

Παράρτημα ΙΙ

***Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης που
παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων***

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της διδανοσίνης και των λοιπών εμπορικών ονομασιών της (βλ. Παράρτημα Ι)

Ιστορικό

Η διδανοσίνη (2', 3'-διδεοξυινοσίνη) είναι αποκλειστής της αναπαραγωγής του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε *in vitro* καλλιέργειες ανθρώπινων κύτταρων και κυτταρικών γραμμών. Μετά την είσοδό της στο κύτταρο, η διδανοσίνη μετατρέπεται μέσω ενζυμικής αντίδρασης στον δραστικό της μεταβολίτη τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη (ddATP). Κατά την αντιγραφή του νουκλεϊκού οξέος του ιού, η ενσωμάτωση της 2', 3'-διδεοξυνουκλεοσίδης εμποδίζει την επέκταση των αλύσεων, αναστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αναπαραγωγή του ιού. Επιπλέον, η ddATP αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφάση του HIV δρώντας ανταγωνιστικά προς τη δέσμευση της τριφωσφορικής δεοξυαδενοσίνης (dATP) στην ενεργό θέση του ενζύμου. Κατ' αυτόν τον τρόπο εμποδίζεται η σύνθεση προϊκού DNA.

Η διδανοσίνη και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες της ενδείκνυνται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα για τη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1.

Το προϊόν αναφοράς στην ΕΕ είναι το Videx EC (200, 250 και 400 mg) σκληρά καψάκια, το οποίο έλαβε αρχικά άδεια κυκλοφορίας στο Ηνωμένο Βασίλειο στις 19 Σεπτεμβρίου 2000.

Η αίτηση για τη διδανοσίνη και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες της εξετάστηκε σύμφωνα με το άρθρο 10 παράγραφος 3 της οδηγίας 2001/83/EK σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Στο πλαίσιο της αποκεντρωμένης διαδικασίας, η Γαλλία και οι Κάτω Χώρες εξέφρασαν την άποψη ότι δεν είχε καταδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μετά τη λήψη γεύματος, διότι η μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) δεν ενέπιπτε στο εύρος αποδεκτών ορίων¹ 80-125%. Επιπλέον, τα κράτη μέλη που ήγειραν ενστάσεις ήταν της άποψης ότι η επιχειρηματολογία του αιτούντος δεν αιτιολόγησε επαρκώς τις συνέπειες της διαφοράς που παρατηρήθηκε μεταξύ του υπό δοκιμή προϊόντος και του προϊόντος αναφοράς ως προς τη φαρμακοκινητική της διδανοσίνης μετά τη λήψη γεύματος.

Η αποκεντρωμένη διαδικασία ολοκληρώθηκε την ημέρα 210, με τα περισσότερα κράτη μέλη να συμφωνούν με τα συμπεράσματα της έκθεσης αξιολόγησης του κράτους μέλους αναφοράς, εκτός από τη Γαλλία και τις Κάτω Χώρες, οι οποίες ήγειραν ανησυχία περί δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία (PSRPH). Κατά συνέπεια, κινήθηκε διαδικασία παραπομπής στη Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMD(h)). Δεδομένου ότι η σοβαρή ανησυχία που εκφράστηκε από τη Γαλλία και τις Κάτω Χώρες δεν διευθετήθηκε στο πλαίσιο της παραπομπής στην CMD(h), το ζήτημα παραπέμφθηκε στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Αξιολόγηση

Για να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διδανοσίνης και των λοιπών εμπορικών ονομασιών της σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα στη θεραπεία ασθενών με λοίμωξη από τον ιό HIV-1, ο φάκελος της αίτησης βασίστηκε σε δύο μελέτες βιοϊσοδυναμίας μονήρους δόσης, μίας υπό συνθήκες νηστείας και μίας μετά τη λήψη γεύματος. Αμφότερες οι μελέτες είχαν σχεδιαστεί ως διασταυρούμενες, ανοικτές, τυχαιοποιημένες μελέτες μίας δόσης σε δύο θεραπευτικά σκέλη, στο πλαίσιο δύο σειρών θεραπείας, σε δύο στάδια. Η διδανοσίνη και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες της (γαστροανθεκτικά καψάκια 400 mg) συγκρίθηκαν με το προϊόν αναφοράς Videx EC (γαστροανθεκτικά καψάκια 400 mg) σε 60 υγιείς ενήλικες υπό συνθήκες νηστείας. Η μελέτη μετά

από γεύμα διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια παρατεταμένης αναστολής της προθεσμίας εξέτασης του φακέλου του φαρμάκου.

Αποτελέσματα των μελετών βιοϊσοδυναμίας

Οι πρωτεύουσες φαρμακοκινητικές παράμετροι (C_{max} και AUC-περιοχή κάτω από την καμπύλη) ήταν ικανοποιητικές στη μελέτη υπό συνθήκες νηστείας, οι δε τιμές των συνήθων κριτηρίων στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% ενέπιπταν εντός του εύρους 80,00 – 125,00%.

Στη μελέτη μετά από γεύμα, τα αποτελέσματα ως προς τον βαθμό απορρόφησης (AUC) ήταν ικανοποιητικά, με τις τιμές των συνήθων κριτηρίων στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% να κυμαίνονται εντός του εύρους 80,00 – 125,00%. Ομοίως η τιμή της C_{max} στο διάστημα εμπιστοσύνης 90% κυμάνθηκε από 100,36 έως 132,76%. Είναι προφανές ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν εμπίπτουν εντός του εύρους 80 – 125% των συνήθων κριτηρίων, εντούτοις κυμαίνονται εντός των ευρύτερων ορίων αποδοχής της τάξης του 70 – 143%, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιούνται για φάρμακα υψηλής μεταβλητότητας. Επισημαίνεται ότι η βιοϊσοδυναμία υπό συνθήκες νηστείας είναι το πιο σημαντικό κριτήριο, διότι το παρόν προϊόν συνιστάται να λαμβάνεται με άδειο στομάχι.

- Συστάσεις δοσολογίας για τη διδανοσίνη

Συνιστάται η διδανοσίνη να λαμβάνεται με άδειο στομάχι, όπως αναφέρεται στην προτεινόμενη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ): «*Η απορρόφηση της διδανοσίνης μειώνεται παρουσία τροφής και, συνεπώς, τα γαστροανθεκτικά καψάκια διδανοσίνης πρέπει να χορηγούνται σε άδειο στομάχι (τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά το γεύμα)*». Σύμφωνα με μελέτες φαρμακοκινητικής που διενεργήθηκαν σε σκευάσματα διδανοσίνης, η χορήγηση του προϊόντος μαζί με τροφή ή αμέσως μετά το γεύμα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της διαθεσιμότητας του φαρμάκου *in vivo*. Δεδομένου ότι η χορήγηση του φαρμάκου πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή μετά την κατανάλωση τροφής, είναι απίθανο το χορηγηθέν φαρμακευτικό προϊόν να εκτίθεται σε *in vivo* συνθήκες που επικρατούν μετά τη λήψη γεύματος.

- Παρατηρηθείσα επίδραση της τροφής στο υπό δοκιμή προϊόν και στο προϊόν αναφοράς

Σύμφωνα με τις ισχύουσες συστάσεις για τα σκευάσματα τροποποιημένης αποδέσμευσης^{1,2}, απαιτούνται μελέτες βιοϊσοδυναμίας υπό συνθήκες νηστείας και υπό συνθήκες μετά τη λήψη γεύματος. Βασικός σκοπός της μελέτης βιοϊσοδυναμίας μετά από γεύμα είναι να αποκλειστούν οι επιδράσεις που προκαλούνται από την τροφή, όπως η απότομη απελευθέρωση του εγκλεισμένου φαρμάκου (ιδίως στα γαστροανθεκτικά σκευάσματα) ή η ελλιπής προστασία λόγω της αποδόμησής του από τα οξέα του στομάχου.

Η χορήγηση του προϊόντος αναφοράς μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά προκαλεί σημαντική μείωση της AUC (19%) και της C_{max} (46%) της διδανοσίνης. Η διαπίστωση αυτή συνάδει με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στην υπό εξέταση αίτηση, σύμφωνα με τα οποία η AUC και η C_{max} του υπό δοκιμή προϊόντος μειώνονται σημαντικά μετά τη λήψη γεύματος. Κατά συνέπεια, η απορρόφηση της διδανοσίνης τόσο του υπό δοκιμή προϊόντος όσο και του προϊόντος αναφοράς μειώνεται μετά τη λήψη γεύματος, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι η επίδραση της τροφής στα δύο προϊόντα ως προς τη μείωση των C_{max} και AUC είναι παρόμοια, χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις απότομης απελευθέρωσης του εγκλεισμένου φαρμάκου. Η μοναδική διαφορά έγκειται στο μέγεθος της μείωσης, η οποία είναι μικρότερη στο υπό δοκιμή προϊόν σε σχέση με το προϊόν αναφοράς.

Ο αιτών υποστήριξε ότι η σημαντική μείωση της C_{max} του υπό δοκιμή προϊόντος που παρατηρήθηκε μετά τη λήψη γεύματος (με διάστημα εμπιστοσύνης 90% η τιμή της C_{max} δεν ενέπιπτε εντός του

1 Επεξηγηματικό σημείωμα για τη διερεύνηση της βιοδιαθεσιμότητας και της βιοϊσοδυναμίας (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

2 Κατευθυντήρια γραμμή σχετικά με τη φαρμακοκινητική και την κλινική αξιολόγηση δοσολογικών σχημάτων τροποποιημένης αποδέσμευσης (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

εύρους των συνήθων τιμών) μπορεί να αποδοθεί στην υψηλή μεταβλητότητα της C_{max} μεταξύ ατόμων, η οποία ανήλθε σε ποσοστό 36% στη μελέτη που διενεργήθηκε μετά από γεύμα. Με βάση αυτή τη διαπίστωση, για να επιτευχθεί ισχύς τουλάχιστον 80%, ώστε να ικανοποιηθούν τα συνήθη κριτήρια βιοϊσοδυναμίας, ενδέχεται να χρειαστεί δείγμα 232 ατόμων.

Από τα υποβληθέντα δεδομένα δεν προκύπτει απότομη απελευθέρωση *in vivo* του εγκλεισμένου στο σκεύασμα φαρμάκου μετά από γεύμα. Κατά συνέπεια, η επίδραση της τροφής στη μείωση των C_{max} και AUC είναι παρόμοια τόσο στο υπό δοκιμή προϊόν όσο και στο προϊόν αναφοράς.

- Κλινική σημασία της C_{max} της διδανოსίνης

Η διδανοσίνη πρέπει πρώτα να μετατρέπεται ενδοκυτταρικά στον δραστικό μεταβολίτη της, δηλαδή σε τριφωσφορική διδεοξυαδενοσίνη (υπεύθυνη για την αντιϊκή δράση), της οποίας η ενδοκυτταρική ημιζωή είναι σημαντικά μεγαλύτερη (43 ώρες περίπου) από ό,τι η ημιζωή της διδανοσίνης στο πλάσμα. Ο αιτών υποστήριξε ότι οι διαφορές των συγκεντρώσεων της διδανοσίνης στο πλάσμα δεν είναι κλινικά σημαντικές, διότι δεν συνεπάγονται κατ' ανάγκη μεταβολές στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις της τριφωσφορικής διδεοξυαδενοσίνης. Στις αρχικές κλινικές δοκιμές οι οποίες απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της διδανοσίνης στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV χρησιμοποιήθηκαν δισκία σε μη όξινη μορφή^{3,4,5,6,7,8}. Από τα φαρμακοκινητικά δεδομένα προκύπτει ότι η συγκέντρωση (C_{max}) της διδανοσίνης στο πλάσμα υπό μορφή καψακίων με εντεροδιαλυτή επικάλυψη είναι κατά περίπου 40% χαμηλότερη από τη συγκέντρωση του δισκίου διδανοσίνης σε μη όξινη μορφή. Η διαφορά αυτή οφείλεται στον μικρότερο ρυθμό απορρόφησης του σκευάσματος με την εντερική επικάλυψη, όπως αντικατοπτρίζεται και στον χρόνο μέγιστης συγκέντρωσης T_{max} , ο οποίος είναι 2 ώρες για το σκεύασμα με την εντερική επικάλυψη και 0,67 ώρες για το δισκίο σε μη όξινη μορφή. Τα δύο σκευάσματα είναι πάντως βιοϊσοδύναμα σε ό,τι αφορά τον βαθμό απορρόφησης (AUC). Συνεπώς, το γεγονός ότι αμφότερα τα σκευάσματα χρησιμοποιήθηκαν για την ίδια ένδειξη και σε παρόμοιες δόσεις υποδηλώνει ότι η AUC αποτελεί καταλληλότερο δείκτη της αποτελεσματικότητας της διδανοσίνης ως αντιϊκής θεραπείας, όπως και ότι οι μεταβολές στη C_{max} είναι άπθινα να υπονομεύσουν την αντιϊκή αποτελεσματικότητα.

Ο αιτών υπέβαλε βιβλιογραφικές παραπομπές οι οποίες υποδεικνύουν την AUC ως τη σημαντικότερη παράμετρο για τη δράση της διδανοσίνης^{9,10,11,12,13}. Η ιολογική απόκριση βασίζεται στη συνολική έκθεση στο φάρμακο, ανεξαρτήτως του εάν η διδανοσίνη λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Στην παρούσα αίτηση, η AUC ενέπιπε εντός του εύρους 80-125% των κριτηρίων αποδοχής τόσο υπό συνθήκες νηστείας όσο και μετά από γεύμα.

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 (FOODIE 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

Λόγοι για την έκδοση θετικής γνώμης

Εκτιμώντας ότι,

- Η επιτροπή έλαβε υπόψη την κοινοποίηση παραπομπής που κίνησε το Ηνωμένο Βασίλειο δυνάμει του άρθρου 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ. Οι Κάτω Χώρες και η Γαλλία έκριναν ότι η χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας συνιστά δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η Επιτροπή εξέτασε όλα τα δεδομένα που υπέβαλε ο αιτών προς τεκμηρίωση της βιοϊσοδυναμίας της διδανοσίνης και των λοιπών εμπορικών ονομασιών της με το προϊόν αναφοράς.
- Η Επιτροπή είναι της γνώμης ότι έχει αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία υπό συνθήκες νηστείας, οι οποίες είναι και οι συνιστώμενες συνθήκες χορήγησης της διδανοσίνης.
- Η Επιτροπή επεσήμανε ότι στη μελέτη που διενεργήθηκε μετά από γεύμα οι συγκεντρώσεις αμφοτέρων των σκευασμάτων στο πλάσμα μειώθηκαν συνεπεία επίδρασης της τροφής. Οι μελέτες βιοϊσοδυναμίας επιβεβαίωσαν ότι δεν υπήρξε απότομη απελευθέρωση της διδανοσίνης και των λοιπών εμπορικών ονομασιών της. Τα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά σε ό,τι αφορά τον βαθμό απορρόφησης (AUC). Η Επιτροπή αναγνώρισε ότι το σύνηθες κριτήριο της βιοϊσοδυναμίας των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα (C_{max}) δεν ενέπιπτε εντός των αποδεκτών ορίων 80-125%. Παρ' όλα αυτά, η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής είναι μικρότερη και, σύμφωνα με την Επιτροπή, δεν είναι κλινικά σημαντική, δεδομένου αφενός του μηχανισμού δράσης και, αφετέρου, ότι η διδανοσίνη και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες της προορίζονται για λήψη με άδειο στομάχι.

η CHMP εισηγήθηκε τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας, για τις οποίες η περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επισήμανση και το φύλλο οδηγιών χρήσης παραμένουν όπως έχουν στις τελικές εκδόσεις που διαμορφώθηκαν κατά τη διαδικασία της Συντονιστικής Ομάδας, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα III για τη διδανοσίνη και στις λοιπές εμπορικές ονομασίες της (βλ. Παράρτημα I).