

## FIXED COMBINATION VS. GENERIC – BE WITHOUT DILEMMAS

**Snježana Nikolić\*, Tanja Neđić, Zorica Pejčić**

Medicines and Medical Devices Agency of Serbia, Belgrade, Serbia

\*snjezana.ze@gmail.com

Clinical development of a fixed combination should correspond to the intended claim. Particular attention should be given to the doses of each active substance in the fixed combination medicinal product, with each dose combination being scientifically justified and clinically relevant. The aim of this paper is to systematically present the clinical development of fixed combinations, the difference between fixed combinations and generic drugs containing two or more active substances, as well as the justification for biowaiver for additional strengths, which are the most common dilemmas during drug development and assessment of clinical documentation (1,2). For the fixed combination application, complete clinical documentation is submitted. Three therapeutic scenarios with gradually increasing complexity of clinical data have been defined (1):

1. **Substitution therapy** in patients adequately controlled with two or more active substances used in combination - most common in practice
2. **Add-on treatment** of patients insufficiently responding to an existing therapy with one or more active substances,
3. **Initial combination therapy** for patients receiving previously neither of the substances.

Clinical development of a fixed combination should support the rationale for combined use of the active substances. The presence or absence of a pharmacokinetic interaction between the active substances in the fixed combination medicinal product should be established. In a bioequivalence study for a fixed combination, the tested drug is compared with two simultaneously applied reference drugs. The development of a generic medicinal product containing two or more active substances is based on demonstrating bioequivalence with reference fixed combination medicinal product (1).

### References

1. EMA/CHMP/158268/2017. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, 2017.
2. EMA: Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers>), 2021.

## FIKSNA KOMBINACIJA VS. GENERIČKI LEK – BEZ DILEME

**Snježana Nikolić\*, Tanja Neđić, Zorica Pejčić**

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Beograd, Srbija

\*snjezana.ze@gmail.com

Razvoj lekova koji sadrže dve ili više aktivnih supstanci razlikuje se po složenosti u zavisnosti od indikacije i doziranja koje je potrebno opravdati. Cilj rada je da sistematično prikaže klinički razvoj fiksne kombinacije, razliku između fiksne kombinacije i generičkog leka sa dve ili više aktivnih supstanci, kao i obrazloženje za *biowaiver* za dodatne jačine, što predstavlja najčešće dileme prilikom razvoja leka i procene kliničke dokumentacije (1,2). Kod zahteva za fiksnu kombinaciju podnosi se potpuna klinička dokumentacija. Definisane su tri terapijske mogućnosti kod kojih složenost kliničkih podataka gradacijski raste (1):

1. Lečenje pacijenata kod kojih je uspostavljena adekvatna kontrola bolesti sa dve ili više monokomponentnih aktivnih supstanci primenjenih istovremeno (**supstituciona terapija**) – najzastupljenija u praksi,
2. Lečenje pacijenata kod kojih postojeća terapija sa jednom ili više aktivnih supstanci nije dovoljna (**add-on terapija**),
3. **Inicijalna terapija** pacijenata koji prethodno nisu primenjivali ni jednu od aktivnih supstanci iz kombinacije.

Klinički razvoj fiksne kombinacije prevashodno mora da dokaže opravdanost istovremene primene aktivnih supstanci u jednom farmaceutskom obliku u okviru predložene indikacije i doziranja, uz razmatranje mogućih farmakokinetičkih interakcija. U studiji biološke ekvivalentnosti za fiksnu kombinaciju ispitivani lek poredi se sa dva istovremeno primenjena referentna leka. Ukoliko se lek sa više aktivnih supstanci razvija kao generički, što predstavlja jednostavniji slučaj u odnosu na razvoj fiksne kombinacije, dokumentacija o potvrdi bezbednosti i efikasnosti dostavlja se kao i za ostale monokomponentne generičke lekove, odnosno, studija biološke ekvivalentnosti sprovodi se sa dvokomponentnim referentnim lekom (1).

### Literatura

1. EMA/CHMP/158268/2017. Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products, 2017.
2. EMA: Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers>), 2021.