahtjevi za standardnu dokumentaciju za stavljanje lijeka u promet prema Annex-u I Direktive 2001/83/EC, u skladu s internacionalnim dogovorima o strukturi i formatu CTD-a donesenim 2000. godine unutar okvira Međunarodne Konferencije o Harmonizaciji (engl. *International Conference on Harmonisation*, ICH). Smjernica detaljno prolazi izgled Modula 1-5, kao i specifične propise za pojedine vrste zahtjeva, kao što su biljni lijekovi. Za svaki Modul priložen je popis relevantnih CHMP i/ili ICH smjernica koje je potrebno koristiti prilikom pripreme dokumentacije. Važno je uzeti u obzir da opisana CTD struktura ne propisuje točan sadržaj dokumentacije koja je potrebna da bi podnositelj ishodio odobrenje, kao što je navođenje određenih ispitivanja, već samo opisuje kako sistematizirati i strukturirati podatke dobivene tijekom razvoja lijeka da bi odgovarali internacionalnom CTD obliku. Prilikom sastavljanja Modula 5 za lijekove koji sadrže FKD dokument se referira na EMA-inu smjernicu *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products* koja će biti opisana u daljnjim dijelovima rada (10).

Notice to Applicants Volume 2C odnosi se na skup smjernica za dijelove regulative, kao što su smjernica o novoj terapijskoj indikaciji za tvar s provjerenom medicinskom uporabom, smjernica o sažetku opisa svojstava lijeka i smjernica o pomoćnim tvarima u označavanju i uputi o lijeku (15). Budući da se radi o smjernicama s vrlo specifičnom tematikom, nisu detaljnije opisane u sklopu ovog rada.

3.6 Smjernice Europske agencije za lijekove (EMA)

EMA je decentralizirano regulatorno tijelo EU odgovorno za znanstvenu ocjenu, nadzor i praćenje sigurnosti lijekova unutar EU. EMA koristi brojne regulatorne mehanizme kako bi olakšala razvoj i dostupnost lijekova za dobrobit pacijenata, među kojima je izdavanje znanstvenih i regulatornih smjernica o zahtjevima za ispitivanje kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijekova (16). U razvoju lijekova koji sadrže FKD od koristi mogu biti EMA-ine smjernice za lijekove za primjenu u ljudi: „Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products“ i „Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products“, posebna smjernica za biljne lijekove: „Guideline on the Clinical Assessment of Fixed Combinations of Herbal Substances/Herbal Preparations“ i naposljetku smjernica za veterinarske lijekove: „Guideline on pharmaceutical fixed combination products“.

3.6.1 Smjernica za neklinički razvoj lijekova s FKD

Dokument pod nazivom „Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products“ izdaje CHMP, kao regulatorni vodič za neklinički razvoj lijekova koji sadrže FKD. Smjernica daje preporuke za provođenje ispitivanja sigurnosti, opće toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenosti, reproduktivne toksičnosti, odabir doze i vrste životinja kod razvoja lijekova s FKD. Cilj nekliničkih ispitivanja kod FKD je okarakterizirati potencijalne aditivne učinke, kao i potencirajuće ili antagonističke učinke komponenti kada se koriste zajedno, s obzirom na farmakologiju, PK ili toksikologiju kombinacije. Uz to, ovakva ispitivanja mogu identificirati toksičnosti koje nisu prije opisane kod monokomponenti, već su jedinstvene za kombinaciju.

U smjernici je naglašeno da opseg i dizajn nekliničkih ispitivanja ovisi o čimbenicima kao što je postojeća klinička i neklinička literatura o monokomponentama, karakteristike pojedinačnih komponenti te planirana duljina primjene lijeka.

Postoji nekoliko vrsta FKD o kojima će dizajn ispitivanja ovisiti:

- fiksna kombinacija djelatnih tvari koje su već odobrene kao kombinacija
- fiksna kombinacija odobrenih djelatnih tvari koje nisu odobrene u kombinaciji
- fiksna kombinacija koja sadrži jednu ili više tvari koje odgovaraju definiciji nove djelatne tvari
 - nova djelatna tvar u kombinaciji s jednom ili više odobrenih/poznatih djelatnih tvari
 - kombinacija dviju ili više novih djelatnih tvari.

U prvom slučaju, ukoliko već postoje dokumentirani podaci o sigurnoj primjeni monokomponenti lijeka i njihovoj kombinaciji, nije potrebno ponavljati ispitivanja na životinjama. U slučajevima kada prethodno nisu opisane studije s kombinacijom, iako je sigurnost i učinkovitost pojedinačnih tvari dokumentirana (drugi slučaj), i dalje je potrebno istražiti moguće farmakodinamičke (engl., *pharmacodynamics*, PD) i PK interakcije te razmotriti potrebu o dodatnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti i studijama toksičnosti. Potencijalno će biti potrebno dostaviti rezultate tzv. „bridging“ studija kojima se dokazuje da nema razlike u kontrolnoj/kontrolnim skupinama u kojima se primjenjuju monokomponente u odnosu na primjenu kombinacije. Prilikom razvoja fiksne kombinacije s jednom ili više novih djelatnih tvari, podnositelj može razviti cjeloviti neklinički program s novom djelatnom tvari uz „bridging“ studije s kombinacijom. Druga opcija kod novih djelatnih tvari je da podnositelj provede opsežan neklinički program za kombinaciju, a uz njega dostavi ograničen broj ispitivanja s novom djelatnom tvari zasebno.

Što se tiče odabira odgovarajuće doze, poželjno je da izloženost rasponu doziranja predstavlja kliničku sliku koja je očekivana kod ljudi, uz izbjegavanje nekliničkih učinaka visokih doza koji bi mogli biti irelevantni za procjenu sigurnosti u ljudi.

Općenita toksikološka ispitivanja obično je dovoljno provesti na jednoj odgovarajućoj vrsti životinja. Za fiksne kombinacije koje sadrže tvari indicirane za dugotrajnu uporabu bez prethodnih podataka o kombinaciji preporučljivo je odraditi ispitivanje toksičnosti ponovljene doze u trajanju od 3 mjeseca, koje je potrebno potkrijepiti toksikokinetičkim podacima. Moguće je i odraditi studiju kraćeg trajanja ukoliko se radi o lijeku za kojeg je predložena kratka klinička uporaba. Za fiksne kombinacije ne-geneotoksičnih tvari nije potrebno odraditi ispitivanja genotoksičnosti kombinacije. Karcinogeni

potencijal kombinacije procjenjuje se na temelju postojećih podataka za monokomponente, dakle, ukoliko zasebno nemaju karcinogeni potencijal, nije potrebno dostaviti ovu vrstu ispitivanja. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti također ne moraju biti nužna ukoliko su djelatne tvari zasebno ispitane i imaju poznat reproduktivni profil toksičnosti.

Prilikom dizajna nekliničkih studija za lijekove koji sadrže FKD važno je uzeti u obzir svojstva i moguće interakcije komponenti te na temelju dostupnih podataka procijeniti potrebu za dodatnim ispitivanjima sigurnosti primjene. Za ostale informacije o nekliničkim podacima primjenjive općenito na lijekove za primjenu u ljudi potrebno se referirati na internacionalno harmoniziranu smjernicu ICH M3 (R2) „Guidance on Non-Clinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals“, datiranu 11.06.2009 (8).

3.6.2 Smjernica za klinički razvoj lijekova s FKD

Smjernicu „Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products“, kao i prethodno opisanu nekliničku smjernicu, izdaje CHMP. Trenutno je na snazi druga revizija smjernice koja opisuje zahtjeve za klinički razvoj lijekova s FKD, koji mora biti u skladu s namijenjenom terapijskom uporabom i indikacijom lijeka, neovisno o odabranoj zakonskoj osnovi. Navedeni dokument primjenjiv je primarno na male molekule, neovisno o putu primjene i farmaceutskom obliku, ali općeniti principi također su primjenjivi i na biološke lijekove. U glavnini obuhvaća razvoj lijekova s fiksnom kombinacijom dviju djelatnih tvari, međutim, očekuje se da bi isti principi vrijedili i ukoliko se radi o kombinacijama s tri ili više djelatnih tvari.

Prema smjernici, tri su osnovna regulatorna zahtjeva za lijekove koji sadrže FKD, a bit će detaljnije opisani u nastavku:

1. obrazloženje farmakološkog i medicinskog razloga za korištenje kombinacije,
2. uspostavljanje baze dokaza za:
 - relevantan doprinos svih djelatnih tvari u kombinaciji željenom terapijskom učinku (terapijski scenarij može biti dodatno liječenje, zamjenska terapija ili početno liječenje kombinacijom)
 - pozitivan odnos koristi i rizika za kombinaciju u ciljanoj indikaciji,
3. dokazivanje da su podaci o kombiniranoj primjeni zasebnih djelatnih tvari relevantni za lijek s FKD.

Što se tiče prve točke, od podnositelja zahtjeva očekuje se da obrazloži farmakološki i medicinski razlog primjene kombinacije tvari za namijenjenu terapijsku indikaciju te da u sklopu obrazloženja razjasni i planirani način doziranja. Razlog za primjenu kombinacije može biti da optimizira primjenu lijeka glede broja doza koje se moraju primijeniti i time poboljša suradljivost pacijenta, ili da pomogne pacijentu prilikom primjene terapije koja uključuje uzimanje većeg broja različitih djelatnih tvari. Nije dovoljno samo obrazložiti navedeno, već kombinacija mora pokazati poboljšani omjer koristi i rizika, odnosno povećanu učinkovitost i/ili sigurnost u usporedbi s korištenjem zasebnih djelatnih tvari. Pritom prednosti kombinacijske terapije moraju nadjačati potencijalne nedostatke, kao što je pojava novih ili pojačanje postojećih nuspojava, a i činjenica da je lijekove koji sadrže FKD ponekad teško prilagoditi potrebama individualnih pacijenata. Obrazloženje mora uključivati sve djelatne tvari u kombinaciji i njihove terapijske indikacije bi trebale biti povezane.

Druga točka opisuje bazu dokaza koja mora identificirati populaciju kod koje postoji potreba za predloženom fiksnom kombinacijom u skladu sa specifičnim terapijskim smjernicama za terapijsko područje od interesa te dokazati da svaka od djelatnih tvari doprinosi učinku i omjeru koristi i rizika (sinergistički ili aditivni učinak). Baza dokaza može uključivati klinička ispitivanja s lijekom koji sadrži FKD, i/ili klinička ispitivanja s kombiniranom primjenom pojedinačnih djelatnih tvari te podatke iz literature.

Treća točka opisuje relevantnost baze dokaza za lijek koji sadrži FKD, što se odnosi na slučaj kada baza nije napravljena na temelju samog lijeka koji sadrži FKD. U ovoj situaciji podnositelj provodi „bridging“ studije, kojima koristi podatke dobivene ispitivanjem kombinirane primjene pojedinačnih djelatnih tvari te ih „premošćuje“ na uporabu lijeka koji sadrži njihovu fiksnu kombinaciju. Za prihvaćanje ovakvog pristupa bitno je demonstrirati sličnu PK, za što se uobičajeno provode ispitivanja bioekvivalencije.

Lijekovi koji sadrže FKD obično se primjenjuju u tri moguća terapijska scenarija:

- dodatna terapija (engl. *add-on treatment*) bolesnika čiji je odgovor na postojeću terapiju nedovoljan,

- zamjenska terapija u pacijenata čije je stanje stabilizirano terapijom s dvije ili više djelatnih tvari koje se zajedno koriste, ili
- inicijalna terapija za pacijente koji do sada nisu primali nijedan oblik terapije.

Zahtjevi za svaku vrstu terapijskog scenarija bit će detaljnije opisani u nastavku.

3.6.2.1 Dodatna terapija

Pojam dodatne terapije u ovom kontekstu odnosi se na situaciju pri kojoj pacijenti liječeni optimalnom postojećom dozom monokomponenti nakon dovoljno dugog vremenskog perioda ne uspiju pokazati dovoljan odgovor na liječenje te se javlja potreba za primjenom FKD.

Kod ovakvog terapijskog scenarija potrebno je provesti ispitivanje interakcija između monokomponenti iz fiksne kombinacije (engl. *drug-drug interaction*, DDI), osim ako je interakcije moguće opisati putem *in vitro* podataka, objašnjenjem njihovog mehanizma djelovanja ili podacima iz objavljenih kliničkih ispitivanja. Također je potrebno obratiti pažnju na potencijalni utjecaj kombinacije na osjetljive skupine pacijenata, kao što su pacijenti s oštećenjem bubrega, starija populacija i slično. Ako *in vitro* podaci i/ili klinički podaci pokažu da nema PK interakcija, moguće je zatražiti izuzeće od provođenja ispitivanja u posebno osjetljivim skupinama. Podaci o PD također igraju važnu ulogu u razumijevanju farmakoloških odnosa među djelatnim tvarima u fiksnoj kombinaciji. Dizajn studije kojim će se pratiti PD krajnje točke (engl. *endpoints*, EP) a uključuje sve permutacije doze može smanjiti potrebu za određenim koracima vezanima uz dozu u studijama pacijenata s nedovoljnim odgovorom, npr. izuzeće za neke moguće korake doziranja u studijama kliničke učinkovitosti i sigurnosti. Kada se ispituju dovoljne razine doza na pacijentima, ti podaci mogu pružiti terapijsko obrazloženje za odabrane doze u studiji, odnosno studijama kliničke učinkovitosti/sigurnosti.

Kako bi se dokazalo da lijek s FKD ima veću učinkovitost u usporedbi s pojedinačnim aktivnim tvarima, kod pacijenata s nedovoljnim odgovorom na jednu (ili više) djelatnih tvari lijeka potrebno je provesti randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. *randomised controlled trials*, RCT) koja će imati cilj dokazivanja superiornosti nad terapijom monokomponentama. Moguće je tvrditi superiornost ili „dodatnu učinkovitost“ samo za djelatne tvari za koje je prethodno dokazano da pacijenti ne pokazuju dovoljan odgovor. Uobičajeni pristup pri ovakvim ispitivanjima je da se pacijenti koji nedovoljno

reagiraju na A randomiziraju da primaju B ili placebo uz kontinuiranu upotrebu A, i obrnuto. Za određena terapijska područja može se smatrati prikladnijim koristiti lijek koji pripada standardnoj terapiji (engl. *standard of care*, SOC), pri čemu bi onda lijek bio iste terapijske klase kao A ili B i sa sličnim djelovanjem, što bi dozvolilo kvantificiranje dodatnog učinka druge djelatne tvari. Takav pristup mora biti obrazložen na temelju specifičnih kliničkih smjernica. Kod takve vrste ispitivanja očekuje se dokazati doprinos svake od djelatnih tvari učinkovitosti terapije.

Za razmatranje ostalih aspekata dizajna kliničkog ispitivanja, kao što su uključni i isključni kriteriji, odgovarajući EP i slično, potrebno se referirati na relevantne terapijske smjernice. Dostupni podaci iz studija PK i PD te studija učinkovitosti/sigurnosti trebali bi omogućiti procjenu svih jačina doza lijekova s FKD. Ako postoji dokumentirana istodobna dugotrajna primjena svih djelatnih tvari u lijeku s FKD, a da je značajna i prikladna za terapijsko područje, ti se podaci mogu koristiti u zamjenu dugotrajnih studija s lijekom koji sadrži FKD.

3.6.2.2 Zamjenska terapija

U slučajevima kada su pacijenti već stabilizirani na optimalnim dozama dviju ili više različitih djelatnih tvari koje uzimaju istovremeno, ali kao odvojene lijekove, moguće je prekinuti terapiju jednom od navedenih tvari i započeti liječenje lijekom koji sadrži njihovu fiksnu kombinaciju. Tada je potrebno opravdati doprinos svake tvari željenom terapijskom učinku, pri čemu dostupna baza dokaza određuje ciljanu terapijsku indikaciju. Primjerice, ako je bazom dokaza dokumentirano da pacijenti ne daju dovoljan odgovor na monoterapiju, indikaciju je potrebno predložiti u skladu s tim tvrdnjama.

Ključna ispitivanja za ovaj scenarij su „bridging“ studije kojima bi se usporedili podaci iz PK između lijeka s FKD i odobrenih djelatnih tvari koje se uzimaju istovremeno te studije bioekvivalencije. Ako se lijek s FKD primjenjuje u različitom intervalu doziranja ili vremenu u odnosu na neku/neke od djelatnih tvari, potrebni su dodatni PD i/ili klinički podaci kako bi se potvrdila terapijska ekvivalentnost. U slučaju da drugačiji režim doziranja rezultira višim dozama po primjeni, potrebno je posebnu pažnju obratiti na procjenu sigurnosti.

Kao i kod prethodno opisane dodatne terapije, dokumentaciju o kliničkoj primjeni relevantnih lijekova u kombinaciji potrebno je dostaviti preko provedenih kliničkih ispitivanja ili se referirati na objavljenu

literaturu, ili kombinacija tih dvaju pristupa. Posebni uvjeti vrijede za lijekove s FKD koje imaju različite, ali povezane indikacije i različite farmakološke mete, primjerice lijek s FKD za liječenje bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom koji sadržava agens za modificiranje lipida i antihipertenziv. Dokumentacija mora sadržavati obrazloženje doprinosa svih djelatnih tvari terapijskom indikaciji, zatim postojanje pozitivnog omjera koristi i rizika te potencijal PK i PD interakcija primjene tih tvari u kombinaciji. Prethodno opisana DDI studija je dovoljna glede PK.

3.6.2.3 Početno kombinirano liječenje

Kod početnog kombiniranog liječenja potrebno je posebnu pozornost pridati definiciji ciljane populacije u skladu sa specifičnim terapijskom područjem u kojem se lijek razvija. Potrebno je opravdati prednosti početka terapije s dvije ili više djelatnih tvari u isto vrijeme u odnosu na postupnu primjenu monokomponenti. PD i PK zahtjevi su jednaki kao i kod prethodno opisane dodatne terapije. Cilj ovakvog liječenja može biti postizanje superiorne učinkovitosti ili poboljšane sigurnosti u usporedbi s korištenjem pojedinačnih djelatnih tvari. U slučajevima kada monoterapija neće biti dovoljna, primjerena ili opravdana s etičkog stajališta za postizanje željenog terapijskog učinka, početno kombinirano liječenje bi trebalo biti lako opravdati, a primjer za takvu terapiju je liječenje HIV-a.

Da bi se dokazala superiorna učinkovitost lijeka s FKD u odnosu na monokomponente koje imaju utvrđenu učinkovitost u ciljanoj indikaciji, obično je potrebno provesti RCT s 3 skupine pacijenata, u kojem će se uspoređivati kombinacija AB s lijekom A i lijekom B. Određuje se vremenska točka u kojoj lijek mora pokazati superiornost uz prihvatljiv profil sigurnosti. Superiorna učinkovitost također se odnosi na situacije gdje je primarni cilj početnog kombiniranog liječenja brže postići učinak, primjerice kod liječenja hipertenzije. Ukoliko kombinacija sadrži farmakokinetički pojačivač (engl. *PK enhancer*) uz djelatnu tvar s utvrđenom učinkovitošću u ciljanoj indikaciji, takva studija mora odgovarati svim uvjetima opisanim u scenariju dodatne terapije. U tom slučaju ispitivanje na skupini pacijenata samo s PK pojačivačem neće biti potrebno, ukoliko je obrazloženo na temelju odgovarajućih in vitro, prekliničkih i/ili PK/PD podataka.

Ako jedna ili više djelatnih tvari nije pokazala učinkovitost u ciljanoj indikaciji sama po sebi, dizajn studije može sadržavati usporedbu s placebo ili SOC lijekovima umjesto samo s tom pojedinačnom

tvari. I dalje se očekuje izravna usporedba s individualnim djelatnim tvarima s utvrđenom učinkovitošću u ciljanoj indikaciji.

Kada je cilj lijeka s FKD poboljšati sigurnost/podnošljivost primjene monokomponenti, potrebno je dizajnirati ispitivanje koristeći točno definirane nuspojave kao ko-primarne krajnje točke. Dodatna ko-primarna točka je potrebna za potvrđivanje da nema gubitka učinkovitosti u usporedbi s primjenom jedne djelatne tvari. Predviđena su dva podscenarija. Prvi podscenarij je dodatak djelatne tvari kako bi suzbili ili ublažili nuspojave uzrokovane drugim djelatnim tvarima u kombinaciji. U ovom slučaju može se izostaviti usporedna skupina s monokomponentom dodanom radi povećanja sigurnosti, ako dostupni *in vitro*, pretklinički i/ili PD podaci pokazuju da ta tvar sama po sebi nema učinkovitost u ciljanoj indikaciji. Drugi je podscenarij kada se lijek s fiksnom kombinacijom sastoji od doza koje su ispod onih za koje su pojedinačne djelatne tvari odobrene ili se koriste. U ovom scenariju potrebno je napraviti usporedbu fiksne kombinacije lijeka s optimalnom dozom pojedinačnih djelatnih tvari.

Postoje i situacije u kojima monoterapija nije prihvatljiva usporedba zbog brzog razvoja otpornosti na lijekove (npr. HIV, antimikrobni lijekovi). Adekvatna usporedba za razvoj novih lijekova s FKD u tom slučaju bila bi kombinacija djelatnih tvari s utvrđenom učinkovitošću u indikaciji.

Smjernicom su opisana općenita načela kliničkog razvoja lijekova s FKD, međutim, kod dizajniranja programa kliničkog razvoja lijeka potrebno je uzeti u obzir sve postojeće EMA-ine smjernice o specifičnom terapijskom području. Od koristi također mogu biti i općenite smjernice dostupne na EMA-inoj stranici, a to su:

- Guideline on the investigation of bioequivalence - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr.
- Guideline on Pharmacokinetic and clinical evaluation of modified-release dosage forms - EMA/CHMP/EWP/280/96.
- Note for guidance on the clinical requirements for locally applied, locally acting products containing known constituents - CHMP/EWP/239/95 final
- Guideline on the Investigation of Drug Interactions - CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.
- ICH E4: Dose Response Information to Support Drug Registration - CPMP/ICH/378/95.

Konačan izgled kliničke dokumentacije u Modulu 5 za davanje odobrenja ovisit će i o zakonskoj osnovi koju je podnositelj odabrao te mora slijediti prethodno opisani Annex I Direktive 2001/83/EC. Ukoliko bi jedna od tvari u fiksnoj kombinaciji odgovarala pojmu nove djelatne tvari, za nju je potrebno dostaviti program kliničkih ispitivanja kakav bi odgovarao zakonskoj osnovi s cjelovitom dokumentacijom, što uključuje potpunu PK i PD te dokazanu učinkovitost i sigurnost u skladu sa specifičnim smjernicama u terapijskom području. Prilikom razvoja generičkog lijeka potrebno je dokazati bioekvivalenciju s referentnim lijekom koji sadrži FKD, odnosno sa svim njegovim djelatnim tvarima. Ne preporuča se razvoj fiksne kombinacije čije djelatne tvari imaju nepovezane terapijske indikacije. U slučaju razvoja takvog lijeka, preporuka je zatražiti znanstveni savjet od nacionalnog regulatornog tijela ili CHMP-a, o čemu će se govoriti u zasebnom poglavlju ovog rada (9).

3.6.3 Smjernica za ocjenu kliničkog razvoja lijekova s FKD koji sadrže biljne tvari

Fiksne kombinacije biljnih djelatnih tvari vrlo često se koriste u fitoterapiji. Kod ovakvih lijekova vrlo je važno odrediti kriterije koji će garantirati sigurnost pacijenata i prikladne indikacije, odnosno služiti kao sredstvo za zaštitu pacijenata od lažnih lijekova, obmanjujućih tvrdnji i rizika povezanih s uporabom neopravdanih kombinacija biljnih tvari. S navedenim u vidu nastala je smjernica „Guideline On The Clinical Assessment Of Fixed Combinations Of Herbal Substances / Herbal Preparations“ koju je izdalo EMA-ino povjerenstvo za biljne lijekove (engl. *Committee on Herbal Medicinal Products*, HMPC), čiji je glavni cilj propisati strukturu kliničke dokumentacije za biljne lijekove koji sadrže FKD te služiti kao pomoć ocjeniteljima prilikom ocjene kliničke sigurnosti i učinkovitosti.

Ovakvi lijekovi obično se odobravaju prema zakonskim osnovama tradicionalne medicinske uporabe, tradicionalnog biljnog lijeka te lijeka koji sadrži novu kombinaciju poznatih djelatnih tvari, o čemu će ovisiti izgled dokumentacije za davanje odobrenja. Razlikujemo sadržaj dokumentacije za kombinacije koje većinom odgovaraju odobrenim kombinacijama u širokoj uporabi, od ispitivanja koja je potrebno provesti u slučaju kombinacija koje predstavljaju novitet. U prvom slučaju, potrebno je dostaviti analizu postojećih bibliografskih podacima o fiksnoj kombinaciji i njenim djelatnim tvarima, što je prihvatljivo za dokazivanje učinkovitosti i sigurnosti, kao i predloženog raspona doza, ukoliko su podaci temeljito i pouzdano dokumentirani. Ako lijek sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari prema čl. 35. ZOL-a, odnosno čl. 10b Direktive, potrebni su podaci slični zahtjevima za novi lijek. Postojeće iskustvo s djelatnim tvarima treba uzeti u obzir i temeljito obrazložiti predloženu kombinaciju prema znanstveno valjanim terapijskim principima. U oba navedena slučaja (široka uporaba kombinacije i novitet) podnositelj mora obrazložiti ulogu svake od djelatnih tvari, uzimajući u obzir indikaciju, profil djelatne tvari i doziranje, odnosno koncentraciju. Kod prvog slučaja djelatne tvari s poznatom uporabom za obrazloženje uloge mogu poslužiti usporedne kliničke studije, epidemiološke studije, literaturni podaci o pojedinačnim podacima zajedno sa farmakološkim podacima. Mora biti razjašnjeno je li sastavnica fiksne kombinacije namijenjena kao djelatna tvar ili pomoćna tvar, odnosno je li odgovorna za terapijski učinak ili je, primjerice, dodana radi poboljšanja okusa. Obrazloženje uloge tvari u kombinaciji imat će važne posljedice na zahtjeve za podatke svih dijelova dokumentacije, posebice u ocjeni kakvoće, neklinike i klinike.

Za ishođenje pozitivne ocjene također je bitno staviti u omjer potencijalne prednosti i moguće nedostatke kombinacije, što za lijek s provjerenom medicinskom uporabom može biti poboljšanje omjera koristi i rizika dodatkom djelatne tvari u kombinaciju, ili pojednostavljenje terapije (jednostavnije doziranje, bolji okus...) koje dovodi do bolje suradljivosti pacijenta. Nedostaci koji se mogu javiti u ovom slučaju mogu biti poteškoća prilagodbe kombinacije potrebama individualnih pacijenata ili pojava dodatnih nuspojava specifičnih za svaku djelatnu tvar. Dodatak djelatne tvari koja će suzbiti nuspojave druge tvari može biti opravdano, ali samo u slučajevima česte učestalosti navedene nuspojave.

Slični principi su primjenjivi i na zahtjeve za tradicionalne biljne lijekove, iako su kod njih smanjeni zahtjevi za dokazivanje učinkovitosti uslijed nedostatka znanstvenih dokaza, dok razmatranja sigurnosti čine kritičniji faktor ocjene.

3.6.3.1 Indikacije biljnih lijekova s FKD

Indikacije koje podnositelj predlaže u zahtjevu za FKD prema zakonskoj osnovi lijeka s provjerenom medicinskom uporabom moraju obuhvaćati učinak svake djelatne tvari iz kombinacije. Formulacija lijeka mora biti osmišljena na način da je doza i udio svake djelatne tvari prikladan za namijenjenu primjenu. Indikacija mora biti dobro poznata bolest ili stanje, modifikacija fiziološkog stanja, disfunkcionalno stanje, sindrom ili patološki entitet. Pojedinačne tvari fiksne kombinacije mogu biti namijenjene istovremenom ublažavanju različitih simptoma takvog stanja bolesti. U tom slučaju preduvjet je da se ovi simptomi redovito pojavljuju istovremeno u klinički značajnom intenzitetu, kroz relevantno vremensko razdoblje. Neće biti prihvatljivo svaki pojedinačni simptom smatrati indikacijom za fiksnu kombinaciju, budući da se može pojaviti i kod druge bolesti, te za samo liječenje ovog simptoma druge tvari mogu biti irelevantne.

Slična razmatranja primjenjiva su i na zahtjeve za tradicionalne biljne lijekove, za koje tradicionalna uporaba lijeka mora biti odgovarajuće potkrijepljena. Tradicionalni sustav liječenja mora biti izražen u tekstu indikacije. Ako su vitamini i/ili minerali dio tradicionalnog biljnog lijeka s FKD, njihovo djelovanje naspram biljne djelatne tvari treba biti pomoćno, s obzirom na specifičnu indikaciju. Njihova prisutnost neće mijenjati indikaciju fiksne kombinacije, a pomoćno djelovanje mora biti uvjerljivo, npr.

opravdano dostavljanjem literaturnih ili stručnih dokaza o tradicionalnoj uporabi istih tvari u odgovarajućoj tradicionalnoj indikaciji.

3.6.3.2 Sastav i režim doziranja biljnih lijekova s FKD

Kod provjerene medicinske uporabe, doziranje svake djelatne tvari unutar fiksne kombinacije mora biti takvo da je kombinacija sigurna i učinkovita za značajnu populacijsku podskupinu. Procjena omjera koristi i rizika fiksne kombinacije mora biti jednaka ili veća od omjera za svaku od njezinih zasebnih djelatnih tvari. Odabrane doze svake djelatne tvari često su one koje se uobičajeno koriste za liječenje ili prevenciju svakog simptoma ili bolesti. Ako imaju aditivni učinak, potrebno je smanjiti dozu djelatne tvari u usporedbi s njenom primjenom kao monokomponentom. Također je važno razmotriti eventualne PD interakcije između djelatnih tvari te ih priložiti u dokumentaciji u sklopu sažetka kliničke dokumentacije.

Kod tradicionalnih biljnih lijekova, doziranje svake od komponenti mora biti takvo da doprinos tradicionalnoj uporabi bude vjerojatan. Procjena vjerodostojnosti (engl. *plausibility*) uzima u obzir opseg tradicionalne primjene kombinacije individualnih djelatnih tvari, tradicionalno doziranje individualnih djelatnih tvari i, ukoliko je primjenjivo, specifične poglede relevantnog sustava tradicionalne medicine. Ukoliko kombinacija sadrži vitamine ili minerale s pomoćnim djelovanjem, njihovo doziranje mora odgovarati trenutno važećim preporučenim dnevnim vrijednostima (engl. *Recommended Daily Allowance*, RDA). Što se tiče podataka o PD i PK, njih će biti potrebno dostaviti u slučaju da podnositelj tvrdi da takve interakcije među tvarima postoje (primjerice da jedna tvar potencira djelovanje druge) ili se u kliničkom izvješću referira na takve podatke (17).

3.6.4 Lijekovi s FKD za veterinarsku primjenu

Potreba za razvojem lijekova koji sadrže FKD postoji i u veterinarskoj primjeni, stoga je EMA-ino Povjerenstvo za veterinarske lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*, CVMP) objavilo zasebnu smjernicu pod nazivom „Guideline on pharmaceutical fixed combination products“ s ciljem olakšanja postupka pripreme te kasnije ocjene dokumentacije za veterinarske lijekove s FKD. Za razliku od lijekova za ljudsku primjenu, ova smjernica temelji se na pravnom dokumentu primjenjivom samo za veterinarske lijekove, odnosno na dijelovima Priloga II Uredbe (EU) 2019/6. Iako se pravna podloga razlikuje, opći principi na kojima se zahtjevi za ovakve lijekove temelje slični su zahtjevima za lijekove s FKD namijenjenima primjeni u ljudi, stoga će biti opisani u vrlo kratkim crtama.

Kao i kod ljudskih lijekova, u veterinarskoj primjeni lijekova koji sadrže FKD potrebno je opravdati uporabu kombinacije prema valjanim terapijskim principima. Kombinacija mora imati dokazane prednosti u odnosu na korištenje zasebnih djelatnih tvari i ne može se koristiti da bi kompenzirala neodgovarajuću dijagnozu. Potrebno je dokumentirati način djelovanja koji može biti aditivni, sinergistički i slično te razmotriti moguće interakcije među djelatnim tvarima. Namijenjena indikacija mora obuhvaćati doprinos svake djelatne tvari konačnom terapijskom učinku.

Neke od prednosti fiksne kombinacije za veterinarsku primjenu u kliničkoj situaciji uključuju:

- uspostavljen točan kvalitativni odnos svake djelatne tvari, što osigurava točnost doziranja i učinkovitost,
- izbjegavanje moguće galenske nekompatibilnosti između lijekova koji se istovremeno koriste,
- olakšano rukovanje životinjama radi smanjenog broja tableta, mjesta ubrizgavanja i slično, a samim time je i vlasniku životinje olakšana primjena lijeka.

Vrlo je važno da svaka djelatna tvar ima dokumentiran doprinos unutar kombinacije. Nije prikladno primjenjivati suvišne tvari u lijeku s fiksnom kombinacijom za veterinarsku primjenu, čak i ako se tvar smatra sigurnom na temelju podataka o podnošljivosti na životinjama.

3.6.4.1 Zahtjevi dokumentacije za lijekove s FKD u veterinarskoj primjeni

Ako veterinarski lijek s FKD sadrži barem jednu novu djelatnu tvar, potrebno je dostaviti cjelovitu dokumentaciju u skladu s člankom 8. Uredbe (EU) 2019/6. Ako su sve djelatne tvari koje čine fiksnu kombinaciju lijeka već korištene u sastavu odobrenih veterinarskih lijekova, moguće je dostaviti samo rezultate ispitivanja sigurnosti te novih pretkliničkih i kliničkih ispitivanja koja će uključivati samo lijek koji sadrži FKD. Literaturne podatke za pojedinačne monokomponente nije potrebno dostavljati. Unatoč tome, ako podnositelj ipak odluči dostaviti relevantne farmakološke i toksikološke podatke za svaku pojedinačnu tvar, zajedno sa podacima o sigurnosti primjene, pretkliničkim i kliničkim studijama o kombinaciji s ciljem dobrobiti životinja, to će se smatrati prihvatljivim za izuzeće istih podataka o kombinaciji.

Ako lijek s FKD za veterinarsku primjenu sadrži djelatne tvari koje su se koristile u sastavu odobrenih lijekova s FKD provjerene medicinske uporabe tijekom najmanje 10 godina, u skladu s člankom 22. Uredbe (EU) 2019/6, sigurnost i djelotvornost kod ciljane vrste mogu se dokazati na temelju literaturnih podataka.

U slučaju kada veterinarski lijek s FKD ispunjava kriterije za generički ili hibridni lijek, primjenjuju se pravila iz članka 18. ili članka 19. Uredbe (EU) 2019/6. Ovisno o farmaceutskoj formulaciji (npr. razlike u pomoćnim tvarima) i načinu primjene, može biti potrebno dostaviti podatke o smanjenju ostataka (rezidua) lijeka u životinjama, gdje je to primjenjivo, i o toleranciji kod ciljane životinjske vrste (npr. lokalna iritacija). Za ostatke lijekova postoje specifični zahtjevi koji će, uz ostale uvjete, biti opisani u nastavku.

3.6.4.2 Specifični zahtjevi

Nužno je dostaviti farmakološke podatke za kombinaciju te toksikološke ukoliko postoje interakcije između djelatnih ili pomoćnih tvari, ili mogućnost prikrivanja toksičnog učinka. Kod sinergističkog učinka djelatnih tvari potrebni su detaljniji toksikološki podaci.

Sigurnost lijeka je također jedan od specifičnih zahtjeva za veterinarske lijekove s FKD jer ona mora biti dokazana za korisnika, okoliš i potrošača, a pritom se uspoređuje sa sigurnošću lijeka koji sadrži zasebnu djelatnu tvar. Ispitivanja sigurnosti korisnika odnose se na učinke na osobu koja životinji daje

lijek ili joj je izložena tijekom liječenja i nakon tretmana, a uključuju ispitivanja iritacije kože i očiju, senzibilizaciju i inhalacijska ispitivanja s konačnom formulacijom. Procjena rizika za okoliš (engl. *Environmental Risk Assessment*, ERA) mora se temeljiti na učincima kombinacije djelatnih tvari. Za životinje za proizvodnju hrane mora biti utvrđen tzv. *withdrawal period*, odnosno minimalno vrijeme od primjene zadnje doze lijeka do proizvodnje mesa ili ostalih proizvoda životinjskog porijekla. Za takve životinje također je potrebno odrediti ostatke farmakološki aktivnih tvari i bilo kojih značajnih metabolita lijeka s FKD u tijelu životinje. Klinička ispitivanja uvijek se trebaju provoditi s konačnom formulacijom lijeka. Za lijekove s fiksnom kombinacijom antimikrobika ili antiparazitika bit će također potrebno procijeniti potencijal za razvijanje otpornosti na liječenje.

Postoje i neki izuzeci koje smjernica obuhvaća, a to su, primjerice, lijekovi s fiksnom kombinacijom vitamina, oligoelemenata i minerala za koje je teško utvrditi ulogu svake djelatne tvari. Takve kombinacije prihvaćaju se kao učinkovite i sigurne ako su njihove indikacije ograničene na bolesti deficijencije pri kojima je liječenje fiksnom kombinacijom opravdano i maksimalne doze ne prelaze međunarodno i znanstveno prihvaćena ograničenja. Takvo izuzeće odnosi se na lijekove koji sadrže samo vitamine, oligoelemente i/ili minerale, a nije primjenjivo na, npr. kombinaciju vitamina i antibiotika.

Fiksna kombinacija elektrolita i hranjivih tvari također može biti izuzeta od zahtjeva ove smjernice, zbog toga što su za ovakve lijekove eksperimentalni dokazi koji uspoređuju djelovanje svake pojedinačne djelatne tvari irelevantni. Kombinacija različitih djelatnih tvari u otopini za takvu terapiju opravdana je paralelnim gubicima i neravnotežama kvantificiranim kod životinje koja pati od dehidracije. Važno je naglasiti da se ovaj slučaj ne odnosi na fiksnu kombinaciju elektrolita indiciranu za uporabu u slučaju npr. mliječne groznice ili pašne tetanije. Kod takvih indikacija pojedinačne tvari ipak moraju ispunjavati konvencionalne kriterije za lijekove s FKD.

Principi opisani u prikazanoj smjernici za veterinarske lijekove koji sadrže FKD također su primjenjivi i pri ocjeni lijekova u kombiniranim pakiranjima, ako su komponente pakiranja namijenjene za namijenjene za istodobnu ili sekvencijalnu primjenu i za jednu terapijsku svrhu (18).

3.7 Znanstveni savjet

U dijelu 3.6.2.3 specijalističkog rada spomenuto je da se u slučaju razvoja „atipičnog“ lijeka koji sadrži FKD čije djelatne tvari imaju nepovezane terapijske indikacije preporuča zatražiti znanstveni savjet od nacionalnog regulatornog tijela ili EMA-e. Zahtjev za savjet podnesen nacionalnom regulatornom tijelu, odnosno HALMED-u ako se radi o području RH naziva se stručnim savjetom. Takav zahtjev moguće je zatražiti u bilo kojoj fazi razvoja lijeka. Može obuhvaćati pitanja iz područja kakvoće lijeka, nekliničkih i kliničkih aspekata razvoja lijeka, farmakovigilancijske aktivnosti, način izdavanja lijeka i slična regulatorna pitanja, te se osobito preporuča u slučajevima odstupanja od važećih znanstvenih i stručnih smjernica o lijekovima, kao što je prethodno navedeni primjer. Svrha stručnog savjeta je ubrzati razvoj i dostupnost lijekova. Nakon zaprimanja zahtjeva, za ocjenu pitanja postavljenih od strane podnositelja zadužuju se odgovarajući stručnjaci koji na temelju dostavljene dokumentacije i obrazloženja podnositelja daju svoje kritičko mišljenje. Kada je zahtjev podnesen HALMED-u, nakon odgovora ocjenitelja razmatra se na sjednici Povjerenstva za lijekove ili Povjerenstva za sigurnost primjene lijekova. Rok za ocjenu ovakve vrste zahtjeva je 60 dana, no može biti i duži, ovisno o složenosti pitanja i dostupnosti stručnjaka. Stručni savjet nije obvezujuć za podnositelja, što vrijedi i za znanstveni savjet pri CHMP-u za kojeg će postupak biti opisan u nastavku (19).

Znanstveni savjet također je moguće podnijeti EMA-i. Područja vezano za koja se savjet traži mogu uključivati kakvoću lijeka, nekliničke i/ili kliničke aspekte, metodologiju (npr. pitanja o statističkim testovima i analizi podataka) te pitanja o općenitoj strategiji razvoja lijeka (npr. baza podataka o sigurnosti, uvjetno odobrenje i slično). Po zaprimanju zahtjeva, EMA imenuje državu izvjestitelja i državu suizvjestitelja odgovorne za stručno-znanstvenu ocjenu zahtjeva, odnosno pisanje izvješća s odgovorima na pitanja na temelju dostavljene dokumentacije i podnositeljevih obrazloženja. U ocjeni sudjeluju države koje su članice SAWP-a (engl. *Scientific Advice Working Party*), EMA-ine Radne skupine za znanstveni savjet. Koordinator svake zemlje zatim prezentiraju izvješća koja se raspravljaju na sjednici SAWP-a. Konačna verzija savjeta koja će biti poslana podnositelju prethodno se mora usvojiti na sjednici CHMP-a. Posebna vrsta zahtjeva je tzv. *Protocol assistance*, a predstavlja oblik znanstvenog savjeta za podnositelje koji razvijaju lijekove za liječenje rijetkih i teških bolesti, nazvane *orphan* lijekovima. Kao dodatak znanstvenom savjetu, podnositelj za *orphan* lijekove mogu dobiti

odgovore na pitanja vezana za kriterije odobravanja lijekova za liječenje rijetkih i teških bolesti, što uključuje demonstraciju značajne koristi unutar opsega indikacije za takve lijekove, odnosno sličnosti ili kliničke superiornosti u odnosu na druge lijekove. Ovo je relevantno u slučaju kada postoje drugi lijekovi za liječenje rijetkih i teških bolesti koji bi mogli biti slični dotičnom lijeku za kojeg je zahtjev predan, a traje im razdoblje zaštite od stavljanja lijekova na tržište za istu indikaciju.

Razlika ocjene zahtjeva za davanje odobrenja i ocjene zahtjeva za znanstveni savjet je u tome što se pri znanstvenom savjetu razmatra način ispitivanja lijeka koji je još uvijek u razvoju, kao i optimalnih metoda za generiranje čvrstih dokaza o učinkovitosti, sigurnosti i slično, dok se pri davanju odobrenja ocjenjuju gotovi podaci i prikupljeni dokazi na temelju kojih se procjenjuje omjer koristi i rizika lijeka. Izdani znanstveni savjet nije obvezujući, ali ga podnositelji trebaju priložiti prilikom podnošenja zahtjeva za davanje odobrenja. Iako ne utječe na ocjenu podataka o sigurnosti i učinkovitosti, može povećati šanse za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet (20).

Dakle, u slučaju bilo kakvih nedoumica tijekom izrade i provedbe razvojne strategije lijeka, podnositelji koji razvijaju lijekove s FKD mogu podnijeti zahtjev EMA-u ili nacionalnoj regulatornoj agenciji kako bi olakšali i ubrzali razvoj lijeka, a time i kasniju ocjenu dokumentacije o lijeku.

Također je moguće podnijeti znanstveni savjet kojeg će u paralelnom postupku ocjenjivati EMA i američka FDA. Svrha ovakvog postupka je osiguravanje razmjene stajališta o znanstvenim pitanjima tijekom faze razvoja novih lijekova između europske i američke Agencije, s ciljem omogućavanja dubljeg razumijevanja temelja regulatornih odluka, optimizacije razvoja lijeka i izbjegavanja nepotrebnog ponavljanja testiranja ili nepotrebne raznolike metodologije testiranja (21). Radi usporedbe regulatornih zahtjeva američkog i europskog tržišta, u nastavku će biti prikazane i američke smjernice za lijekove koji sadrže FKD.

3.8 Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije (WHO)

Na temu lijekova koji sadrže FKD, WHO je izdala smjernicu pod nazivom „Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products“. Radi se o vrlo opširnoj smjernici koja pokriva područja prednosti i nedostataka lijekova s FKD, zahtjeve dokumentacije za davanje odobrenja, sadržaj informacija o lijeku, postmarketinške studije i izmjene odobrenja. Prednosti i nedostaci lijekova s FKD bit će opisani u zasebnom poglavlju rada. Dokument također ima 4 privitka koji opisuju kombinirana pakiranja lijekova s FKD, principe za određivanje prihvatljivosti podataka iz znanstvene literature, studije farmaceutskog razvoja ili preformulacije te klinička ispitivanja superiornosti, ekvivalencije i neinferiornosti.

WHO je izdala niz smjernica iz područja odobrenja gotovih lijekova, međutim, trenutno ne postoje specifične internacionalne smjernice za lijekove koji sadrže FKD. Pojedina nacionalna regulatorna tijela razvila su vlastite smjernice za specifične skupine lijekova s FKD, primjerice za lijekove u indikaciji liječenja hipertenzije ili o posebnim temama kao što je bioraspoloživost. Predmetna smjernica koju izdaje WHO namijenjena je pružanju savjeta državama koje još nemaju smjernice za ovu vrstu lijekova, kao i industriji za razvoj novih lijekova i za razmatranje regulatornih zahtjeva koje je pritom potrebno ispuniti. Smjernica obuhvaća lijekove koji su u većini država dostupni na recept. Iako bi se slična načela primjenjivala na razvoj i odobravanje lijekova koji se izdaju bez recepta, zahtjevi za razmatranja o omjeru koristi i rizika mogu biti različiti. Primarna svrha ove smjernice su lijekovi koji sadrže fiksnu kombinaciju više djelatnih tvari, dok više različitih lijekova u gotovoj formulaciji, u istom pakiranju (engl. *co-packaging*) s namjenom kombinirane primjene ne ulazi u opseg smjernice. Međutim, mnoga razmatranja za lijekove s FKD su primjenjiva i u tom slučaju, iako je njihova problematika kakvoće različita, što je opisano u Privitku 1. WHO naglašava da razvoj i dostupnost novih lijekova koji sadrže FKD ne smije biti odgođena nepotrebnim ograničenjima, zbog čega s u nekim slučajevima odstupanja od smjernice prihvatljiva. Neki od primjera bi bili slučajevi u kojima znanstveni razvoj dozvoljava alternativne načine postizanja istih ciljeva, ili kada podnositelj dokaže okolnost jedinstvenu za određeni lijek, zatim ukoliko predlaže originalan, ali prihvatljiv pristup, i naposljetku, u slučaju kada je provedeno dovoljno alternativnih ispitivanja koja, iako nisu točno ono što smjernice propisuju, ipak zadovoljavaju

kriterije kakvoće, sigurnosti i učinkovitosti. Ukoliko podnositelj prilaže alternativne oblike dokaza u odnosu na one opisane smjernicom, moraju uz to dostaviti obrazloženje odabranog pristupa.

Kao što su i europske smjernice opisivale, dokumentacija za odobravanje lijekova s FKD može obuhvaćati nove podatke, podatke iz literature ili kombinaciju oba pristupa. Najčešće se u praksi viđa kombinirani pristup. Budući da znanstveni bibliografski podaci rijetko kad opisuju formulaciju i metode proizvodnje lijeka, podaci o kakvoći lijeka su uglavnom u potpunosti novi i originalni.

Smjernicom su opisana četiri moguća scenarija kojima zahtjevi za odobrenje novih lijekova s FKD mogu pripadati:

1. Novi lijek s FKD sadrži iste djelatne tvari, u istim dozama kao odobreni lijek, odnosno radi se o generičkom zahtjevu s istom kakvoćom, sigurnošću i učinkovitošću kao kod referentnog lijeka.
2. Novi lijek s FKD sadrži iste djelatne tvari, u istim dozama i režimu doziranja kao kod odobrenih lijekova koji sadrže monokomponente.
3. Novi lijek s FKD sadrži djelatne tvari utvrđene sigurnosti i učinkovitosti, ali prethodno nisu odobrene za ovu indikaciju, ili je namijenjeno da se koriste u drugačijem režimu doziranja.
4. Novi lijek s FKD sadrži jednu ili više novih djelatnih tvari.

Podaci sadržani u dokumentaciji za davanje odobrenja ovisit će o scenariju kojem lijek s FKD pripada, međutim, svaki zahtjev je potrebno razmatrati zasebno znanstvenom procjenom i logičkim argumentiranjem. U svim scenarijima je potrebna potpuna dokumentacija o kakvoći lijeka. Što se tiče nekliničkih i kliničkih podataka o sigurnosti i učinkovitosti, u prvom scenariju nije potrebno ih potrebno dostaviti, već se umjesto njih prihvaćaju ispitivanja bioekvivalencije s referentnim lijekom. Tablica 1. prikazuje dijelove dokumentacije koje je potrebno dostaviti u svakom pojedinačnom scenariju.

Tablica 1. Popis zahtjeva dokumentacije za lijekove s FKD prema četiri moguća scenarija.

| Zahtjev | Scenarij 1. | Scenarij 2. | Scenarij 3. | Scenarij 4. |
|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|
| Obrazloženje razloga za FKD | Obično ne | Obično ne | Da | Da |
| Omjer prednosti i nedostataka | Obično ne | Obično ne | Da | Da |
| Status na tržištu u ostalim državama | Da | Da | Da | Da |
| Analiza literaturnih podataka | Moguće za farmaceutski razvoj | Moguće za farmaceutski razvoj | Da | Da |
| Ispitivanja farmaceutskog razvoja | Da | Da | Da | Da |
| GMP* certifikati za proizvodna mjesta | Da | Da | Da | Da |
| Potpuni podaci o kakvoći | Da | Da | Da | Da |
| Podaci o bioraspoloživosti | Obično ne | Obično ne | Ponekad | Da |
| Podaci o bioekvivalenciji | Da | Da | Ponekad | Ponekad |
| Neklinička farmakologija i sigurnost | Obično ne | Obično ne | Ponekad | Da |

| | | | | |
|----------------------------------------|-----------|-----------|----|----|
| Klinička sigurnost i učinkovitost | Obično ne | Obično ne | Da | Da |
| Informacije o lijeku | Da | Da | Da | Da |
| Plan za pasivni postmarketinški nadzor | Da | Da | Da | Da |
| Plan za aktivni postmarketinški nadzor | Obično ne | Obično ne | Da | Da |
| Izjave podnositelja* | Da | Da | Da | Da |

*Dobra proizvođačka praksa (engl. *Good Manufacturing Practice*)

**Podnositelj mora dostaviti izjave da informacije o lijeku niti neće mijenjati bez prethodnog odobrenja HALMED-a, kao ni ostale podatke o lijeku, uz izuzeće izmjena koje mogu biti implementirane prije odobrenja sukladno nacionalnom pravilniku.

Obrazloženja svakog pojedinog zahtjeva iz tablice, kao i specifičnih zahtjeva spomenutih u sadržaju privitaka, dostupna su u nastavku smjernice. Smjernici je moguće pristupiti putem internet stranice WHO (22). Budući da su za stavljanje lijeka koji sadrži FKD u promet na tržištu zemalja članica EU primjenjive samo smjernice zemalja članica, odnosno smjernice EMA-e, u ovom radu fokus nije stavljen na detaljniji prikaz zahtjeva za američko tržište.

3.9 Smjernice američke Agencije za hranu i lijekove

Američka FDA izdala je dvije smjernice koje se odnose na područje lijekova koji sadrže FKD, od kojih se jedna odnosi na područje nekliničke sigurnosti, a druga na razvoj dvaju ili više novih lijekova koji se namjeravaju koristiti u obliku kombinacije. Navedene smjernice bit će opisane u nastavku.

3.9.1 Smjernica „Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations“

Smjernica pod nazivom „Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations“ koju je izdala američka FDA daje preporuke predstavnicima industrije o pristupima oko nekliničkih ispitivanja u svrhu podupiranja kliničkih studija, odobrenja lijekova s FKD, lijekova u zajedničkom pakiranju (engl. *co-packaged Products*) i nekih pomoćnih terapija. Smjernicu je pripremio Povjerenstvo za koordinaciju toksikologije i farmakologije, u Centru za procjenu i razvoj lijekova pri FDA. U smjernici se ističe da FDA također razvija i dodatne smjernice na temu lijekova koji sadrže FKD, a specifične su za onkološku primjenu i liječenje HIV-a.

Zahtjevi za neklinička ispitivanja razlikuju se ovisno o tome sadrži li lijek s FKD dvije ili više prethodno odobrene djelatne tvari, zatim jednu ili više novih djelatnih tvari zajedno s jednom ili više prethodno odobrenih djelatnih tvari, ili više od jedne nove djelatne tvari. Nekliničke studije koje FDA preporučuje predstavnicima industrije za karakterizaciju kombinacije ovisit će o toksikološkim i PK profilima pojedinačnih djelatnih tvari ili bioloških djelatnih tvari, indikaciji ili indikacijama za liječenje i ciljanoj populaciji, dok broj i vrsta studija ovisi o fazi kliničkog razvoja. Smjernica naglašava da se kod bioloških lijekova također potrebno referirati na ICH S6 (R1) smjernicu za industriju, pod nazivom „Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals“. Također je bitno naglasiti da dokumenti izdani od strane FDA kao smjernice industriji nisu obvezujući, osim ako ne citiraju posebne regulatorne ili zakonske zahtjeve.

Preporuke u smjernici tiču se razmatranja o sigurnosti fiksne kombinacije, generalnih preporuka o provođenju nekliničkih ispitivanja, toksikoloških studija, reproduktivne i razvojne toksikologije, životinjskih modela za učinkovitost, PK i toksikokinetike, dodatnih ispitivanja koja mogu biti potrebna za definiranje potencijalnih interakcija između djelatnih tvari u kombinaciji te karcinogeničnosti. U načelu, ovaj dokument prati pravila propisana ICH smjernicama za neklinička ispitivanja uz dodatne

zahtjeve za američko tržište, koji nisu obvezujući za područje EU i dostupan je za preuzimanje na web stranici američke Agencije za hranu i lijekove (23).

3.9.2 Smjernica „Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination“

Smjernicu „Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination“ pripremio je Ured za medicinsku politiku unutar Centra za procjenu i istraživanje lijekova pri američkoj FDA. Ova smjernica služi kao vodič predstavnicima industrije pri zajedničkom razvoju dvaju ili više novih lijekova koji prethodno nisu bili odobreni ni u jednoj terapijskoj indikaciji za korištenje u kombinaciji. Smjernicom se propisuju preporuke o rješavanju određenih regulatornih problema koji se mogu pojaviti tijekom zajedničkog razvoja, opisuju se kriteriji za određivanje slučajeva u kojima je zajednički razvoj prikladna opcija, te se propisuju preporuke o nekliničkim i kliničkim razvojnim strategijama. Lijekovi s FKD koji sadrže kombinaciju prethodno odobrenih lijekova ili razvoj jednog novog lijeka unutar kombinacije s prethodno odobrenim monokomponentama nisu obuhvaćeni ovom smjernicom. Zajednički razvoj novih lijekova koji sadrže FKD do sada je bio najistaknutiji u područjima onkologije i zaraznih bolesti, međutim, pokazuje potencijalnu primjenu i u ostalim terapijskim okruženjima. Budući da će zajednički razvoj općenito pružiti manje informacija o pojedinačnim novim ispitivanim lijekovima, može predstavljati veći rizik u usporedbi s kliničkim razvojem pojedinačnog lijeka. Uzimajući navedeno u obzir, preporuke FDA za primjenjivost zajedničkog razvoja uključuju situacije koje ispunjavaju sve sljedeće kriterije:

- kombinacija je namijenjena za liječenje ozbiljne bolesti ili stanja (bolest ili stanje povezano s morbiditetom koji ima značajan utjecaj na svakodnevno funkcioniranje),
- postoji snažan biološki razlog, odnosno obrazloženje za uporabu kombinacije,
- potpuna neklinička karakterizacija aktivnosti kombinacije i pojedinačnih novih ispitivanih lijekova, ili kratkoročna klinička studija o utvrđenom biomarkeru, sugerira da kombinacija može pružiti značajan terapijski napredak u odnosu na dostupnu terapiju i da je bolja od pojedinačnih lijekova, ili
- postoji uvjerljiv razlog zašto se novi ispitivani lijekovi ne mogu razvijati pojedinačno.

Preporuka je prije razvoja ovakve kombinacije novih lijekova zatražiti savjet od FDA o prikladnosti zajedničkog razvoja.

Za opravdanje uporabe kombinirane terapije potrebno je razumjeti biologiju bolesti, patogena ili tumora. U onkologiji, primjerice, opravdan razlog može biti ciljanje različitih koraka stanične proliferacije. U antiinfektivnoj terapiji, ciljanje na različite metaboličke putove ili korake ciklusa replikacije smanjuje otpornost i poboljšava učinkovitost. Dokaze koji podupiru obrazloženje treba razviti korištenjem *in vivo* ili *in vitro* modela. Model bi trebao usporediti učinkovitost kombinacije s pojedinačnim lijekovima, pokazujući značajnu i superiornu aktivnost, trajan odgovor i bolji profil toksičnosti. Model također može pružiti informacije o relativnim dozama lijeka. Prilikom razvoja antitumorskih lijekova, podnositelji su obvezni referirati se na ICH S9 smjernicu, „Nonclinical Evaluation for Anticancer Pharmaceuticals“.

Smjernica nadalje propisuje općenite principe koje je potrebno pratiti prilikom kliničkog razvoja kombinacije novih lijekova. Iznosi preporuke za procjenu sigurnosti i učinkovitosti kombinacije i pojedinačnih lijekova, naglašavajući potrebu za provođenjem ispitivanja faze 1 za utvrđivanje sigurnosnih profila i odgovarajućeg doziranja. Dodatno govori o ulozi ispitivanja kliničke farmakologije u procjeni PK, interakcija lijekova i odnosa doze i odgovora. Nadalje, predstavlja scenarije za 2. fazu ispitivanja koja služe za dokaz koncepta, uzimajući u obzir različite kombinacije i djelovanje pojedinačnih lijekova. Klinički dio smjernice završava preporukom da bi potvrdne studije faze 3 trebale biti osmišljene na temelju prethodnih dokaza i čimbenika, kao što je doprinos svakog lijeka, izvedivost monoterapije i standard skrbi (engl. *standard of care*). Pri kraju smjernice opisana je regulatorna problematika i postupci koje je potrebno pratiti, specifično za američko tržište koje je u nadležnosti FDA. Ovaj dokument također nije obvezujući za područje EU i dostupan je za preuzimanje na web stranici FDA (24).

3.10 Prednosti i nedostaci lijekova s FKD

Prije početka razvoja lijeka koji sadrži FKD, potrebno je razmotriti postoji li opravdan razlog za takvu kombinaciju iz medicinskog aspekta, iz aspekta kakvoće lijeka te bioraspoloživosti. Problematika razmatranja s medicinske strane je kompleksna i ponekad kontradiktorna, primjerice, u slučajevima kada povećanu učinkovitost kombinacije prati i povećana toksičnost. Za pozitivan ishod postupka davanja odobrenja potrebno je uzeti u obzir ravnotežu između prednosti i nedostataka. Razmatranje prednosti i nedostataka mora se temeljiti na dostupnim podacima te znanstvenim i medicinskim načelima. Kod manje razvijenih zemalja, pogotovo ako imaju poteškoća s transportom i distribucijom, u razmatranje je potrebno uzeti i cijenu kombinacije u usporedbi s cijenom lijekova s pojedinačnim djelatnim tvarima te dokaze koji pokazuju hoće li novi lijek s FKD poboljšati opskrbu obzirom na pojednostavljene postupke distribucije. Naravno, financijski razlozi i dostupnost lijeka za pacijente ne mogu biti jedini razlog za odobrenje lijekova s FKD, već je to potrebno poduprijeti odgovarajućim podacima o znanstvenim i medicinskim principima.

Vjerojatnije je da će lijek s FKD ishoditi pozitivnu ocjenu na kraju postupka davanja odobrenja ukoliko zadovoljava sljedeće znanstvene, odnosno medicinske uvjete:

- postoji terapijski razlog za kombinaciju pojedinačnih djelatnih tvari,
- definirana je terapijska skupina pacijenata (što više pacijenata uključuje, to bolje) kojoj bi spajanje monokomponenta u kombinaciju koristilo, a da se pritom radi o sličnim indikacijama,
- kombinacija pokazuje veću učinkovitost od pojedinačnih djelatnih tvari
- nuspojave imaju manju učestalost nego kod pojedinačnih djelatnih tvari, posebice kad se radi o ozbiljnijim nuspojavama
- kod antimikrobnih lijekova, kombinacija dovodi do smanjene pojave rezistentnosti
- jedna djelatna tvar djeluje kao pojačivač učinka druge tvari
- kombinacija pojednostavljuje primjenu lijeka
- jedna od tvari u kombinaciji je namijenjena za smanjenje zlouporabe druge djelatne tvari (npr. kombinacija difenoksilata s atropinom, ili buprenorfin s naloksonom)

- djelatne tvari u kombinaciji su kemijski i fizikalno-kemijski kompatibilne, ili se prilikom razvoja formulacije koriste tehnike koje će razriješiti problem nekompatibilnosti.

U slučajevima kada se jačine lijekova koji sadrže monokomponente obično zasebno titriraju tijekom terapije, manje je vjerojatno da će razvoj FKD biti koristan. Ovo se odnosi na slučajeve kada se doziranje zasebnih djelatnih tvari ili omjer njihovih doza razlikuje od pacijenta do pacijenta, ili kada je vjerojatno da će pacijenti trebati uzimati različite doze tijekom liječenja. Nepoželjne PK interakcije također mogu umanjiti korist kombinacije, primjerice kada jedna djelatna tvar utječe na metabolizam, apsorpciju ili izlučivanje druge djelatne tvari. Problematiku kombinaciji također može predstavljati prilagodba doze u posebnim populacijama, kao što su osobe s bubrežnim ili jetrenim oštećenjem, ili poteškoće kod uzimanja lijeka koji sadrži FKD zbog njegove veličine (22). Nadalje će biti opisane prednosti i nedostaci terapije lijekovima s FKD na primjerima iz prakse.

3.10.1 Lijekovi s FKD u liječenju dijabetesa tipa 2

Jedan od primjera terapijske primjene lijekova koji sadrže FKD je u indikaciji liječenja dijabetesa tipa 2. To je kronična, progresivna bolest koju obilježava neprimjereno lučenje inzulina (25). Kod bolesnika s ovim stanjem teško je postići preporučene glikemijske ciljeve koristeći samo terapiju monokomponentom, pogotovo kod pacijenata s duljim trajanjem bolesti. Čak i odmah na početku dijagnosticiranja, većina pacijenata će trebati istodobnu terapiju s više lijekova, i na kraju terapiju inzulinom radi kontrole glikemije. Osim toga, komorbiditeti povezani s dijabetesom tipa 2, poput hipertenzije i dislipidemije, zahtijevaju dodatne terapije, što dovodi do uporabe nekolicine lijekova u terapijskom režimu svakog dijabetičkog pacijenta. Izazov s kojim se pacijenti pritom suočavaju je dosljednost u praćenju režima uzimanja lijekova, što uključuje učestalost, doziranje i vrijeme uzimanja lijeka. Smanjeno pridržavanje terapijskom režimu predstavlja prepreku u postizanju optimalnih rezultata terapije. U ovakvim slučajevima lijekovi koji sadrže FKD pružaju prednosti za pacijente u vidu pridržavanja terapiji, budući da se pojednostavljenim brojem lijekova koje je potrebno uzeti i pojednostavljenim rasporedom doziranja može smanjiti broj propuštenih doza. Dodatno, niže doze djelatnih tvari u fiksnoj kombinaciji pokazuju veću učinkovitost i smanjen rizik od nuspojava u odnosu na veće doze monoterapije u ovoj indikaciji. Prednost lijekova koji sadrže FKD je također što su

cjenovno prihvatljivije za pacijente. Očekuje se porast razvoja lijekova s FKD u budućnosti za ovu indikaciju, što bi potencijalno trebalo pojednostaviti liječenje i rezultirati poboljšanim kliničkim ishodima, te posljedično poboljšati kvalitetu života pacijentima s dijabetesom tipa 2 (3).

3.10.2 Lijekovi s FKD u liječenju hipertenzije

Još jedan primjer indikacije kod koje se često primjenjuju lijekovi koji sadrže FKD je liječenje hipertenzije. Hipertenzija, ili povišeni krvni tlak, je kronična bolest koja se dijagnosticira opetovanim mjerenjem vrijednosti krvnog tlaka koje prelaze graničnu vrijednost od 140/90 milimetara stupca žive (mmHg). Kod ovakvog stanja oštećuju se razni organi zbog povećanog pritiska na stijenke njihovih krvnih žila, a najčešće se radi o srcu, mozgu, bubrezima i očima (26). Kombinacijsko liječenje hipertenzije uvedeno je još u 1960.-im godinama, nakon što su se pojavili prvi lijekovi u ovoj indikaciji. Međutim, lijekovi koji sadrže FKD prema smjernicama Europskog društva za hipertenziju i Europskog društva za kardiologiju (ESH/ESC) nisu nužno prva linija liječenja za većinu pacijenata koji započinju terapiju, posebice za pacijente koji su pod manjim kardiovaskularnim rizikom. Prevladavaju terapijske opcije monoterapije s postupnim povećavanjem doza te sekvencijalna monoterapija (npr. zamjena lijeka s lijekom iz neke druge klase). Manje od trećine pacijenata uspijeva adekvatno kontrolirati bolest ovakvom terapijom te je potrebno preći na neke druge metode, kao što je terapija lijekovima s FKD.

Dodatna (aditivna) terapija koja uključuje FKD u usporedbi s dvostrukim povećanjem doze lijeka za monoterapiju pokazala je 5 puta veći učinak na smanjenje krvnog tlaka, što vrijedi za sve klase antihipertenziva. Međutim, odgovori krvnog tlaka mogu se razlikovati među pacijentima i kliničkim stanjima, zbog čega je potrebno redovito mjeriti razine krvnog tlaka nakon propisivanja odgovarajuće terapije pacijentima. Prednosti monoterapije u ovoj indikaciji uključuju fleksibilnost u odabiru vremena primjene lijeka i mogućnost da se koriste lijekovi različitih jačina, u usporedbi s „fiksnom“ jačinom unutar lijeka koji sadrži kombinaciju djelatnih tvari. Dodatno, kod monoterapije je lakše pratiti nuspojave, odnosno povezati ih s određenom djelatnom tvari. Suprotno tome, lijekovi s FKD pokazuju prednosti kao što je poboljšana suradljivost pacijenta, niža cijena terapije i pojednostavljenje terapijskog režima. Naposljetku, za mnoge pacijente je najoptimalniji miješani pristup, odnosno primjena lijeka koji sadrži fiksnu kombinaciju sačinjenu od 2 ili 3 djelatne tvari, uz dodatak lijeka koji sadrži pojedinačnu

djelatnu tvar u zasebnoj primjeni. Iznimka su pacijenti s uznapredovalim poremećajem funkcije bubrega kod kojih je potrebno primijeniti diuretik Henleove petlje umjesto tiazidnog diuretika, za koje se preferira primjena monoterapije umjesto kombinacije (27).

3.11 Podaci o odobrenim lijekovima koji sadrže FKD

Prema podacima iz istraživanja koje su objavili Kwon i Lee (2016.), FDA je u periodu od siječnja 2010. do prosinca 2015. godine odobrila 63 lijeka koji sadrže FKD, od ukupnog broja od 655 zahtjeva za odobrenje novih lijekova, što čini 9,6%. Od 2011. do 2015. godine broj odobrenih lijekova s FKD se postupno povećavao (28). Terapijska područja u kojima se najčešće koriste lijekovi s FKD uključuju kardiovaskularne bolesti (npr. hipertenzija, hiperkolesterolemija), zatim dijabetes, zarazne bolesti (infekcija HIV-om i hepatitisom C, tuberkuloza), psihijatrijske poremećaje (depresija i Alzheimerova bolest), respiratorne bolesti (astma i kronična opstruktivna plućna bolest), alergije te područja oftalmologije i dermatologije. Pritom se najčešće radi o farmaceutskim oblicima za oralnu primjenu (29).

D. Sawicki-Wrzask, M. Thomsen i O. J. Bjerrum (2015.) analizirali su podatke o odobrenim lijekovima na području EU za period od siječnja 2009. do srpnja 2014. Prema rezultatima analize, od ukupnog broja odobrenih lijekova, odnosno 402 lijeka, odobrena su 54 lijeka koji sadrže FKD. Gledajući 2009. godinu kao početnu točku, može se primijetiti porast odobrenih lijekova s FKD u iznosu od 8% u 2011. godini te 15% u 2013. godini. Pritom su četiri terapijska područja bila najzastupljenija, a to su poremećaji imunološkog sustava, srčane bolesti, plućne bolesti i dijabetes. Kao razlog, odnosno obrazloženje pozitivnog ishoda ocjene za lijekove s FKD u sklopu mišljenja CHMP-a najčešće se navodila povećana učinkovitost u odnosu na lijekove koji sadrže pojedinačne djelatne tvari te poboljšanje u pridržavanju terapiji. Ostali razlozi za ishođenje odobrenja uključivali su dokazanu bioekvivalenciju s generičkim lijekom, minimaliziranje nuspojava, pružanje dodatne terapijske opcije, poboljšanje načina primjene lijeka ili formulacije lijeka te poboljšanje kvalitete života pacijenta. Otprilike 52% odobrenih lijekova s FKD u tom periodu je zapravo bilo na tržištu, što znači da unatoč pozitivnom ishodu odobrenja, ovi lijekovi i dalje nisu bili dostupni pacijentima (30).

Podaci s danskog tržišta također pokazuju porast broja odobrenih lijekova koji sadrže FKD, čak za 29% u periodu od 2010. do 2013. godine (2).

Prema podacima iz HALMED-ove baze lijekova, na tržištu RH danas odobrenje ima preko 800 lijekova koji sadrže FKD. Najviše lijekova odobreno je po generičkoj zakonskoj osnovi, nakon čega slijedi zakonska osnova lijeka koji sadrži novu kombinaciju djelatnih tvari. Podaci su preuzeti iz HALMED-ovog internog Nacionalnog registra lijekova te uključuju različite jačine istog krovnog lijeka.

4. Rasprava

Filozofija „jedna bolest – jedna meta – jedan lijek“ o monoterapiji koja je dominirala u razvoju lijekova i liječenju proteklih par desetljeća danas se ne smatra dostatnom za sve veći niz terapijskih indikacija. Za složene bolesti poput AIDS-a, hipertenzije, dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti monoterapija često ne daje optimalne rezultate u liječenju. Produljenje životnog vijeka na razini opće populacije i utjecaj čimbenika modernog načina života doveo je do sve veće pojave kroničnih bolesti, čiji teret ubrzano raste u društvu. Takvi čimbenici potakli su sve veći porast broja lijekova u razvoju koji sadrže FKD. Prilagodba trenutnih regulatornih pristupa i smjernica predstavlja izazov za regulatorna tijela država članica EU i SAD-a, a potrebna je kako bi se omogućio brži razvoj ovakvih lijekova i povećala njihova dostupnost za pacijente, istovremeno osiguravajući da su odobrene kombinacije terapijski racionalne i sigurne za primjenu (2).

U specijalističkom radu identificirano je 7 smjernica specifičnih za lijekove koji sadrže FKD, od kojih je 4 propisala EMA i primjenjive su za područje EU, dok su 3 smjernice primjenjive za američko tržište, izdane od strane FDA i WHO. Definicije pojmova i terminologija općenito se ne podudaraju u potpunosti u europskim i američkim smjernicama, zbog čega se javlja potreba za harmoniziranim rječnikom, što je teško postići na globalnoj razini.

Za predstavnike industrije svakako bi bilo korisno kada bi regulatorno tijelo svake države članice izdalo pojmovnik s ciljem usklađenja terminologije, što bi pojednostavilo komunikaciju s agencijama. U industriji harmonizacija smjernica predstavlja velik problem pri razvoju lijeka. Konkretno, nepostojanje kliničke smjernice EMA-e o fiksnoj kombinaciji dvaju novih kemijskih entiteta čini se kao prepreka većim farmaceutskim kompanijama u EU koje razmatraju takav razvoj, budući da nisu ni svjesni da ova mogućnost postoji, ili je smatraju nesigurnim putem do odobrenja. Suprotno tome, FDA smjernica na temu zajedničkog razvoja novih lijekova u kombinaciji koja je prethodno opisana u ovom radu postoji, te se smatra vodećom u promicanju novih pristupa za razvoj kombiniranih lijekova, što uključuje lijekove s FKD. Prije objave smjernice, američka FDA je zahtijevala da se svaka komponenta kombinacije u potpunosti karakterizira na kliničkoj razini, što je dovelo do toga da se svaka fiksna kombinacija koja uključuje novu djelatnu tvar uvijek kombinira s lijekovima u prethodnim standardima skrbi. Razvojni put potpuno novih kombinacija u SAD-u ima velik utjecaj na područje novih lijekova

za zarazne bolesti i rak, stoga se očekuje da bi slično mogli primijetiti na području Europe kada bi odgovarajuća smjernica za olakšanje zajedničkog razvoja postojala. Opisana FDA smjernica također potiče zajednički razvoj kombinacije lijekova različitih tvrtki, pri čemu je, naravno, važno da potencijalni lijekovi koji sadrže FKD nisu ograničeni argumentima vlasništva nad pojedinačnim monokomponentama. Tijekom posljednjih godina, pod pritiskom trenutnog gospodarskog, znanstvenog i razvojnog okruženja za lijekove, farmaceutske tvrtke su sve više spremne uspostaviti međusobna partnerstva i pridružiti se javno-privatnim partnerstvima, zbog čega regulatorna tijela također trebaju ciljati na poduzimanje koraka prema globaliziranom pristupu (2).

Sve veća složenost lijekova koji sadrže FKD i lijekova općenito, odnosno pojava nove tehnologije u njihovom razvoju, stvara velik pritisak na ulogu regulatornih i znanstvenih smjernica. Podnositelji često nemaju adekvatne smjernice kojih bi se pridržavali u razvoju novih lijekova, stoga je uloga traženja znanstvenog savjeta, prethodno opisanog u ovom radu, postala izrazito važna. Dostupan je i paralelni savjet koji uključuje EMA-u i FDA, međutim, njegova primjena i dalje nije toliko česta. EMA i FDA sve češće održavaju telefonske konferencije pri kojima razmjenjuju mišljenja o različitim temama, što pomaže u usklađivanju znanstvenih stajališta i poboljšanju međusobnog razumijevanja. Definiranje i usklađivanje terminologije svakako će biti još jedan važan korak. Izazovi na području regulative lijekova koji sadrže FKD uključuju pitanje poboljšanja uloge regulatorne znanosti, uloge smjernica i njihovog utjecaja na inovacije te pitanje globalizacije i prelaska na usklađeniji regulatorni sustav (2).

U budućnosti se i dalje može očekivati trend porasta dostupnosti i uporabe lijekova s FKD na temelju njihovih prethodno opisanih prednosti, kao što je bolja učinkovitost i odgovor pacijenta na terapiju, smanjenje učestalosti nuspojava, poboljšanje suradljivosti pacijenta i prihvatljivija cijena. Iako, cijena lijeka s FKD može biti i viša od cijene zasebnih monokomponenti kada su dostupne kao generički lijekovi. Na povećanu potrebu za ovakvim lijekovima utječe produljenje životnog vijeka u razvijenim državama, što sa sobom donosi i pojavu bolesti povezanih s dobi, kronične bolesti koje zahtijevaju dugotrajnu terapiju i razne komorbiditete koje je potrebno adekvatno kontrolirati, a da je pritom pacijentu lako pridržavati se propisane terapije. Lijekovi koji sadrže FKD unatoč brojnim prednostima pokazuju i potencijalnu problematiku, kao što su, primjerice, poteškoće kod određivanja odgovornosti pojedinih djelatnih tvari za pojavu nuspojava. Kod ovakvih lijekova zahtjevno je i prilagoditi lijek

pacijentu, odnosno uzeti u obzir farmakogenetiku pacijenata tijekom razvoja lijeka, kao i prilagoditi dozu svih djelatnih tvari u kombinaciji. U prilagodbi doze može pomoći odobravanje više različitih jačina lijeka. Zbog sve češće pojave ovakvih vrsta lijekova potrebno je adekvatno educirati liječnike, farmaceute i pacijente, odnosno poboljšati svjesnost o pojedinačnim komponentama lijekova s FKD i potaknuti pacijente na pridržavanje režimu doziranja. Ovo je posebice važno da bi izbjegli pretjerano liječenje uz već korištenu terapiju lijekovima s FKD, do čega može doći ako pacijenti ili sami liječnici nisu svjesni uloge svih djelatnih tvari u kombinaciji, zbog čega pacijent, primjerice, počne koristiti dva lijeka iz iste klase lijekova. Iako lijekovi s FKD imaju cilj pojednostavljenja terapije za multifaktorijalne bolesti, potencijalno mogu imati i kontraefekt. Nepridržavanje terapiji zbog ljudske pogreške, odnosno preskakanje doze kod ovakvih lijekova ima veći učinak, nego kada bi se dogodilo tijekom primjene lijeka koji sadrži monokomponentu (31). Najčešći razlozi za nepridržavanje terapiji su identificirani u literaturi, a uključuju stariju životnu dob, višestruke komorbiditete, polifarmaciju, depresiju, percepciju pacijenata o „pretjeranom uzimanju lijekova“, subjektivnu nepodnošljivost, nedostupnost lijekova i općenito negativan stav prema lijekovima (32). Što se tiče farmakoekonomskih čimbenika, sve veći broj publikacija u državama s niskim dohotkom pokazuje da je uporaba lijekova koji sadrže FKD farmakoekonomski opravdana u brojnim terapijskim područjima (31).

Dakle, iako nam povećani trend pojave lijekova koji sadrže FKD u budućnosti donosi brojne prednosti za pacijente, kako bi se potencijal ovakve vrste lijekova maksimalno iskoristio potrebno je da ga i regulatorno okruženje adekvatno prati. Način za olakšanje razvoja lijekova s FKD, povećanje njihove dostupnosti i osiguranje ispravne primjene je razvoj novih smjernica u ovom području, harmonizacija postojećih smjernica između regulatornih tijela te odgovarajuća edukacija pacijenata i zdravstvenih djelatnika.

5. Zaključak

Posljednjih godina primjećuje se porast u razvoju i odobravanju lijekova koji sadrže FKD. Takva vrsta lijekova ima brojne prednosti, kao što je poboljšana adherencija pacijenata zbog pojednostavljenja terapije, bolja učinkovitost lijeka, smanjenje broja ili učestalosti pojave nuspojava te niža cijena terapije. Suprotno tome, nedostatke predstavljaju poteškoće u prilagodbi lijeka individualnim potrebama pacijenata, problematika praćenja nuspojava te nepoželjne interakcije među djelatnim tvarima. Prilikom razvoja lijekova koji sadrže FKD potrebno se pridržavati važećih zakona i pravilnika te regulatornih i znanstvenih smjernica, ovisno o tržištu za koje je lijek namijenjen. Za područje EU važeće su smjernice koje izdaje Europska agencija za lijekove, dok su za američko tržište primjenjive smjernice koje izdaje WHO i FDA. Posebnu pažnju potrebno je obratiti na smjernice koje su specifične za skupinu lijekova koji sadrže FKD.

Tijekom ocjene dokumentacije u postupku davanja odobrenja za lijekove koji sadrže FKD potrebno je uzeti u obzir ravnotežu između prednosti i nedostataka, odnosno omjer koristi i rizika lijeka. Da bi lijek ishodio pozitivnu ocjenu na kraju postupka, potrebno je pomno obrazložiti razlog, odnosno potencijalnu namjenu kombinacije pojedinačnih djelatnih tvari sa znanstvenog i medicinskog stajališta te adekvatno definirati terapijsku skupinu pacijenata kojoj je lijek namijenjen. Očekuje se da će u narednim godinama interes farmaceutskih tvrtki za lijekove koji sadrže FKD i dalje rasti, što naglašava važnost razvoja novih regulatornih i znanstvenih smjernica u ovom području.

6. Literatura

1. Narodne novine, br. 76/13., 90/14., i 100/18.: Zakon o lijekovima, 2018. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
2. Yvonne Gautam Y., Ole J. Bjerrum O. J., Merete Schmiegelow M.: The Wider Use of Fixed-Dose Combinations Emphasizes the Need for a Global Approach to Regulatory Guideline Development. *Ther Innov Regul Sci* 2015; 49:197-204.
3. D. S. H. Bell: Combine and conquer: advantages and disadvantages of fixed-dose combination therapy. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:291-300.
4. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, Rev 2., 2017. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
5. Official Journal of the European Communities Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, 2001. Dostupno na: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20121116:EN:PDF>. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
6. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Postupak odobravanja lijeka, 2023. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Informacije-o-lijekovima/Postupak-odobravanja-lijeka/>. Pristupljeno 5. svibnja 2023.
7. Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Narodne novine, br. 83/13., 28/20., 32/21., 2021. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1802.html. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
8. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the non-clinical development of fixed combinations of medicinal products, 2008. Dostupno na:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-development-fixed-combinations-medicinal-products_en.pdf. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
9. European Medicines Agency (EMA): Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, Rev 2., 2017. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-fixed-combination-medicinal-products-revision-2_en.pdf. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
 10. European Commission (EC): Notice to Applicants – Volume 2A; Procedures for marketing authorisation; Chapter 1; Marketing Authorisation, Rev 11, 2019. Dostupno na:
https://health.ec.europa.eu/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
 11. European Commission (EC): Notice to Applicants – Volume 2B; Medicinal products for human use; Presentation and format of the dossier; Common Technical Document (CTD), 2006. Dostupno na: https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/ctd_05-2008_en_0.pdf. Pristupljeno 9. siječnja 2023.
 12. Kwon K. C., Lee C.: Analysis of Fixed-Dose Combination Products Approved by the US Food and Drug Administration, 2010-2015: Implications for Designing a Regulatory Shortcut to New Drug Application. *Ther Innov Regul Sci* 2017; 51:111-117.
 13. European Medicines Agency (EMA): Human regulatory; Generic and Hybrid Applications, 2023. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/generic-medicines/generic-hybrid-applications#1.-eligibility-and-reference-product-section>. Pristupljeno 13. svibnja 2023.
 14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on the investigation of bioequivalence, Rev. 1, 2010. Dostupno na:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf. Pristupljeno 13. svibnja 2023.
 15. EudraLex - Volume 2 - Pharmaceutical legislation on notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for human use, 2023. Dostupno na:

- https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-2_en. Pristupljeno 14. svibnja 2023.
16. European Medicines Agency (EMA): About us, 2023. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>. Pristupljeno 20. svibnja 2023.
17. European Medicines Agency (EMA): Guideline On The Clinical Assessment Of Fixed Combinations Of Herbal Substances / Herbal Preparations, 2006. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-assessment-fixed-combinations-herbal-substances/herbal-preparations_en.pdf. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
18. European Medicines Agency (EMA): Guideline on pharmaceutical fixed combination products, 2021. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-pharmaceutical-fixed-combination-products-revision-1_en.pdf. Pristupljeno 10. lipnja 2023.
19. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Podnošenje zahtjeva za stručni savjet, 2023. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Podnosenje-zahtjeva-za-strucni-savjet/Podnosenje-zahtjeva-za-davanje-strucnog-savjeta/>. Pristupljeno 11. lipnja 2023.
20. European Medicines Agency (EMA): Scientific advice and protocol assistance, 2023. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-advice-protocol-assistance>. Pristupljeno 12. lipnja 2023.
21. European Medicines Agency (EMA), United States Food And Drug Administration (U.S. FDA): General Principles EMA-FDA Parallel Scientific Advice (Human Medicinal Products), 2021. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/new-framework-scientific-advice-protocol-assistance_en.pdf. Pristupljeno 11. lipnja 2023.
22. World Health Organization (WHO): Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products, 2005. Dostupno na: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/guidelines/inspections/trs929-annex5-guidelines-for>

- registration-of-fixed-dose-combination-medical-products.pdf?sfvrsn=99717b5b_4&download=true. Pristupljeno 10. siječnja 2023.
23. Food and Drug Administration (FDA): Guidance for Industry: Nonclinical Safety Evaluation of Drug or Biologic Combinations, 2006. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/119657/download>. Pristupljeno 12. lipnja 2023.
 24. Guidance for Industry: Codevelopment of Two or More New Investigational Drugs for Use in Combination, 2013. Dostupno na: <https://www.fda.gov/media/80100/download>. Pristupljeno 12. lipnja 2023.
 25. MSD priručnik dijagnostike i terapije: Diabetes mellitus, 2023. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-i-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>. Pristupljeno 13. lipnja 2023.
 26. Hrvatski zavod za javno zdravstvo.: Hipertenzija – povišeni krvni tlak, 2021. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/hipertenzija-poviseni-krvni-tlak/>. Pristupljeno 13. lipnja 2023.
 27. C. Tsioufis, C. Thomopoulos: Combination drug treatment in hypertension. *Pharmacol. Res.* 2017. 125; 266-271.
 28. K. C. Kwon, C. Lee: Analysis of Fixed-Dose Combination Products Approved by the US Food and Drug Administration, 2010-2015: Implications for Designing a Regulatory Shortcut to New Drug Application. *Ther Innov Regul Sci* 2017. 51;111–117.
 29. T. Ugurlu, T. Ozaydin: An Overview on Fixed Dose Combinations. *Asian J Pharm Technol Innov* 2014. 02 (09); 75-81.
 30. D. Sawicki-Wrzask, M. Thomsen, O. J. Bjerrum: An Analysis of the Fixed-Dose Combinations Authorized by the European Union, 2009-2014: A Focus on Benefit-Risk and Clinical Development Conditions. *Ther Innov Regul Sci* 2015. 49; 553-559.
 31. B. Godman, H. McCabe, T. D Leong et al.: Fixed dose drug combinations – are they pharmaco-economically sound? Findings and implications especially for lower- and middle-income countries. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2020. 20(1); 1-26.

32. Bangalore, S., Shahane, A., Parkar, S. et al.: Compliance and fixed-dose combination therapy.
Current Science Inc 2007. 9; 184-189.

7. Popis skraćenica

- AIDS** – sindrom stečenog nedostatka imunosti (engl. *acquired immune deficiency syndrome*)
- BCS** – biofarmaceutski sustav klasifikacije (engl. *biopharmaceutics classification system*)
- CHMP** – Povjerenstvo za humane lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)
- CMS** – država sudionica u postupku (engl. *concerned member state*)
- CP** – centralizirani postupak (engl. *centralised procedure*)
- CTD** – zajednički tehnički dokument (engl. *Common Technical Document*)
- CVMP** – Povjerenstvo za veterinarske lijekove (engl. *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*)
- DCP** – decentralizirani postupak (engl. *decentralized procedure*)
- DDI** – interakcije između lijekova (engl. *drug-drug interaction*)
- eCTD** – elektronički zajednički tehnički dokument (engl. *electronic common technical document*)
- EK** – Europska komisija
- EMA** – Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*)
- EP** – krajnje točke (engl. *endpoints*)
- ERA** – procjena rizika za okoliš (engl. *environmental risk assessment*)
- ESC** – Europsko društvo za kardiologiju (engl. *European Society of Cardiology*)
- ESH** – Europsko društvo za hipertenziju (engl. *European Society of Hypertension*)
- EU** – Europska unija
- FDA** – Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih država (engl. *Food and Drug Administration*)
- FKD** – fiksna kombinacija djelatnih tvari
- GMP** – dobra proizvođačka praksa (engl. *good manufacturing practice*)
- HALMED** – Agencija za lijekove i medicinske proizvode
- HIV** – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)
- HMPC** – Povjerenstvo za biljne lijekove (engl. *Committee for Herbal Medicinal Products*)
- ICH** – Međunarodno vijeće za harmonizaciju tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu upotrebu (engl. *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*)

MRP – postupak međusobnog priznavanja (engl. *mutual recognition procedure*)

NO – nositelj odobrenja

NtA – Obavijest podnositeljima zahtjeva (engl. *Notice to Applicants*)

PD – farmakodinamika(engl. *pharmacodynamics*)

PK - farmakokinetika (engl. *pharmacokinetics*)

PMF – glavna dokumentacija o plazmi (engl. *plasma master file*)

RCT – randomizirana kontrolirana ispitivanja (engl. *randomised controlled trials*)

RDA – preporučene dnevne vrijednosti (engl. *recommended daily allowance*)

RH – Republika Hrvatska

RMS – referentna država članica (engl. *reference member state*)

SAWP – Radna skupina za znanstveni savjet (engl. *Scientific Advice Working Party*)

SOC – standard skrbi (engl. *standard of care*)

VAMF – glavna dokumentacija o antigenu cjepiva (engl. *vaccine antigen master file*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organisation*)

ZOL – Zakon o lijekovima