

Bilag II

***Videnskabelige konklusioner og begrundelse for den positive udtalelse
fremsat af Det Europæiske Lægemiddelagentur***

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af didanosin og relaterede navne (se bilag I)

Baggrund

Didanosin (2', 3'-dideoxyinosin) er en hæmmer af *in vitro*-replikationen af humant immundefektvirus (hiv) i dyrkede humane celler og cellelinjer. Når didanosin er trådt ind i cellen, omdannes det enzymatisk til dideoxyadenosintrifosfat (ddATP), som er den aktive metabolit. I den virale nukleinsyrereplikation blokerer indbygningen af dette 2', 3'-dideoxynukleosid for kædeforlængelsen, hvorved det hæmmer den virale replikation. ddATP hæmmer desuden hiv-revers transkriptase ved at konkurrere med deoxyadenosintrifosfat (dATP) om binding til enzymets aktive sæde, hvorved det hindrer den provirale DNA-syntese.

Didanosin og relaterede navne er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af hiv-1-smittede patienter.

Referenceproduktet i EU er Videx EC, hårde kapsler (200, 250 og 400 mg), der første gang blev godkendt i Det Forenede Kongerige den 19. september 2000.

Ansøgningen for didanosin og relaterede navne blev vurderet i overensstemmelse med artikel 10, stk. 3 i direktiv 2001/83/EF i alle de berørte medlemsstater.

Under den decentrale procedure anførte Frankrig og Nederlandene, at der ikke var påvist bioækvivalens under postprandiale betingelser, da $C_{\max}$ var uden for godkendelsesgrænserne på 80-125 %¹. De indsigende medlemsstater fandt desuden, at ansøgerens argumenter ikke tog tilstrækkeligt hensyn til konsekvenserne af den iagttagne forskel mellem testproduktet og referenceproduktet i farmakokinetikken af didanosin under postprandiale betingelser.

Den decentrale procedure blev afsluttet på dag 210, hvor konklusionerne i referencemedlemsstatens vurderingsrapport fik tilslutning fra størstedelen af de berørte medlemsstater bortset fra Frankrig og Nederlandene, som rejste betænkelighed ved en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed. Der blev således foretaget en indbringelse for Koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentraliserede godkendelsesprocedurer – human (CMD(h)). Den væsentlige betænkelighed, der var rejst af Frankrig og Nederlandene, kunne ikke afklares ved indbringelsen for CMD(h), og sagen blev derfor indbragt for Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP).

Vurdering

Til påvisning af sikkerheden og virkningen af didanosin og relaterede navne i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af hiv-1-smittede patienter var ansøgningsdossieret baseret på to enkeltdosis-bioækvivalensundersøgelser, den ene under fastende betingelser, den anden under postprandiale betingelser. Begge undersøgelser blev udført i et åbent, randomiseret enkeltdosis-overkrydsningsdesign med to behandlinger, to sekvenser og to perioder. Didanosin og relaterede navne (enterokapsler, 400 mg) blev sammenlignet med referenceproduktet Videx EC (enterokapsler, 400 mg) hos 60 voksne forsøgspersoner under fastende betingelser. Den postprandiale undersøgelse blev udført på forlænget tid.

Resultater af bioækvivalensundersøgelserne

De primære farmakokinetiske parametre ($C_{\max}$ og AUC) var tilfredsstillende i undersøgelsen ved fastende betingelser, idet 90 % sikkerhedsintervallet (SI) var inden for standardkriteriet på 80,00-125,00 %.

I den postprandiale undersøgelse var resultaterne tilfredsstillende hvad angår absorptionsgraden (dvs. AUC), idet 90 % SI var inden for standardområdet 80,00-125,00 %. 90 % SI for $C_{\max}$ var imidlertid 100,36-132,76 %. Det vedgås, at disse resultater var uden for standardområdet 80-125 %, men de var inden for det bredere acceptkriterium på 70-143 %, som kan anvendes for stærkt variable lægemidler. Det bemærkes, at bioækvivalens ved fastende betingelser anses for at have størst betydning, da produktet er bestemt til indtagelse på tom mave.

- Doseringsanbefalinger for didanosin

Didanosin er bestemt til administration på tom mave som angivet i det ansøgte produktresumé: *“Absorptionen af didanosin er nedsat i tilstedeværelse af føde, hvorfor didanosin enterokapsler skal administreres på tom mave (mindst to timer før eller to timer efter et måltid)”*. De farmakokinetiske undersøgelser, der er udført med formuleringer af didanosin, viser, at administration af produktet sammen med et måltid eller umiddelbart efter et måltid medfører nedsat *in vivo*-biotilgængelighed af lægemidlet. Da produktet skal administreres mindst to timer før eller efter et måltid, er det usandsynligt, at det indtagne produkt vil blive udsat for *in vivo*-betingelser, der svarer til betingelserne i postprandial tilstand.

- Den iagttagne effekt af fødeindtagelse for test- og referenceproduktet

I henhold til de gældende anbefalinger for formuleringer med modificeret udløsning^{1,2} kræves der bioækvivalensundersøgelser ved fastende og postprandiale betingelser. Hovedformålet med den postprandiale bioækvivalensundersøgelse er at udelukke fødemiddeleffekt såsom “dose-dumping” (hurtig udløsning) (navnlig for enteroformuleringer) og manglende beskyttelse mod syremedieret nedbrydning i ventriklen.

For referenceproduktet medfører administration sammen med et fedtrigt måltid en væsentlig nedsættelse af AUC (19 %) og af $C_{\max}$ (46 %) for didanosin. Denne iagttagelse er på linje med de fremlagte resultater i den aktuelle ansøgning, hvor AUC og $C_{\max}$ af testproduktet nedsættes væsentligt under postprandiale betingelser. Absorptionen af didanosin er således nedsat under postprandiale betingelser både for testproduktet og referenceproduktet, hvilket tyder på, at de to produkter påvirkes på samme måde af fødeindtagelse hvad angår reduktion af $C_{\max}$ og AUC, uden at der er tegn på dose-dumping. Den eneste forskel er størrelsen af nedsættelsen, som er mindre for testproduktet end for referenceproduktet.

Ansøgeren fremførte, at det betydelige fald, der under postprandiale betingelser iagttages i $C_{\max}$ af testproduktet (90 % SI uden for standard område), kan tilskrives interindividuel variabilitet af $C_{\max}$, som var 36 % i den postprandiale undersøgelse. På dette grundlag kan den nødvendige stikprøvestørrelse til opfyldelse af standardkriterierne for bioækvivalens være så stor som 232 forsøgspersoner for at opnå en styrke på mindst 80 %.

De forelagte data fra giver ikke evidens for, at der optræder *in vivo*-dose-dumping fra formuleringen under postprandiale betingelser. Fødeindtagelse kan derfor anses for at have samme effekt på test- og referenceproduktet i form af reduktion af $C_{\max}$ og AUC.

- Klinisk betydning af $C_{\max}$ med didanosin

¹ Retningslinjer for undersøgelse af biotilgængelighed og bioækvivalens (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Retningslinjer for farmakokinetisk og klinisk vurdering af lægemiddelformer med modificeret udløsning (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

Didanosin skal først intracellulært omdannes til sin aktive metabolit, ddATP (der er ansvarlig for den antivirale aktivitet), som har en væsentligt længere intracellulær halveringstid (ca. 43 timer) end plasmahalveringstiden for didanosin. Ansøgeren hævdede, at forskellene i plasmakoncentrationerne af didanosin ikke har klinisk relevans som sådan, da de ikke nødvendigvis medfører ændringer i de intracellulære koncentrationer af trifosfat. De indledende kliniske undersøgelser til påvisning af virkningen af didanosin til behandling af hiv-infektion blev udført med bufrede tabletter^{3,4,5,6,7,8}. De farmakokinetiske data viser, at den plasmakoncentration (C_{max}), der opnås med didanosin formuleret som enterokapsler, er ca. 40 % lavere end med den bufrede tabletformulering. Dette tilskrives den langsommere absorptions hastighed for den enterocoatede formulering, hvilket afspejler sig i T_{max} , som er ca. 2 timer for enteroformuleringen mod 0,67 timer for den bufrede tablet. De to formuleringer er imidlertid ækvivalente i absorptionsgrad (dvs. AUC). Det forhold, at begge formuleringer er blevet anvendt til samme indikationer og i samme doser, anses derfor for at tyde på, at AUC er mere relevant til sikring af virkningen af didanosin ved antiviral behandling, og at ændringerne i C_{max} næppe vil forringe den antivirale virkning.

Ansøgeren forelagde litteraturhenvisninger, der viste, at AUC er den vigtigste parameter for virkningen af didanosin^{9,10,11,12,13}. Uanset om didanosin indtages med eller uden føde, er den virologiske respons bestemt af den totale eksponering for lægemidlet. I den aktuelle ansøgning var AUC både under fastende og postprandiale betingelser inden for acceptkriteriet på 80-125 %.

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

⁴ Damle BD et al. Bioequivalence of two formulations of didanosin, 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 didanosin 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 didanosin enteric-coated or didanosin 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 didanosin 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 didanosin 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 didanosin systemic exposure in HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 415-421

Begrundelse for den positive udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- udvalget behandlede anmeldelsen af den indbringelse, der var indledt af Det Forenede Kongerige i medfør af artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF. Nederlandene og Frankrig fandt, at udstedelse af markedsføringstilladelsen udgør en potentiel alvorlig risiko for den offentlige sundhed,
- udvalget gennemgik alle de af ansøgeren forelagte data til dokumentation af bioækvivalensen mellem didanosin og relaterede navne og referenceproduktet.
- udvalget er af den opfattelse, at der er påvist bioækvivalens under fastende betingelser, som er den anbefalede tilstand ved administration af didanosin,
- udvalget bemærkede, at fødeindtagelse nedsatte plasmakoncentrationerne for begge formuleringer i den postprandiale undersøgelse. Bioækvivalensundersøgelserne bekræftede, at der ikke forekom dose-dumping med didanosin og relaterede navne. Resultaterne var tilfredsstillende hvad angår absorptionsgraden (dvs. AUC). Udvalget vedgik, at den maksimale plasmakoncentration ($C_{\max}$) var uden for acceptgrænserne 80-125 % ifølge det konventionelle kriterium for bioækvivalens. Den iagttagne virkning af fødeindtagelse er imidlertid lavere, og det er udvalgets opfattelse, at den ikke er klinisk relevant i betragtning af virkningsmekanismen og navnlig af, at didanosin og relaterede navne skal administreres på tom mave,

anbefalede CHMP udstedelse af markedsføringstilladelserne, for hvilke produktresuméet, etiketteringen og indlægssedlen er uændrede svarende til endelige version, der er fastlagt ved behandlingen i koordinationsgruppen som anført i bilag III for didanosin og relaterede navne (se bilag I).