

Liite II

Euroopan lääkeviraston tieteelliset johtopäätökset ja myönteisen lausunnon perusteet

Tieteelliset johtopäätökset

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee didanosiniä ja muita kauppanimiä (ks. liite I)

Taustaa

Didanosiini (2', 3'-dideoksinosiini) estää immuunikatoviruksen (HI-viruksen) monistumisen viljellyissä ihmisen soluissa ja solulinjoissa *in vitro*. Kun didanosiini pääsee soluun, entsyymit muuntavat sen dideoksiadenosiinitrifosfaatiksi (ddATP:ksi), joka on sen aktiivinen metaboliitti. Viruksen nukleiinihappojen monistumisessa tämän 2', 3'-dideoksinukleosidin lisääminen estää ketjua laajenemasta, ja näin viruksen monistuminen estyy. Lisäksi ddATP estää HIV-käänteiskopioijaentsyymiä kilpailemalla deoksiadenosiinitrifosfaatin (dATP:n) kanssa sitoutumisesta entsyymiin aktiiviseen kohtaan, mikä estää proviraalisen DNA:n synteessin.

Didanosiini ja muut kauppanimet on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa HIV-1-infektiota sairastavien potilaiden hoitoon.

Vertailuvalmiste EU:ssa on Videx EC (200, 250 ja 400 mg) (kovat kapselit), jotka hyväksyttiin ensimmäisen kerran Yhdistyneessä kuningaskunnassa 19. syyskuuta 2000.

Didanosiniä ja muita kauppanimiä koskeva hakemus käsiteltiin direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan 3 kohdan mukaisesti kaikissa asianosaisissa jäsenvaltioissa.

Hajautetun menettelyn aikana Ranska ja Alankomaat katsoivat, ettei biologista samanarvoisuutta ollut osoitettu ruoan yhteydessä otetuilla annoksilla, koska C_{max} -arvo oli 80–125 prosentin hyväksyttävyyssrajojen ulkopuolella¹. Lisäksi vastustavat jäsenvaltiot totesivat, että hakijan esittämissä argumenteissa ei käsitelty riittävästi eroa, joka havaittiin didanosinin farmakokinetiikassa ruoan yhteydessä otetuilla annoksilla testi- ja vertailuvalmisteiden välillä.

Hajautettu menettely keskeytettiin päivänä 210, jolloin useimmat asianosaiset jäsenvaltiot olivat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointiraportin lukuun ottamatta Ranskaa ja Alankomaita, jotka toivat esiin mahdollisen kansanterveydellisen riskin. Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmässä (ihmislääkevalmisteet) (CMD(h)) aloitettiin asiaa koskeva lausuntomenettely. Ranskan ja Alankomaiden esiin tuomaa keskeistä huolenaihetta ei saatu ratkaistua CMD(h)-menettelyssä, joten asia siirrettiin lääkevalmistekomitean käsiteltäväksi.

Arviointi

Jotta didanosinin ja muiden kauppanimien turvallisuus ja teho muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa käytettynä HIV-1-infektiota sairastavien potilaiden hoidossa voitaisiin osoittaa, hakemusaineisto perustui kahteen kerta-annosta käsittelevään biologisen samanarvoisuuden tutkimukseen, joista toisessa lääkettä tutkittiin tyhjiin mahaan otettuna ja toisessa ruoan yhteydessä otettuna. Molemmat tutkimukset olivat avoimia ja satunnaistettuja. Niissä oli kaksi hoitoryhmää, kaksi sekvenssiä, kaksi jaksoa, ja tutkimusotteeltaan ne olivat kerta-annoksia vertailevia. Didanosiniä ja muita kauppanimiä (400 mg:n enterotabletit) vertailtiin vertailuvalmisteeseen Videx EC (400 mg:n enterotabletit) 60 terveellä vapaaehtoisella, jotka ottivat tabletit tyhjiin mahaan. Tutkimus, jossa tabletit otettiin ruoan yhteydessä, toteutettiin pidennettynä.

Biologisen samanarvoisuuden tutkimusten tulokset

Tutkimuksessa, jossa tabletit otettiin tyhjään mahaan, ensisijaiset farmakokineettiset parametrit (C_{max} ja AUC) olivat hyväksyttävästi 90 prosentin luottamusvälin sisällä; ne sijoituivat vakiokriteerien eli 80–125 prosentin välille.

Tutkimuksessa, jossa tabletit otettiin ruoan yhteydessä, tulokset olivat hyväksyttävät imeytymislaajuuden (eli AUC-arvon) osalta: luottamusväli oli 90 prosenttia ja vakiovaihteluväli 80–125 prosenttia. Sen sijaan C_{max} -arvon osalta 90 prosentin luottamusväli oli kuitenkin 100,36–132,76 prosenttia. On totta, että nämä tulokset olivat 80–125 prosentin vakiovaihteluvälin ulkopuolella, mutta ne olivat kuitenkin sellaisten laajempien hyväksymiskriteerien (70–143 prosentin) sisällä, joita voidaan käyttää suuresti vaihtelevien lääkkeiden yhteydessä. Todettakoon, että tärkeimpänä pidetään biologista samanarvoisuutta tyhjään mahaan otetun lääkkeen yhteydessä, koska tämä valmiste on tarkoitettu otettavaksi tyhjään mahaan.

- Didanosiinin annostussuositukset

Ehdotetun valmisteyhteenvedon mukaisesti didanosiiini on tarkoitettu ottaa tyhjään mahaan: *”Koska didanosiinin imeytyminen heikkenee ruoan yhteydessä, didanosiinienterotabletit on otettava tyhjään mahaan (vähintään kaksi tuntia ennen ateriala tai kaksi tuntia sen jälkeen)”*.

Didanosiinivalmisteilla tehdyt farmakokineettiset tutkimukset osoittavat, että kun valmistetta otetaan ruoan kanssa tai välittömästi aterian jälkeen, lääkkeen hyötyosuus *in vivo* vähenee. Koska valmiste on otettava vähintään kaksi tuntia ennen ateriala tai kaksi tuntia sen jälkeen, on epätodennäköistä, että nielty valmiste altistuu aterian jälkeen vallitseville *in vivo* -olosuhteille.

- Testi- ja vertailuvalmisteiden yhteydessä havaittu ruoan vaikutus

Nykyisten depotvalmisteita koskevien suositusten^{1,2} mukaisesti biologisesta samanarvoisuudesta edellytetään tehtäväksi tutkimukset, joissa lääke otetaan tyhjään mahaan ja ruoan kanssa. Kun tutkitaan lääkkeiden biologista samanarvoisuutta ruoan kanssa otettuna, päätarkoitus on sulkea pois ruokaan liittyvät vaikutukset, joita ovat esimerkiksi dose dumping -ilmiö (lääkeaineen pitoisuuden suureneminen elimistössä) (eritoten enterovalmisteiden yhteydessä) tai happovälitteiseltä hajoamiselta suojaamisen epäonnistuminen mahassa.

Kun vertailuvalmistetta annettiin erittäin rasvaisen aterian kanssa, didanosiinin AUC-arvo pieneni huomattavasti (19 prosenttia), kuten myös sen C_{max} -arvo (46 prosenttia). Tämä havainto on yhdenmukainen nykyisessä hakemuksessa esitettyjen tulosten kanssa; testivalmisteen AUC ja C_{max} pienenivät merkittävästi, kun lääke otettiin ruoan kanssa. Näin ollen didanosiinin imeytyminen heikkeni sekä testivalmisteen että vertailuvalmisteen osalta, kun niitä otettiin ruoan kanssa. Tämä viittaa siihen, että ruoan vaikutukset ovat kummassakin valmisteessa samankaltaiset C_{max} - ja AUC-arvojen pienenemisen kannalta, joskaan dose dumping -ilmiöstä ei ole näyttöä. Ainoa ero on pienenemisen suuruusluokka, joka on testivalmisteella pienempi kuin vertailuvalmisteella.

Hakijan mukaan ruoan kanssa otetusta testivalmisteesta havaittu C_{max} -arvon merkittävä pieneneminen (90 prosentin luottamusväli vakiovälin ulkopuolella) voi liittyä C_{max} -arvon suureen yksilöiden väliseen vaihteluun: se oli 36 prosenttia tutkimuksessa, jossa lääke otettiin ruoan

¹ Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98) (biologisen hyötyosuuden ja biologisen samanarvoisuuden tutkimista koskevat ohjeet).

² Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1) (depotvalmiste-annosmuotojen farmakokineettistä ja kliinistä arviointia koskevat ohjeet).

kanssa. Jotta biologisen samanarvoisuuden vakiokriteerit täyttyisivät, otoksessa pitäisi olla kuitenkin jopa 232 potilasta vähintään 80 prosentin tilastollisen voiman saavuttamiseksi.

Esitetystä tiedoista ei saada näyttöä ruoan kanssa otetun valmisteen dose dumping -ilmiöstä *in vivo*. Näin ollen ruokaan liittyvien vaikutusten voidaan katsoa olevan sekä testi- että vertailuvalmisteissa samanlaiset C_{max} - ja AUC-arvon pienenemisen osalta.

- Didanosinin C_{max} -arvon kliininen merkitys

Didanosinin on muututtava ensin solunsisäisesti aktiiviseksi metaboliitiksi ddATP:ksi (joka vastaa antiviraalisesta vaikutuksesta), jonka solunsisäinen puoliintumisaika on paljon pidempi (noin 43 tuntia) kuin didanosinin puoliintumisaika plasmassa. Hakija väitti, etteivät erot didanosinin plasmapitoisuuksissa ole sinänsä kliinisesti oleellisia, koska solunsisäiset trifosfaattipitoisuudet eivät välttämättä muutu. Alustavat kliiniset tutkimukset, joissa didanosinin teho HIV-infektiota sairastavien potilaiden hoidossa osoitettiin, tehtiin käyttämällä puskuroituja tabletteja^{3,4,5,6,7,8}. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että enteropäällysteisellä kapselivalmisteella saatu didanosinipitoisuus plasmassa (C_{max}) on noin 40 prosenttia pienempi puskuroituun tablettivalmisteeseen verrattuna. Tämä liittyy enteropäällysteisen valmisteen hidastuneeseen imeytymisnopeuteen, mikä näkyy T_{max} -arvossa: enteropäällysteisellä valmisteella se on noin kaksi tuntia, kun taas puskuroidulla tabletilla se on 0,67 tuntia. Molemmat valmisteet ovat kuitenkin samanlaisia imeytymislaajuuden osalta (ts. AUC-arvo). Näin ollen on katsottava, että koska molempia valmisteita on käytetty samoihin käyttöaiheisiin samanlaisilla annoksilla, vaikuttaa siltä, että AUC-arvo on oleellisempi didanosinin tehon vahvistamisessa antiviraalisessa hoidossa ja että C_{max} -arvon muutokset eivät todennäköisesti heikennä antiviraalista tehoa.

Hakija toimitti kirjallisuusviitteitä, jotka osoittavat, että didanosinin vaikutuksen kannalta AUC-arvo on tärkein parametri^{9,10,11,12,13}. Virologinen vaste perustuu kokonaisaltistukseen siitä

³ 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.

⁴ Damle BD et al. 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.

⁵ 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.

⁶ Drusano GL et al. Relationship between dideoxyinosine exposure, CD4 counts and p24 antigen levels in HIV infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:562–566.

⁷ 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.

⁸ Schrader S et al. Comparison of HIV RNA suppression produced by triple regimens containing either didanosine

enteric-coated or didanosine tablet formulations each administered once daily. Abstract 318. Paper presented at 8th conference on Retrovirus and opportunistic infections. Chicago 2001

⁹ La Porte C et al. Pharmacokinetic interaction study of indinavir/ritonavir and the enteric-coated capsule formulation of didanosine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45: 211–218.

¹⁰ 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 (FOODIE Study). *HIV Clin trials.* 2006; 7: 155–162.

¹¹ Hernandez-nova 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.

¹² Berenguer J et al. 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.

¹³ Stevens RC et al. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2000; 16: 415–421.

riippumatta, otetaanko didanosiini ruoan kanssa vai ilman sitä. Nykyisessä hakemuksessa AUC-arvo oli molemmissa tilanteissa (ruoan kanssa ja ilman sitä otettuna) hyväksymiskriteerien (80–125 prosenttia) rajoissa.

Myönteisen lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti lausunnotmenettelyn Yhdistyneen kuningaskunnan tekemän ilmoituksen perusteella direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaisesti. Alankomaat ja Ranska katsoivat, että myyntiluvan myöntäminen muodostaa mahdollisen vakavan riskin kansanterveydelle.
- Komitea arvioi kaikki hakijan toimittamat tiedot, joiden oli määrä tukea didanosiin ja muiden kauppanimien sekä vertailuvalmisteen välistä biologista samanarvoisuutta.
- Komitea katsoo, että biologinen samanarvoisuus on osoitettu siltä osin, kun lääke otetaan tyhjään mahaan, mikä on didanosiin suositeltu antotapa.
- Lisäksi komitea totesi, että tutkimuksessa, jossa lääke otettiin ruoan kanssa, molempien valmisteiden osalta ilmeni ruokaan liittyviä vaikutuksia, jotka pienensivät plasmapitoisuuksia. Biologisen samanarvoisuuden tutkimukset vahvistivat, ettei didanosiin ja muiden kauppanimien yhteydessä esiintynyt dose dumping -ilmiötä. Imeytymislaajuuden (ts. AUC-arvon) osalta tulokset olivat hyväksyttäviä. Komitea totesi, että biologisen samanarvoisuuden tavanomaisten kriteerien perusteella enimmäisplasmapitoisuus (C_{max}) oli 80–125 prosentin hyväksymisrajojen ulkopuolella. Ruoan havaittu vaikutus on kuitenkin vähäinen, ja komitea katsoo, ettei se ole kliinisesti merkityksellistä, kun otetaan huomioon vaikutusmekanismia koskevat tiedot ja etenkin se, että didanosiiini ja muut kauppanimet on tarkoitettu otettavaksi tyhjään mahaan.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan myöntämistä didanosiinille ja muille kauppanimille (katso liite I), joiden valmisteyhteenvedon, myyntipäällyksmerkintöjen ja pakkausselosteen lopulliset koordinoitiryhmämenettelyn yhteydessä laaditut versiot on esitetty liitteessä III.