

## **Prilog II.**

***Znanstveni zaključci i razlozi za pozitivno mišljenje koje je prikazala  
Europska agencija za lijekove***

## Znanstveni zaključci

### ***Ukupni sažetak znanstvene procjene didanozina i pridruženih naziva (vidjeti Prilog I.)***

#### **Podloga**

Didanozin (2', 3'-dideoksididanozin) je inhibitor *in vitro* replikacije virusa humane imunodeficijencije (HIV) u kulturama humanih stanica i linija stanica. Nakon što didanozin uđe u stanicu, enzimatski se konvertira u dideoksiadenozin-trifosfat (ddATP), svoj aktivni metabolit. Kod replikacije nukleinskih kiselina inkorporacija ovog metabolita 2', 3'-dideoksinukleoizid sprječava produljenje lanca i tako inhibira replikaciju virusa. Osim toga, ddATP inhibira HIV reverznu transkriptazu djelujući s deoksiadenozin-trifosfatom (dATP) za vezanje na aktivno mjesto enzima, sprječavajući sintezu proviralne DNK.

Didanozin i pridruženi nazivi indicirani su u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima za liječenje bolesnika zaraženih virusom HIV-1.

Referentni lijek u EU-u su Videx EC (200, 250 i 400 mg) tvrde kapsule, odobrene prvi put u Ujedinjenoj Kraljevini (UK) 19. rujna 2000.

Primjena didanozina i pridruženih naziva razmatrana je u skladu s člankom 10.3 Direktive 2001/83/EK u svim državama članicama na koje se to odnosi.

Tijekom decentraliziranog postupka Francuska i Nizozemska izrazile su mišljenje da bioekvivalencija nije dokazana u uvjetima kad su ispitanici smjeli jesti jer je  $C_{max}$  bio izvan granica prihvatljivosti od 80-125 %<sup>1</sup>. Osim toga, države članice koje su se protivile smatrale su da argumenti koje je podnio predlagatelj nisu dostatni za objašnjenje posljedica razlika uočених u farmakokinetici didanozina, u stanju kad su bolesnici bili siti između testnih i referentnih lijekova.

Decentralizirani postupak zaključen je 210. dana, a većina država članica na koje se to odnosi složila se sa zaključcima iz izvješća referente države članice, osim Francuske i Nizozemske koje su izjavile prigovor u vezi potencijalno ozbiljnih rizika za javno zdravstvo (PSRPH). Procjena je stoga potaknuta pri grupi za Koordinaciju za međusobno priznavanje i decentralizirane postupke - za humane lijekove (CMD(h)). Glavna bojazan koju su izrazile Francuska i Nizozemska ne mogu se riješiti tijekom procjene CMD(h) te je problem stoga upućen Povjerenstvu za humane lijekove Europske agencije za lijekove (CHMP).

#### **Procjena**

Kako bi se dokazala sigurnost i djelotvornost didanozina i pridruženih naziva u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u liječenju bolesnika s infekcijom HIV-1, dosje lijeka za potrebe registracije temeljio se na dvije pojedinačne studije bioekvivalencije, jedna u stanju kad su bolesnici morali biti natašte, a druga kad su bolesnici smjeli jesti. Oba su ispitivanja provedena upotrebom otvorenih, nasumičnih, unakrsnih ispitivanja čiji se dizajn temeljio na dvije terapije, dvije sekvence, dva razdoblja i na pojedinačnoj dozi. Didanozin i pridruženi nazivi (želučanootporne kapsule 400 mg) bili su uspoređeni s referentnim lijekom Videx EX (želučanootporne kapsule 400 mg) kod 60 zdravih dobrovoljaca, u uvjetima kad su bili natašte. Ispitivanje u uvjetima kad su ispitanici smjeli jesti provedeno je tijekom produljenja obustave procjene dokumentacije.

## Rezultati studija bioekvivalencije

Primarni farmakokinetički parametri ( $C_{max}$  i AUC) bili su zadovoljavajući u ispitivanjima natašte s 90 %-tnim intervalom pouzdanosti (CI) koji spada unutar standardnih kriterija od 80,00 – 125,00 %.

U ispitivanju u kojem je bila dozvoljena konzumacija hrane, rezultati su bili zadovoljavajući u smislu stupnja apsorpcije (tj. AUC) s 90 %-tnim CI-em unutar standardnog raspona od 80,00-125,00 %. Međutim, 90 %-tni CI za  $C_{max}$  iznosio je 100,36 – 132,76 %. Potvrđeno je da su ti rezultati bili izvan standardnog raspona od 80-125 %, međutim bili su unutar širih kriterija prihvatljivosti od 70-143 % koji se mogu koristiti za visoko varijabilne lijekove. Potrebno je zabilježiti da se bioekvivalencija u situaciji kad su bolesnici morali biti natašte smatrala najvažnijom jer je ovaj lijek namijenjen uzimanju na prazan želudac.

- Preporuke za doziranje didanozina

Didanozin je namijenjen za primjenu na prazan želudac kako je to navedeno u predloženom sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC): „*Apsorpcija didanozina smanjena je u prisutnosti hrane i stoga želučanootporne kapsule didanozina treba primijeniti na prazan želudac (najmanje 2 sata prije ili poslije obroka)*”. Farmakokinetička ispitivanja provedena na formulaciji didanozina otkrivaju da primjena lijeka s hranom ili neposredno nakon uzimanja hrane rezultira smanjenom *in-vivo* raspoloživosti lijeka. S obzirom da će se lijek primijeniti najmanje 2 sata prije ili nakon uzimanja hrane, nije vjerojatno da će se progutani lijek izložiti pod *in-vivo* uvjetima, ako ga bolesnici uzimaju na pun želudac.

- Uočeni učinci hrane na testne i referentne lijekove

Prema trenutačnim preporukama za formulacije s modificiranim oslobađanjem<sup>1,2</sup>, potrebna su ispitivanja lijeka u uvjetima natašte i kad je dozvoljena konzumacija hrane. Glavna svrha provođenja studija bioekvivalencije kad su bolesnici smjeli jesti je isključivanje učinaka hrane poput naglog i prekomjernog otpuštanja doze lijeka u krv (posebice za želučanootporne formulacije) ili neuspjeh u zaštiti od kiselinom posredovane razgradnje u želucu.

Primjena referentnog lijeka s punomasnim obrokom znatno smanjuje AUC (19 %) i  $C_{max}$  (46 %) didanozina. Ovo opažanje je u skladu s rezultatima prikazanim u postojećoj primjeni gdje su AUC i  $C_{max}$  testnog lijeka značajno pali u stanju kad su ispitanici smjeli jesti. Stoga, i za testni i referentni lijek u stanju kad su ispitanici smjeli jesti, apsorpcija didanozina opada što ukazuje da oba lijeka posjeduju slične učinke kad se uzimaju s hranom u smislu redukcije  $C_{max}$  i AUC bez dokaza naglog i prekomjernog otpuštanja doze. Jedina je razlika u jačini pada, koji je manji za testni nego za referentni lijek.

Predlagatelj je tvrdio da se značajan pad uočen u uvjetima kad su bolesnici smjeli jesti za  $C_{max}$  za testni lijek (90 % intervala pouzdanosti izvan standardnog raspona) može pripisati visokoj interindividualnoj varijabilnosti s obzirom na  $C_{max}$  koja je iznosila 36 % u ispitivanju koje je provedeno pod uvjetima kad su ispitanici smjeli jesti. Uzimajući to u obzir, veličina uzorka koja bi se mogla zahtijevati za ispunjavanje kriterija standardne bioekvivalencije trebala biti do 232 ispitanika kako bi se postigla snaga testa od 80 %.

Prikazani podaci ne dokazuju *in-vivo* naglo i prekomjerno otpuštanje doze iz formulacije u uvjetima kad su ispitanici smjeli jesti. Stoga se može smatrati da i testni i referentni lijek imaju sličan učinak s hranom u smislu  $C_{max}$  i AUC smanjenja.

<sup>1</sup> Napomena za Upute za ispitivanje bioraspoloživosti i bioekvivalencije (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

<sup>2</sup> Smjernice o farmakokinetičkoj i kliničkoj procjeni doziranih oblika s modificiranim otpuštanjem (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

- Klinički značaj  $C_{max}$ -a s didanozinom

Didanozin treba prvo konvertirati u stanici u njegov aktivni metabolit ddATP (koji je odgovoran za antivirusnu aktivnost) koja ima znatno dulji unutarstanični poluživot (oko 43 sata) u usporedbi plazmatskim poluživotom didanozina. Predlagatelj je tvrdio da razlike u plazmatskim koncentracijama didanozina nisu klinički značajne kao takve jer ne mogu rezultirati promjena unutarstaničnih koncentracija trifosfata. Početna klinička ispitivanja koja su dokazala djelotvornost didanozina u liječenju infekcije HIV-om provedena su upotrebom puferiranih tableta<sup>3,4,5,6,7,8</sup>. Farmakokinetički podaci otkrivaju da su plazmatske koncentracije ( $C_{max}$ ) dobivene iz formulacija enteričko obloženih kapsula didanozina za otprilike 40 % niža u usporedbi s formulacijom puferiranih tableta. To se pripisuje odgodi u brzini apsorpcije enterički obloženih formulacija što se odražava u  $T_{max}$  koji iznosi otprilike 2 sata za enterički obloženu formulaciju u usporedbi sa 0,67 sati za puferirane tablete. Međutim, obje su formulacije jednake u smislu stupnja apsorpcije (tj. AUC). Stoga se smatra da činjenica da su obje formulacije korištene za iste indikacije i pri sličnim dozama ukazuje da je AUC važniji za osiguravanje djelotvornosti didanozina u antivirusnoj terapiji te da nije vjerojatno da će promjene u  $C_{max}$  ugroziti antivirusnu djelotvornost.

Predlagatelj je predao reference za literaturu koje su pokazale da je za djelovanje didanozina AUC najvažniji parametar<sup>9,10,11,12,13</sup>. Neovisno o tome uzima li se didanozin s hranom ili bez nje, virološki odgovor temelji se na ukupnoj izloženosti lijeku. U trenutačnoj primjeni, u situacijama kad je bolesnik natašte i kad je sit, AUC je bila unutar kriterija prihvatljivosti od 80 do 125 %.

<sup>3</sup> Damle BD et al. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2002a; 54: 255; -61:

<sup>4</sup> Damle BD i suradnici. Bioequivalence of two formulations of didanosine, encapsulated enteric-coated beads and buffered tablet, in healthy volunteers and HIV-infected subjects. J Clin Pharmacol. 2002b; 42:791-797

<sup>5</sup> Beltangady M et al. Relation between plasma concentrations of didanosine and markers of antiviral efficacy in adults with AIDS and AIDS related complex. Clinical Infectious Diseases 1993; 16: S26-S31

<sup>6</sup> Drusano GL et al. Relationship between dideoxyinosine exposure, CD4 counts and p24 antigen levels in HIV infection. Ann Intern Med 1992; 116 (562)-566

<sup>7</sup> Perry CM, Balfour JA. Didanosine: An Update on its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of HIV Disease. Drugs. 1996; 52: 929; -962:

<sup>8</sup> Schrader S i suradnici. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine enteric-coated or didanosine tablet formulations each administered once daily. Sažetak 318. Papir prikazan na 8. konferenciji o retrovirusima i oportunističkim infekcijama. Chicago 2001

<sup>9</sup> La Porte C i suradnici. Pharmacokinetic interaction study of indinavir/ritonavir and the enteric-coated capsule formulation of didanosine in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2005; 45: 211; -218:

<sup>10</sup> Lopez JC et al. A Cohort Study of the Food Effect on Virological Failure and Treatment Discontinuation in Patients on HAART Containing Didanosine Enteric-Coated Capsules (FOODDIE Study). HIV Clin trials. 2006; 7: 155; -162:

<sup>11</sup> Hernandez-novoa B et al. Effect of food on the antiviral activity of didanosine enteric-coated capsules: A pilot comparative study. HIV Medicine. 2008; 9: 187; -191:

<sup>12</sup> Berenguer J i suradnici. Didanosine, Lamivudine, and Efavirenz versus Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for the Initial Treatment of HIV Type 1 Infection: Final Analysis (48 Weeks) of a Prospective, Randomized, Noninferiority Clinical Trial, GESIDA 3903 HIV/AIDS. CID 2008; 47: 1083; -1092:

<sup>13</sup> Stevens RC i suradnici Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 415; -421:

## **Razlozi za pozitivno mišljenje**

S obzirom na navedeno:

- Povjerenstvo je razmatralo obavijest o procjeni koju je zatražila Ujedinjena Kraljevina u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ. Nizozemska i Francuska smatrale su da izdavanje odobrenja za lijek sadrži potencijalni ozbiljan rizik za javno zdravlje.
- Povjerenstvo je pregledalo sve predane podatke kako bi poduprlo bioekvivalenciju između didanozina i pridruženih naziva i referentnog lijeka.
- Povjerenstvo je smatralo da je bioekvivalencija dokazana u uvjetima kad su bolesnici bili natašte što je i preporučeno stanje za primjenu didanozina.
- Povjerenstvo je napomenulo da su u ispitivanju u uvjetima kad su bolesnici smjeli jesti obje formulacije bile podložne utjecaju hrane u smislu smanjivanja plazmatskih koncentracija. Ispitivanja bioekvivalencije potvrdila su da se prekomjerno i prebrzo otpuštanje doze lijeka u krv nije dogodilo s didanozinom i pridruženim nazivima. Rezultati su bili zadovoljavajući u smislu apsorpcije (tj. AUC). Povjerenstvo je priznalo da su standardni kriteriji za bioekvivalenciju za maksimalnu plazmatsku koncentraciju ( $C_{max}$ ) bili izvan granica prihvatljivosti od 80 do 125 %. Međutim, uočeni učinak hrane je niži i Povjerenstvo je smatralo da to nije klinički značajno na temelju razmatranja mehanizma djelovanja i posebice činjenice da se didanozin i lijekovi pridruženih naziva moraju davati natašte.

CHMP je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet, uz sažetak svojstava proizvoda, označivanje i upute o lijeku koji ostaju kao kod zadnje verzije utvrđene tijekom postupka Skupine za koordinaciju, kao što je spomenuto u Prilogu III. ovog mišljenja za didanozin i pridružene nazive (vidjeti Prilog 1.).