



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 november 2013  
EMA/562334/2013 rev.1  
EMA/H/A-29/1367

## Vragen en antwoorden inzake Didanosine en verwante namen (didanosine, maagsapresistente capsules, 200, 250 en 400 mg)

Uitkomst van een procedure krachtens artikel 29, lid 4 van Richtlijn 2001/83/EG

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft op 19 september 2013 een arbitrageprocedure afgerond naar aanleiding van een verschil in inzicht tussen lidstaten van de Europese Unie (EU) met betrekking tot de goedkeuring van het geneesmiddel Didanosine. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Geneesmiddelenbureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van Didanosine groter zijn dan de risico's ervan, en dat de vergunning voor het in de handel brengen kan worden verleend in het Verenigd Koninkrijk en in de volgende lidstaten van de EU: Duitsland, Frankrijk, Italië, Nederland, Portugal, Roemenië en Spanje.

### Wat is didanosine?

Didanosine is een antiviraal middel dat in combinatie wordt gebruikt met andere geneesmiddelen om patiënten te behandelen die zijn geïnfecteerd met humaan immundeficiëntievirus type 1 (hiv-1), een virus dat het verworven immunodeficiëntiesyndroom (aids) veroorzaakt.

Didanosine behoort tot een klasse geneesmiddelen die nucleosideanalogen of nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) worden genoemd. Het middel remt de werking van reverse transcriptase, een enzym dat door hiv-1 wordt geproduceerd en waardoor hiv-1 meer virussen kan aanmaken in de cellen die het heeft geïnfecteerd. Door dit enzym te blokkeren, vermindert didanosine, in combinatie met andere antivirale middelen, de hoeveelheid hiv in het bloed en houdt het deze laag. Didanosine kan de hiv-infectie of aids niet genezen, maar het middel kan de afbraak van het immuunsysteem en het ontstaan van aan aids gerelateerde infecties en aandoeningen wel vertragen.

Didanosine is een 'hybride geneesmiddel'. Dit betekent dat het vergelijkbaar is met een 'referentiegeneesmiddel' dat al in de EU is toegelaten onder de naam Videx EC. Het is verkrijgbaar in de vorm van maagsapresistente tabletten. 'Maagsapresistent' betekent dat de tabletten onaangetast door de maag gaan en dat de inhoud pas in het darmkanaal vrijkomt. Zo wordt voorkomen dat de werkzame stof wordt afgebroken door het maagzuur.



## Waarom werd Didanosine beoordeeld?

Aurobindo Pharma (Malta) Limited diende bij de regelgevende instantie voor geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk een aanvraag in voor een gedecentraliseerde procedure voor Didanosine. Dit is een procedure waarbij één lidstaat (de 'rapporterende lidstaat', in dit geval het Verenigd Koninkrijk) een geneesmiddel beoordeelt met de bedoeling een handelsvergunning te verlenen die zowel in dit land als in andere lidstaten (de 'betrokken lidstaten', in dit geval Duitsland, Frankrijk, Italië, Nederland, Portugal, Roemenië en Spanje) geldig zal zijn.

De lidstaten wisten echter geen overeenstemming te bereiken en de regelgevende instantie voor geneesmiddelen in het Verenigd Koninkrijk verwees de zaak op 4 maart 2013 voor arbitrage naar het CHMP.

De redenen voor de verwijzing waren door Frankrijk en Nederland aangevoerde bezwaren die inhielden dat uit het in gevoede toestand uitgevoerde bio-equivalentieonderzoek niet bleek dat Didanosine bio-equivalent was aan het referentiegeneesmiddel, Videx EC. Hoewel de aanwezigheid van voedsel in de maag de hoeveelheid werkzame stof die kan worden geabsorbeerd, verlaagt en deze geneesmiddelen daarom op een lege maag dienen te worden ingenomen, moet van Didanosine, omdat het een maagsapresistent preparaat is, bio-equivalentie in gevoede toestand worden aangetoond om de vergunning voor het in de handel brengen te verkrijgen. Twee geneesmiddelen zijn bio-equivalent als ze dezelfde concentraties van de werkzame stof in het lichaam produceren.

## Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Op basis van beoordeling van de momenteel beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP, concludeerde het CHMP dat bio-equivalentie ten opzichte van het referentiegeneesmiddel is aangetoond bij inname op een lege maag, en in gevoede toestand op basis van de totale blootstelling aan de werkzame stof (een meting die AUC wordt genoemd). Hoewel het Comité opmerkte dat de maximale concentraties werkzame stof in het bloed bij inname met voedsel iets hoger waren na Didanosine dan na het referentiegeneesmiddel, was het van oordeel dat dit verschil niet klinisch relevant was aangezien het geneesmiddel op een lege maag dient te worden ingenomen, wat veel hogere concentraties oplevert, en deze kleine variaties in de concentratie werkzame stof in het bloed daarom de risico's niet zouden verhogen.

Het CHMP heeft derhalve geconcludeerd dat de voordelen van Didanosine groter zijn dan de risico's ervan en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen in de betrokken lidstaten.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 20 november 2013 gepubliceerd.