

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-opinjoni pożittiva ppreżentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini

Konklużjonijiet xjentifiċi

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' didanosine u ismijiet assoċjati (ara Anness I)

Sfond

Didanosine (2', 3'-dideoxyinosine) huwa inibitur tar-replikazzjoni *in vitro* tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV) f'ċelloli u f'linji taċ-ċelloli kkulturati tal-bniedem. Wara li didanosine jidhol fiċ-ċellola, jiġi enzimatikament ikkonvertit f'dideoxyadenosine-triphosphate (ddATP), il-metabolit attiv tiegħu. F'replikazzjoni virali tal-aċidu nuklejku, l-inkorporazzjoni ta' dan il-2', 3'-dideoxynucleoside timpedixxi l-estensjoni tal-katina, u b'hekk tinibixxi r-replikazzjoni virali. Barra minn hekk, ddATP jinibixxi HIV-*reverse transcriptase* billi jikkompeti ma' deoxyadenosine-triphosphate (dATP) biex jintrabat mas-sit attiv tal-enzima, li jwaqqaf is-sintesi provirali tad-DNA.

Didanosine u ismijiet assoċjati huwa indikat f'kombinazzjoni ma' mediċini antiretrovirali oħra għall-kura ta' pazjenti nfettati bl-HIV-1.

Il-prodott ta' referenza fl-UE huwa Videx EC (200, 250 u 400 mg) kapsuli ibsin, l-ewwel awtorizzati fir-Renju Unit (UK) fid-19 ta' Settembru 2000.

L-applikazzjoni għal Didanosine u ismijiet assoċjati kienet meqjusa taħt l-Artikolu 10.3 tad-Direttiva 2001/83/EC fl-Istati Membri Kkonċernati (CMSs) kollha.

Matul il-proċedura deċentralizzata Franza u l-Pajjiżi l-Baxxi esprimew l-opinjoni li fil-kundizzjonijiet mitmugħa, l-bijoequivalenza ma kinitx intweriet peress li $s-C_{max}$ kien barra mil-limiti ta' aċċettabilità ta' 80-125%¹. Barra minn hekk, l-Istati Membri li oġġezzjonaw ikkunsidraw li l-argumenti pprovduti mill-applikant ma indirizzawx biżżejjed il-konsegwenzi tad-differenza osservata fil-farmakokinetika ta' didanosine fl-istat mitmugħ bejn it-test u l-prodotti ta' referenza.

Il-proċedura deċentralizzata ingħalqet fil-jum 210, bil-maġġoranza tas-CMSs jaqblu mal-konklużjonijiet tar-rapport ta' valutazzjoni tal-Istat Membru ta' referenza (RMS) ħlief għal Franza u l-Pajjiżi l-Baxxi li qajmu riskju potenzjali serju għas-saħħa pubblika (PSRPH). Għalhekk inbeda riferiment fil-Grupp ta' Koordinazzjoni għar-Rikonoxximent Reċiproku u Proċeduri Deċentralizzati - Uman (CMD(h)). It-tħassib ewlieni mqajjem minn Franza u l-Pajjiżi l-Baxxi ma setax jiġi solvut matul ir-riferiment tas-CMD(h) u għalhekk il-kwistjoni ġiet riferita lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP).

Valutazzjoni

Sabiex juri s-sigurtà u l-effikaċja ta' Didanosine u ismijiet assoċjati f'kombinazzjoni ma' mediċini antiretrovirali oħra fil-kura ta' pazjenti infettati bl-HIV-1, id-dossier tal-applikazzjoni kien ibbażat fuq żewġ studji ta' bijoequivalenza, b'doża unika, wieħed fi stat sajjem u wieħed fi stat mitmugħ. Iż-żewġ studji saru bl-użu ta' disinn *cross-over* b'tikketta miftuħa, randomizzat, b'żewġ kuri, żewġ sekwenzi, żewġ perjodi, b'doża unika. Didanosine u ismijiet assoċjati (Kapsuli gastro-reżistenti 400 mg) tqabbel mal-prodott ta' referenza Videx EC (kapsuli gastro-reżistenti 400 mg) f'60 adult b'saħħtu taħt kundizzjonijiet ta' sawm. L-istudju fi stat mitmugħ kien sar matul *clock-stop* estiż.

Riżultati tal-istudji ta' bijoequivalenza

Il-parametri farmakokinetiċi primarji (C_{max} u AUC) kienu sodisfaċenti fl-istudju fi stat sajjem bl-intervall ta' fiduċja (CI) ta' 90% jaqa' fil-kriterji standard ta' 80.00 – 125.00%.

Fl-istudju fi stat mitmugħ, ir-riżultati kienu sodisfaċenti f'termini tal-firxa ta' assorbiment (jigifieri I-AUC) b'CI ta' 90% fil-firxa standard ta' 80.00 – 125.00%. Madankollu, is-CI ta' 90% għas- C_{max} kien ta' 100.36 – 132.76%. Huwa rikonoxxut li dawn ir-riżultati kienu barra mill-firxa standard ta' 80 – 125%; madankollu dawn kienu jaqgħu fil-kriterji usa' ta' aċċettazzjoni ta' 70 – 143% li jistgħu jintużaw għal mediċini varjabbli ħafna. Ta' min jinnota, il-bijoeqwivalenza fi stat sajjem hija meqjusa l-aktar waħda importanti peress li dan il-prodott huwa maħsub biex jittiehed fuq stonku vojtt.

- Rakkomandazzjonijiet tad-doża għal didanosine

Didanosine huwa maħsub li jingħata fuq stonku vojtt kif iddikjarat fis-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) propost: "*L-assorbiment ta' Didanosine jitnaqqas fil-preżenza tal-ikel, u għalhekk il-kapsuli gastro-reżistenti Didanosine għandhom jingħataw fuq stonku vojtt (mill-inqas sagħtejn qabel jew sagħtejn wara ikla)*". Studji farmakokinetiċi li saru fuq il-formulazzjonijiet ta' Didanosine juru li l-għoti tal-prodott mal-ikel jew immedjatament wara l-ikel iwassal għal tnaqqis fid-disponibbiltà *in-vivo* tal-mediċina. Peress li l-prodott se jingħata mill-inqas sagħtejn qabel jew wara t-teħid tal-ikel, mhux probabbli li l-prodott iġestit se jkun espost għal kundizzjonijiet *in-vivo*, bħalma huwa fi stat mitmugħ.

- Effett osservat tal-ikel għat-test u l-prodotti ta' referenza

Skont ir-rakkomandazzjonijiet attwali għal formulazzjonijiet b'rilaxx modifikat^{1,2}, hemm il-htieġa ta' studji ta' bijoeqwivalenza f'kundizzjonijiet ta' sawm u mitmugħa. L-għan ewlieni li jsir studju ta' bijoeqwivalenza fi stat mitmugħ huwa biex jiġu esklużi effetti relatati mal-ikel, bħal *dumping* tad-doża (b'mod partikolari għal formulazzjonijiet gastroreżistenti) jew nuqqas ta' protezzjoni minn degradazzjoni medjata mill-aċidu fl-istonku.

L-għoti tal-prodott ta' referenza ma' ikla b'kontenut għoli ta' xaħam inaqqas b'mod sinifikanti I-AUC (19%) u $s-C_{max}$ (46%) ta' didanosine. Din l-osservazzjoni hija konformi mar-riżultati ppreżentati fl-applikazzjoni attwali fejn I-AUC u $s-C_{max}$ tal-prodott tat-test jonqsu b'mod sinifikanti taħt kundizzjonijiet mitmugħa. Għalhekk, kemm għat-test kif ukoll għall-prodott ta' referenza fl-istat mitmugħ, l-assorbiment ta' didanosine jonqos li jindika li ż-żewġ prodotti għandhom effetti simili fir-rigward tal-ikel f'termini ta' tnaqqis fis- C_{max} u I-AUC bl-ebda evidenza ta' *dumping* tad-doża. L-unika differenza hija l-kobor tat-tnaqqis, li huwa anqas għat-test milli għall-prodott ta' referenza.

L-Applikant iddikjara li t-tnaqqis sinifikanti osservat taħt kundizzjonijiet mitmugħa għas- C_{max} għall-prodott tat-test (CI ta' 90% barra mill-firxa standard) jista' jiġi attribwit għal varjabbiltà oghla bejn l-individwi fir-rigward tas- C_{max} li kien ta' 36% fl-istudju li sar taħt kundizzjonijiet mitmugħa. Meta wieħed iqis dan, id-daqs tal-kampjun li jista' jkun meħtieġ biex jintlaħqu l-kriterji standard ta' bijoeqwivalenza jkun ta' saħansitra 232 individwu biex tinkiseb saħħa ta' mill-inqas 80%.

Id-dejta ppreżentata mill-formulazzjoni taħt kundizzjonijiet mitmugħa ma tagħtix evidenza ta' *dumping* tad-doża *in-vivo*. Għalhekk, kemm it-test kif ukoll il-prodotti ta' referenza jistgħu jitqiesu li għandhom effett simili fir-rigward tal-ikel f'termini ta' tnaqqis fis- C_{max} u I-AUC.

- Sinifikat kliniku tas- C_{max} b'Didanosine

Didanosine l-ewwel irid jiġi kkonvertit fiċ-ċelluli fil-metabolit attiv tiegħu ddATP (responsabbli għall-attività antivirali) li għandu *half-life* intracellulari ferm itwal (madwar 43 siegħa) meta mqabbel mal-*half-life* ta' didanosine fil-plasma. L-applikant iddikjara li d-differenzi fil-

¹ Nota għall-Gwida dwar l-investigazzjoni ta' biodisponibilità u bioeqwivalenza (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Linja Gwida dwar il-farmakokinetika u l-valutazzjoni klinika ta' forum b'rilaxx modifikat tad-doża (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

konċentrazzjonijiet ta' didanosine fil-plasma mhumiex ta' rilevanza klinika bħala tali peress li jistgħu ma jwasslux għal tibdil fil-konċentrazzjonijiet ta' triphosphate fiċ-ċelloli. Provi kliniċi tal-bidu li wrew l-effikaċja ta' didanosine fil-kura ta' infezzjonijiet tal-HIV kienu saru bl-użu ta' pilloli *buffered*^{3,4,5,6,7,8}. Id-dejta farmakokinetika turi li l-konċentrazzjoni fil-plasma (C_{max}) li nksibet mill-formulazzjoni tal-kapsula b'kisja enterika ta' didanosine hija ta' madwar 40% aktar baxxa meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-pillola *buffered*. Dan huwa attribwit għad-dewmien fir-rata ta' assorbiment tal-formulazzjoni b'kisja enterika li huwa rifless fit- T_{max} li huwa ta' madwar sagħtejn għall-formulazzjoni b'kisja enterika meta mqabbel ma' 0.67 siegħat għall-pillola *buffered*. Madankollu, iż-żewġ formulazzjonijiet huma ekwivalenti f'termini tal-firxa ta' assorbiment (jiġifieri l-AUC). Għalhekk, ġie kkunsidrat li l-fatt li iż-żewġ formulazzjonijiet intużaw għall-istess indikazzjonijiet u f'dożi simili jissuggerixxi li l-AUC huwa aktar rilevanti biex tiġi żgurata l-effikaċja ta' didanosine f'terapija antivirali, u t-tibdil fis- C_{max} mhuwiex probabbli li jikkomprometti l-effikaċja antivirali.

L-applikant ipprovda referenzi għal-letteratura li wrew li għall-azzjoni ta' Didanosine, l-AUC huwa l-aktar parametru importanti^{9,10,11,12,13}. Irrispettivament minn jekk Didanosine jitteħidx mal-ikel jew fuq stonku vojta, ir-rispons viroloġiku huwa bbażat fuq l-espożizzjoni totali tal-medicina. Fl-applikazzjoni attwali, l-AUC kemm taħt kundizzjonijiet ta' sawm kif ukoll mitmugħa kienet fil-kriterji ta' aċċettazzjoni ta' 80-125%.

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 (FOODDIe Study). HIV Clin trials. 2006; 7: 155-162

¹¹ 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.

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

Ragunijiet għal opinjoni pożittiva

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra n-notifika tar-riferiment mibdi mir-Renju Unit skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE. Il-Pajjiżi l-Baxxi u Franza kkunsidraw li l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq jikkostitwixxi riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat irveda d-dejta kollha sottomessa mill-applikant sabiex jappoġġja l-bioekwivalenza bejn Didanosine u ismijiet assoċjati u l-prodott ta' referenza.
- Il-Kumitat huwa tal-fehma li l-bioekwivalenza kienet intweriet taħt kundizzjonijiet ta' sawm li huwa l-istat rakkomandat għall-għoti ta' didanosine.
- Il-Kumitat innota li fl-istudju fi stat mitmugħ, iż-żewġ formulazzjonijiet kienu soġġetti għal effett tal-ikel li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plasma. L-istudji ta' bioekwivalenza kkonfermaw li ma kienx seħħ *dumping* tad-doża b'Didanosine u ismijiet assoċjati. Ir-riżultati kienu sodisfaċenti f'termini tal-firxa ta' assorbiment (jigifieri l-AUC). Il-Kumitat irrikonoxxa li l-kriterju konvenzjonali għal bioekwivalenza għall-koncentrazzjoni massima fil-plasma (C_{max}) kien barra l-limiti ta' aċċettabilità ta' 80-125%. Madankollu, l-effett osservat tal-ikel huwa aktar baxx u l-Kumitat huwa tal-opinjoni li dan mhuwiex klinikament rilevanti abbażi ta' kunsiderazzjonijiet relatati mal-mekkaniżmu ta' azzjoni u, b'mod partikulari, li Didanosine u ismijiet assoċjati għandu jingħata fuq stonku vojta.

Is-CHMP irrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Didanosine u ismijiet assoċjati (ara Anness I) li għalihom is-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott, it-tikkettar u l-fuljett ta' tagħrif jibqgħu skont il-verżjonijiet finali li nkisbu matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III.