

Приложение II

***Научни заключения и основания за положително становище,
представени от Европейската агенция по лекарствата***

Научни заключения

Цялостно обобщение на научната оценка на диданозин и свързани с него имена (вж. Приложение I)

Основна информация

Диданозин (2', 3'-дидезоксиинозин) е инхибитор на *in vitro* репликацията на човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ) в човешки клетъчни култури и клетъчни линии. След навлизане на диданозин в клетката, той претърпява ензимно превръщане в дидезоксиаденозинтрифосфат (ддАТФ), неговият активен метаболит. В процеса на репликация на вирусната нуклеинова киселина инкорпорирането на този 2',3'-дидезоксинуклеозид предотвратява удължаване на веригата и по този начин инхибира вирусната репликация. В допълнение ддАТФ инхибира обратната транскриптаза на ХИВ, конкурирайки се с дезоксиаденозинтрифосфат (дАТФ) за свързване с активното място на ензима, предотвратявайки синтеза на ДНК на провируса.

Диданозин и свързани с него имена е показан за лечение на ХИВ-1 инфектирани пациенти в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти.

Референтният продукт в ЕС е Videx EC (200, 250 и 400 mg) твърди капсули, разрешен за първи път в Обединеното кралство (ОК) на 19 септември 2000 г.

Заявлението за диданозин и свързани с него имена се разглежда по силата на член 10, параграф 3 от Директива 2001/83/ЕО във всички засегнати държави членки (ЗДЧ).

По време на децентрализираната процедура Франция и Нидерландия изразяват становището, че биоеквивалентността не е била доказана в условия на хранене, тъй като C_{max} е извън приемливите граници от 80–125%¹. Освен това възразяващите държави членки смятат, че предоставените от заявителя аргументи не отчитат в достатъчна степен последиците от наблюдаваната разлика във фармакокинетиката на диданозин след хранене между проучвания и референтния продукт.

Децентрализираната процедура приключва на ден 210, като повечето от ЗДЧ се съгласяват със заключенията от оценъчния доклад на референтната държава членка (РДЧ), с изключение на Франция и Нидерландия, които виждат потенциален сериозен риск за общественото здраве (PSRPH). Задействана е процедура по сезиране на Координационната група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура – лекарствени продукти за хуманна употреба (CMD(h)). Основните опасения, повдигнати от Франция и Нидерландия, не са разсеяни по време на процедурата на CMD(h) и затова въпросът е отнесен до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP).

Оценка

За да докаже безопасността и ефикасността на диданозин и свързани с него имена в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за лечение на ХИВ-1 инфектирани пациенти, досието на заявлението се базира на две проучвания на биоеквивалентността с единични дози, като при едното дозата е прилагана на гладно, а при другото – след хранене. И двете проучвания са проведени при използване на отворен, рандомизиран, с две лечения, с две последователности, с два периода, с единична доза кросовър дизайн. Диданозин и свързани с него имена (стомашно-устойчиви капсули 400 mg) е сравнен с референтния продукт Videx EC (стомашно-устойчиви капсули 400 mg) при

60 здрави възрастни на гладно. Проучването, при което лекарството е прието след хранене, е проведено в удължен период.

Резултати от проучванията за биоеквивалентността

Основните фармакокинетични параметри (C_{max} и AUC) са задоволителни в проучването, при което лекарството е приемано на гладно, с 90% доверителен интервал (ДИ), който попада в рамките на стандартните критерии от 80,00 – 125,00%.

В проучването, при което лекарството е приемано след хранене, резултатите са задоволителни по отношение на степента на абсорбция (т.е. AUC) с 90% ДИ в рамките на стандартния диапазон от 80,00 – 125,00%. Обаче, 90% ДИ за C_{max} е 100,36 – 132,76%. Известно е, че тези резултати са извън стандартния диапазон от 80-125%. Те обаче са в рамките на по-широките критерии за приемане от 70 – 143%, което може да се използва за изключително променливи лекарства. Следва да се отбележи, че биоеквивалентността на гладно се счита за най-важна, тъй като този продукт е предназначен да се приема на празен стомах.

- Дози, препоръчвани при диданозин

Диданозин е предназначен да се прилага на празен стомах, както е посочено в предложената Кратка характеристика на продукта (КХП): „Абсорбцията на диданозин намалява в присъствието на храна, следователно диданозин стомашно-устойчиви капсули трябва да се прилага на празен стомах (поне 2 часа преди или 2 часа след хранене)“. Фармакокинетичните проучвания, проведени с формите на диданозин, показват, че прилагането на продукта с храна или веднага след хранене води до намаляване на *in-vivo* наличността на лекарството. Тъй като продуктът трябва да се прилага най-малко 2 часа преди или след прием на храна, е малко вероятно погълнатият продукт да бъде изложен на *in-vivo* условията, преобладаващи след хранене.

- Наблюдаван ефект на храната за проучвания и референтния продукти

Според настоящите препоръки за лекарствените форми с модифицирано освобождаване^{1,2} са необходими проучвания на биоеквивалентността на гладно и след хранене. Основната цел на провеждането на проучване на биоеквивалентност след хранене е да се изключат храните, свързани с ефекти, като дозов дъмпинг (по-специално за стомашно-устойчиви лекарствени форми) или липса на защита от медирано от киселина разграждане в стомаха.

Приложението на референтния продукт с високо съдържание на мазнини значително намалява AUC (19%) и C_{max} (46%) на диданозин. Това наблюдение е в съответствие с резултатите, представени в настоящото заявление, където AUC и C_{max} на проучвания продукт значително намаляват след хранене. Ето защо както за проучвания, така и за референтния продукт след хранене абсорбцията на диданозин намалява, което показва, че и двата продукта притежават подобен ефект на храната по отношение на намаляване на C_{max} и AUC без данни за дозов дъмпинг. Единствената разлика е степента на намаление, която е по-малка за проучвания, отколкото за референтния продукт.

Заявителят изтъква, че значителното намаление, наблюдавано след хранене за C_{max} за проучвания продукт (90% ДИ извън стандартния диапазон), може да се дължи на висока интериндивидуална вариабилност по отношение на C_{max} , което е 36% в проучването, при което приемът се извършва по време на хранене. Като се има предвид това, размерът на

¹ Ръководство относно разследването на бионаличност и биоеквивалентност (ЕМА/СРМР/ЕWP/QWP/1401/98).

² Насоки за фармакокинетичната и клинична оценка на лекарствени форми с модифицирано освобождаване (ЕМА/СРМР/ЕWP/280/96/Corr1).

извадка, който може да бъде необходим, за да се отговори на стандартните критерии за биоеквивалентност, би включвал 232 лица за получаване на мощ от най-малко 80%.

Представените данни не дават доказателства за *in-vivo* дозов дъмпинг от лекарствената форма по време на хранене. Следователно може да се счита, че както проучваният, така и референтният продукт притежават подобен ефект на храната по отношение на намаляване на C_{max} и AUC.

- Клинично значение на C_{max} с диданозин

Най-напред диданозин трябва да се преобразува вътреклетъчно до своя активен метаболит ддАТФ (отговорен за антивирусната активност), който е със значително по-дълъг вътреклетъчен полуживот (около 43 часа) в сравнение с плазмения полуживот на диданозин. Заявителят твърди, че разликите в плазмените концентрации на диданозин по същество не са от клинично значение, тъй като той не може да доведе до промени във вътреклетъчните концентрации на трифосфата. Първоначалните клинични изпитвания, демонстриращи ефикасността на диданозин при лечение на ХИВ инфектирани лица, са проведени с помощта на буферирани таблетки^{3,4,5,6,7,8}. Фармакокинетичните данни показват, че плазмената концентрация (C_{max}), получена от лекарствената форма на диданозин капсула с гастрорезистентно (ентерично) покритие, е около 40% по-ниска в сравнение с тази от лекарствената форма на буферните таблетки. Това се дължи на забавянето на скоростта на абсорбция на лекарствената форма с гастрорезистентно покритие, отразяващо се на T_{max} , което е около 2 часа за лекарствената форма с гастрорезистентно покритие в сравнение с 0,67 часа за буферните таблетки. И двете лекарствени форми обаче са еквивалентни по отношение на степента на абсорбция (т.е. AUC). Ето защо се счита, че фактът, че двете форми са използвани за едни и същи показания и при подобни дози, показва, че AUC е по-подходящ за осигуряване на ефикасността на диданозин при антивирусна терапия и промените в C_{max} е малко вероятно да компрометират антивирусната ефикасност.

Заявителят представя литературни източници, които показват, че по отношение действието на диданозин AUC е най-важният параметър^{9,10,11,12,13}. Независимо от това дали диданозин се приема със или без храна, вирусологичният отговор е на базата на общата експозиция на лекарството. В настоящото заявление AUC както на гладно, така и след хранене е в рамките на критериите за приемане от 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

Основания за положително становище

Като се има предвид, че

- Комитетът разглежда нотификацията на сезирането, задействано от Обединеното кралство по силата на член 29(параграф 4) от Директива 2001/83/ЕО. Нидерландия и Франция считат, че издаването на разрешението за употреба представлява потенциален сериозен риск за общественото здраве.
- Комитетът разглежда всички данни, предоставени от заявителя в подкрепа на биоеквивалентността между диданозин и свързани с него имена и референтния продукт.
- Комитетът е на мнение, че е доказана биоеквивалентност на гладно, което е препоръчителното условие за приложение на диданозин.
- Комитетът отбелязва, че в проучването с приложението след хранене и при двете лекарствени форми се наблюдава намаляване на плазмените концентрации в резултат на ефект на храната. Проучванията на биоеквивалентността потвърждават, че с диданозин и свързани с него имена не настъпва дозов дъмпинг. Резултатите са задоволителни по отношение на степента на абсорбция (т.е. AUC). Комитетът признава, че конвенционалният критерий за биоеквивалентност за максималната плазмена концентрация (C_{max}) е извън границите на приемливост от 80 – 125%. Наблюдаваният ефект на храната обаче е по-нисък и Комитетът е на мнение, че това не е клинично значимо въз основа на съображения, свързани с механизма на действие и, по-специално, че диданозин и свързани с него имена трябва да се прилага на празен стомах.

СНМР препоръчва издаването на разрешенията за употреба, за които кратката характеристика на продукта, означенията върху опаковката и листовката се запазват в съответствие с окончателните версии, постигнати по време на процедурата на Координационната група, както е посочено в Приложение III за диданозин и свързани с него имена (вж. Приложение I).