

Bijlage II

*Wetenschappelijke conclusies en redenen voor het positieve advies,
opgesteld door het Europees Geneesmiddelenbureau*

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van didanosine en verwante namen (zie bijlage I)

Achtergrondinformatie

Didanosine (2', 3'-dideoxyinosine) is een remmer van de in-vitroreplicatie van humaan immuundeficiëntievirus (hiv) in culturen van menselijke cellen en cellijnen. Zodra didanosine zich in de cel bevindt, wordt het enzymatisch omgezet in dideoxyadenosinetrifosfaat (ddATP), de actieve metabooliet ervan. Bij virale nucleïnezuurreplicatie voorkomt de inbouw van dit 2', 3'-dideoxynucleoside ketenverlenging, waardoor de virale replicatie wordt geremd. Bovendien remt ddATP hiv-reverse transcriptase doordat het concurreert met deoxyadenosinetrifosfaat (dATP) voor binding aan de werkzame plaats van het enzym, waardoor provirale DNA-synthese wordt voorkomen.

Didanosine en verwante namen is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van patiënten die met hiv-1 geïnfecteerd zijn.

Het referentiemiddel in de EU is Videx EC (200, 250 en 400 mg) in de vorm van harde capsules, dat voor het eerst werd goedgekeurd in het Verenigd Koninkrijk op 19 september 2000.

De aanvraag voor didanosine en verwante namen werd in alle betrokken lidstaten in aanmerking genomen krachtens artikel 10, lid 3, van Richtlijn 2001/83/EG.

Tijdens de gedecentraliseerde procedure waren Frankrijk en Nederland van oordeel dat bio-equivalentie in gevoede toestand niet was aangetoond aangezien C_{max} buiten de acceptatielimiten van 80-125% viel¹. Bovendien waren de lidstaten die bezwaar aantekenden van oordeel dat in de argumenten die de aanvrager aandroeg, niet voldoende werd ingegaan op de gevolgen van het waargenomen verschil in de farmacokinetiek van didanosine in gevoede toestand tussen het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel.

De gedecentraliseerde procedure werd afgesloten op dag 210, waarbij het merendeel van de betrokken lidstaten het eens was met de conclusies van het beoordelingsrapport van de rapporterende lidstaat, behalve Frankrijk en Nederland die wezen op een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid (PSRPH). Er werd derhalve een verwijzing in gang gezet bij de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik CMD(h). De voornaamste bedenking van Frankrijk en Nederland kon niet worden weggenomen tijdens de CMD(h)-verwijzing en de kwestie werd derhalve verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP).

Beoordeling

Om de veiligheid en werkzaamheid van didanosine en verwante namen in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen bij de behandeling van met hiv-1 geïnfecteerde patiënten aan te tonen, was het aanvraagdossier gebaseerd op twee bio-equivalentieonderzoeken met enkelvoudige dosis, één in nuchtere toestand en één in gevoede toestand. Het betrof twee open-label, gerandomiseerde cross-over-onderzoeken op basis van een enkelvoudige dosis, twee behandelingen, twee sequenties en twee perioden. Didanosine en verwante namen (maagsapresistente capsules van 400 mg) werd vergeleken met het referentiemiddel Videx EC (maagsapresistente capsules van 400 mg) bij 60 gezonde volwassenen in nuchtere toestand. Het onderzoek in gevoede toestand werd uitgevoerd tijdens een verlengde clock-stop.

Resultaten van de bio-equivalentieonderzoeken

De primaire farmacokinetische parameters (C_{\max} en AUC) in het in nuchtere toestand uitgevoerde onderzoek waren bevredigend, waarbij het 90%-betrouwbaarheidsinterval (BI) binnen de standaardcriteria van 80,00 – 125,00% viel.

In het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek waren de resultaten bevredigend wat betreft de mate van absorptie (d.w.z. AUC), waarbij het 90%-BI binnen het standaardbereik van 80,00 – 125,00% viel. Het 90%-BI voor C_{\max} was echter 100,36 – 132,76%. Er wordt erkend dat deze resultaten buiten het standaardbereik van 80 – 125% vielen; ze vielen echter binnen de bredere acceptatiecriteria van 70 – 143% die voor zeer variabele geneesmiddelen gehanteerd mogen worden. Opgemerkt dient te worden dat bio-equivalentie in nuchtere toestand als het belangrijkste wordt beschouwd, aangezien dit middel bedoeld is om op een lege maag te worden ingenomen.

- Dosisaanbevelingen voor didanosine

Didanosine is bedoeld om te worden toegediend op een lege maag, zoals opgenomen in de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken (SPC): "*Didanosine absorption is reduced in the presence of food, and hence Didanosine gastro-resistant capsules should be administered on an empty stomach (at least 2 hours before or 2 hours after a meal)*". Farmacokinetische onderzoeken met formuleringen van didanosine wijzen uit dat toediening van het middel met voedsel of meteen na voedselinname leidt tot een verminderde beschikbaarheid in vivo van het middel. Aangezien het geneesmiddel ten minste twee uur vóór of na voedselinname moet worden toegediend, is het onwaarschijnlijk dat het toegediende middel wordt blootgesteld aan omstandigheden in vivo, die optreden in gevoede toestand.

- Waargenomen voedingseffect voor het onderzoeksmiddel en het referentiemiddel

Volgens de huidige aanbevelingen voor formuleringen met gereguleerde afgifte^{1,2} zijn bio-equivalentieonderzoeken in nuchtere toestand en in gevoede toestand nodig. Het voornaamste doel van het bio-equivalentieonderzoek in gevoede toestand is voedselgerelateerde effecten, zoals dosisdumping (versnelde afgifte) (met name voor maagsapresistente formuleringen) of het uitblijven van bescherming tegen zuur-gemedieerde afbraak in de maag, uit te sluiten.

Toediening van het referentiemiddel met een vetrijke maaltijd leidt tot een significant lagere AUC (19%) en C_{\max} (46%) van didanosine. Deze waarneming komt overeen met de in de huidige aanvraag gepresenteerde resultaten waarbij AUC en C_{\max} van het onderzoeksmiddel in gevoede toestand significant dalen. Zowel bij het onderzoeksmiddel als bij het referentiemiddel neemt in gevoede toestand de absorptie van didanosine af, wat erop wijst dat de twee middelen een vergelijkbaar voedingseffect hebben wat betreft de daling van C_{\max} en AUC, zonder aanwijzingen voor dosisdumping. Het enige verschil is de omvang van de daling, die kleiner is bij het onderzoeksmiddel dan bij het referentiemiddel.

De aanvrager stelde dat de significante daling die in gevoede toestand werd waargenomen voor C_{\max} voor het onderzoeksmiddel (90%-BI buiten het standaardbereik), kan worden toegeschreven aan een grote interindividuele variabiliteit met betrekking tot C_{\max} die 36% was in het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek. Dit in overweging nemende zou de steekproefomvang die nodig is om te voldoen aan de standaard bio-equivalentiecriteria mogelijk tot wel 232 proefpersonen moeten bedragen om een betrouwbaarheid van ten minste 80% te bereiken.

¹Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (richtsnoer voor het onderzoek naar biologische beschikbaarheid en bio-equivalentie) (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

²Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (richtsnoer voor de farmacokinetische en klinische beoordeling van formuleringen met gereguleerde afgifte) (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

De gepresenteerde gegevens leveren geen bewijs voor in-vivo-dosisdumping van de formulering in gevoede toestand. Het voedingseffect van het onderzoeksmiddel is qua daling van C_{max} en AUC derhalve vergelijkbaar met dat van het referentiemiddel.

- Klinische significantie van C_{max} met didanosine

Didanosine moet eerst intracellulair worden omgezet in de actieve metaboliet ddATP (verantwoordelijk voor de antivirale activiteit) die ten opzichte van de plasmahalfwaardetijd van didanosine een significant langere intracellulaire halfwaardetijd heeft (ongeveer 43 uur). De aanvrager stelde dat verschillen in plasmaconcentraties van didanosine als zodanig niet klinisch relevant zijn aangezien deze niet leiden tot veranderingen in de intracellulaire trifosfaatconcentraties. De eerste klinische proeven waarmee de werkzaamheid van didanosine bij de behandeling van hiv-infectie werd aangetoond, werden uitgevoerd met gebufferde tabletten^{3,4,5,6,7,8}. De farmacokinetische gegevens wijzen erop dat de plasmaconcentratie (C_{max}) van de capsuleformulering met darmcoating van didanosine ongeveer 40% lager is dan die van de gebufferde tabletformulering. Dit wordt toegeschreven aan de vertraagde absorptiesnelheid van de formulering met darmcoating die tot uiting komt in de T_{max} die ongeveer twee uur bedraagt voor de formulering met darmcoating terwijl deze 0,67 uur bedraagt voor de gebufferde tablet. Beide formuleringen zijn echter equivalent wat betreft de mate van absorptie (d.w.z. AUC). Het feit dat beide formuleringen gebruikt zijn voor dezelfde indicaties en met vergelijkbare doses wordt verondersteld erop te wijzen dat AUC relevanter is voor het waarborgen van de werkzaamheid van didanosine in antivirale therapie en dat het onwaarschijnlijk is dat de veranderingen in C_{max} de antivirale werkzaamheid in gevaar brengen.

De aanvrager verstreekte literatuurverwijzingen waaruit bleek dat AUC de belangrijkste parameter is voor de werking van didanosine^{9,10,11,12,13}. Ongeacht of didanosine met of zonder voedsel wordt ingenomen, is de virologische respons gebaseerd op de totale blootstelling aan het geneesmiddel. In de huidige aanvraag viel de AUC zowel in nuchtere als in gevoede toestand binnen de acceptatiecriteria van 80-125%.

³Damle BD e.a. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002a; 54: 255-61

⁴Damle BD e.a. 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

⁵Beltangady M e.a. 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

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

⁷Perry 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

⁸Schrader S e.a. 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

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

¹⁰Lopez JC e.a. 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

¹¹Hernandez-novoa B e.a. Effect of food on the antiviral activity of didanosine enteric-coated capsules: A pilot comparative study. *HIV Medicine.* 2008; 9: 187-191.

¹²Berenguer J e.a. 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.

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

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het CHMP de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, die door het Verenigd Koninkrijk in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen; Nederland en Frankrijk van oordeel waren dat het verlenen van de handelsvergunning een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid vormt;
- het CHMP alle door de aanvrager overgelegde gegevens heeft beoordeeld om de bio-equivalentie tussen didanosine en verwante namen en het referentiemiddel te ondersteunen;
- het CHMP van oordeel is dat bio-equivalentie in nuchtere toestand, de aanbevolen toestand voor de toediening van didanosine, is aangetoond;
- het CHMP opmerkte dat in het in gevoede toestand uitgevoerde onderzoek voor beide formuleringen een voedingseffect optrad waardoor de plasmaconcentraties daalden; de bio-equivalentieonderzoeken bevestigden dat er geen dosisdumping optrad bij didanosine en verwante namen; de resultaten bevredigend waren wat betreft de mate van absorptie (d.w.z. AUC); het CHMP erkende dat het conventionele criterium voor bio-equivalentie voor de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) buiten de acceptatielimieten van 80-125% viel; het waargenomen voedingseffect echter kleiner is en het CHMP van oordeel is dat dit niet klinisch relevant is op basis van overwegingen met betrekking tot het werkingsmechanisme en, met name, dat didanosine en verwante namen op een lege maag dient te worden toegediend;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunningen te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III voor didanosine en verwante namen (zie bijlage I).