

Příloha II

***Vědecké závěry a zdůvodnění kladného stanoviska předkládané
Evropskou agenturou pro léčivé přípravky***

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení didanosinu a souvisejících názvů (viz příloha I)

Podkladové informace

Didanosin (2', 3'-dideoxyinosin) je inhibitor *in vitro* replikace viru lidské imunodeficiency (HIV) v kultivovaných lidských buňkách a buněčných liniích. Jakmile didanosin vstoupí do buňky, je enzymaticky přeměněn na aktivní metabolit dideoxyadenosintrifosfát (ddATP). Při replikaci nukleové kyseliny brání začlenění tohoto 2', 3'-dideoxynukleosidu v prodlužování řetězce, čímž inhibuje replikaci viru. Kromě toho ddATP inhibuje reverzní transkriptázu HIV prostřednictvím kompetitivní vazby s deoxyadenosintrifosfátem (dATP) na aktivní místo enzymu a brání tak syntéze provirové DNA.

Didanosin a související názvy je indikován v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivy k léčbě pacientů infikovaných HIV-1.

Referenčním přípravkem v EU je Videx EC (200, 250 a 400 mg), tvrdé tobolky, který byl poprvé schválen ve Spojeném království 19. září 2000.

Žádost týkající se didanosinu a souvisejících názvů byla posuzována podle čl. 10 odst. 3 směrnice 2001/83/ES ve všech dotčených členských státech.

Francie a Nizozemsko vyjádřily během decentralizovaného postupu názor, že nebyla prokázána bioekvivalence v podmínkách užívání přípravku po jídle, neboť hodnota C_{max} byla mimo přijatelný limit 80–125 %¹. Kromě toho se tyto namítající státy domnívaly, že argumenty předložené žadatelem nejsou dostatečné ke zdůvodnění důsledků rozdílu pozorovaného ve farmakokinetice didanosinu v podmínkách užívání přípravku po jídle mezi testovaným a referenčním přípravkem.

Decentralizovaný postup byl ukončen 210. dne, kdy většina dotčených členských států souhlasila se závěry zprávy o hodnocení referenčního členského státu, s výjimkou Francie a Nizozemska, které poukázaly na potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví. Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy - humánní léčivé přípravky (CMD(h)) tedy zahájila přezkoumání. Hlavní obavy vyjádřené Francií a Nizozemskem se nepodařilo během přezkoumání skupinou CMD(h) vyřešit a záležitost byla tudíž předložena k přezkoumání výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP).

Hodnocení

Za účelem prokázání bezpečnosti a účinnosti didanosinu a souvisejících názvů v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky v léčbě pacientů s infekcí HIV-1 byla předložena dokumentace vycházející ze dvou studií bioekvivalence s jedinou dávkou, jedna v podmínkách užívání přípravku nalačno a druhá v podmínkách užívání přípravku po jídle. Obě studie byly provedeny s otevřeným randomizovaným překříženým návrhem se dvěma způsoby léčby, dvěma sekvencemi, dvěma fázemi a jednou dávkou. Didanosin a související názvy (enterosolventní tobolky 400 mg) byl porovnáván s referenčním přípravkem Videx EC (enterosolventní tobolky 400 mg) u 60 zdravých dospělých, kterým byly tyto přípravky podávány nalačno. Studie v podmínkách užívání přípravku po jídle byla provedena během prodlouženého pozastavení lůžky pro vydání stanoviska.

Výsledky studií bioekvivalence

Primární farmakokinetické parametry ($C_{\max}$ a AUC) byly uspokojivé ve studii v podmínkách užívání přípravku nalačno s 90% intervalem spolehlivosti (CI) spadajícím do běžných kritérií s rozmezím 80,00–125,00 %.

Ve studii v podmínkách užívání přípravku po jídle byly výsledky uspokojivé z hlediska rozsahu absorpce (tj. AUC) s 90% CI v běžném rozmezí 80,00–125,00 %. Avšak u $C_{\max}$ dosahoval 90% CI hodnot 100,36–132,76 %. Je potvrzeno, že tyto výsledky přesahovaly běžné rozmezí 80,00–125,00 %, spadají nicméně do širších přijatelných kritérií s rozmezím 70–143 %, která lze použít u vysoce variabilních léků. Je nutno zmínit, že za nejdůležitější je považována bioekvivalence v podmínkách užívání přípravku nalačno, protože tento přípravek je určen pouze k podávání nalačno.

- Doporučení pro dávkování didanosinu

Didanosin je určen k podávání nalačno, jak je uvedeno v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku: „Absorpce didanosinu je za přítomnosti potravy nižší, a proto je třeba enterosolventní tobolky didanosinu podávat nalačno (nejméně 2 hodiny před jídlem nebo 2 hodiny po jídle)“.

Z farmakokinetických studií provedených s lékovými formami didanosinu vyplývá, že podání přípravku s jídlem nebo hned po jídle vede ke snížení dostupnosti léku *in vivo*. Vzhledem k tomu, že se má přípravek podávat nejméně 2 hodiny před jídlem nebo 2 hodiny po jídle, je nepravděpodobné, že by byl požitý přípravek vystaven podmínkám *in vivo*, které převažují v podmínkách užívání přípravku po jídle.

- Zjištěný účinek potravy na testovaný a referenční přípravek

Podle současných doporučení pro lékové formy s řízeným uvolňováním^{1,2} jsou požadovány studie bioekvivalence v podmínkách užívání přípravku nalačno i po jídle. Hlavním účelem provedení studie bioekvivalence v podmínkách užívání přípravku po jídle je vyloučit účinky související s potravou, jako je nekontrolované uvolnění dávky (zejména u enterosolventních lékových forem) nebo selhání ochrany před odbouráním působením žaludeční kyseliny.

Podání referenčního přípravku s jídlem s vysokým obsahem tuku významně snižuje AUC (19 %) a $C_{\max}$ (46 %) didanosinu. Toto zjištění je v souladu s výsledky předloženými v současné žádosti, kde hodnoty AUC a $C_{\max}$ testovaného přípravku v podmínkách užívání po jídle významně klesají. U referenčního i u testovaného přípravku se tedy absorpce didanosinu v podmínkách užívání přípravku po jídle snižuje, což znamená, že na oba přípravky má příjem potravy podobný vliv z hlediska snížení $C_{\max}$ a AUC, přičemž se neprokázalo nekontrolované uvolnění dávky. Jediným rozdílem je rozsah poklesu, který je menší u testovaného přípravku než u referenčního.

Žadatel tvrdí, že významný pokles $C_{\max}$ u testovaného přípravku v podmínkách užívání přípravku po jídle (90% CI mimo běžné rozmezí) lze přičíst větší interindividuální variabilitě hodnot $C_{\max}$, která dosáhla 36 % ve studii provedené v podmínkách užívání přípravku po jídle. Při zvážení této skutečnosti by musela být velikost vzorku nutná pro splnění běžných kritérií bioekvivalence nejméně 232 osob, aby bylo dosaženo alespoň 80% síly.

Předložené údaje nepřinášejí důkazy o nekontrolovaném uvolnění dávky *in vivo* z lékové formy v podmínkách užívání přípravku po jídle. Proto lze považovat účinek příjmu potravy u testovaného i referenčního přípravku na snížení $C_{\max}$ a AUC za podobný.

¹ Poznámka k pokynu pro hodnocení biologické dostupnosti a bioekvivalence (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

² Pokyn pro farmakokinetické a klinické hodnocení lékových forem s řízeným uvolňováním (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1).

- Klinický význam $C_{\max}$ u didanosinu

Didanosin se musí uvnitř buňky nejprve přeměnit na aktivní metabolit ddATP (vykazující antivirovou účinnost), který má významně delší intracelulární biologický poločas (asi 43 hodin) v porovnání s biologickým poločasem didanosinu v plazmě. Žadatel tvrdil, že rozdíly v plazmatické koncentraci didanosinu nemají klinický význam, protože nemusejí vést ke změnám v intracelulární koncentraci trifosfátu. Úvodní klinické studie, které prokázaly účinnost didanosinu při léčbě infekce HIV, byly provedeny s pufrovanými tabletami^{3,4,5,6,7,8}. Z farmakokinetických údajů vyplývá, že plazmatická koncentrace ($C_{\max}$) dosažená u formy potahovaných enterálních tobolek didanosinu je asi o 40 % nižší než u pufrované formy tablet. Tuto skutečnost lze přičíst pomalejší absorpci u formy enterálních potahovaných tobolek, která se projeví v $T_{\max}$, jež činí asi 2 hodiny u formy enterálních potahovaných tobolek v porovnání s 0,67 hodiny u pufrovaných tablet. Obě formy jsou nicméně ekvivalentní z hlediska rozsahu absorpce, tj. AUC. Tudiž vzhledem k tomu, že obě formy byly použity u stejné indikace a v podobných dávkách, lze usoudit, že pro dosažení účinnosti didanosinu v antivirové léčbě je relevantnější hodnota AUC a že není pravděpodobné, že by změny $C_{\max}$ narušily antivirovou účinnost.

Žadatel doložil literaturu, z níž vyplývá, že pro účinek didanosinu je nejdůležitějším parametrem AUC^{9,10,11,12,13}. Bez ohledu na to, zda je didanosin užíván s jídlem nebo bez jídla, je virologická odpověď založena na celkové expozici léku. V současné žádosti dosahovaly hodnoty AUC v podmínkách užívání přípravku nalačno i po jídle přijatelných kritérií v rozmezí 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 kapsule 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

Zdůvodnění kladného stanoviska

Vzhledem k tomu že:

- výbor zvážil oznámení o předložení věci k přezkoumání, které zahájilo Spojené království podle čl. 29 odst. 4 směrnice 2001/83/ES. Nizozemsko a Francie se domnívaly, že udělení rozhodnutí o registraci představuje potenciální závažné riziko pro veřejné zdraví;
- výbor přezkoumal všechny údaje předložené žadatelem na podporu bioekvivalence mezi didanosinem a souvisejícími názvy a referenčním přípravkem;
- výbor zastává názor, že bioekvivalence byla prokázána v podmínkách užívání přípravku nalačno, což je doporučený stav pro podání didanosinu;
- výbor uvedl, že ve studii prováděné v podmínkách užívání přípravku po jídle podléhaly obě lékové formy vlivu potravy na snížení plazmatické koncentrace. Studie bioekvivalence potvrdily, že u didanosinu a souvisejících názvů nedochází k nekontrolovanému uvolnění dávky. Výsledky byly uspokojivé z hlediska rozsahu absorpce (tj. AUC). Výbor uznal, že běžné kritérium bioekvivalence pro maximální plazmatickou koncentraci ($C_{\max}$) bylo mimo přijatelný limit 80–125 %. Nicméně zjištěný vliv potravy je nižší a výbor zastává názor, že tato hodnota není klinicky relevantní při zvážení mechanismu účinku a zvláště skutečnosti, že didanosin a související názvy je nutno podávat na lačný žaludek;

výbor doporučil udělit rozhodnutí o registraci pro přípravky, pro které souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace zůstávají stejné jako v konečných verzích vytvořených během postupu koordinační skupiny, jak je uvedeno v příloze III pro didanosin a související názvy (viz příloha I).