

II lisa

Euroopa Ravimiameti esitatud teaduslikud järeldused ja positiivse arvamuse alused

Teaduslikud järeldused

Didanosiini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Taustteave

Didanosiin (2', 3'-dideoksüinosiin) on inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) *in vitro* replikatsiooni inhibiitor inimrakkude ja -rakuliinide kultuurides. Pärast didanosiini sisenemist rakku muudetakse see ensümaatilisel teel aktiivseks metaboliidiks dideoksüadenosiintrifosfaadiks (ddATP). Viiruse nukleiinhappe replikatsiooniprotsessis hoiab 2', 3'-dideoksünukleosiidi liitumine rakuga ära ahela pikenemise ja pärsib sel teel viiruse replikatsiooni. Lisaks inhibeerib ddATP HIV pöördtranskriptaasi, võisteldes deoksüadenosiintrifosfaadiga (dATP) ensüümi aktiivtsentriga seondumisel, hoides sel teel ära proviiruse DNA sünteesi.

Didanosiin ja sarnased nimetused on kombinatsioonis teiste retroviiruseravimitega näidustatud HIV-1 infektsiooniga patsientide raviks.

Euroopa Liidus on võrdlusravimiks Videx EC (200 mg, 250 mg ja 400 mg) kõvakapslid, mis said esmase müügiloa Ühendkuningriigis 19. septembril 2000.

Didanosiini ja sarnaste nimetuste müügiloa taotlus esitati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 10 lõike 3 alusel kõigis asjaomastes liikmesriikides.

Detsentraliseeritud menetluse ajal avaldasid Prantsusmaa ja Madalmaad arvamust, et ravimi bioekvivalentsus täiskõhu tingimustes ei ole tõendatud, sest C_{max} -i väärtus jäi väljapoole 80–125% vastuvõetavuspiiri¹. Peale selle leidsid müügiloa andmisega mittenõustunud liikmesriigid, et müügiloa taotleja argumendid ei käsitlenud piisavalt veenvalt, millised tagajärjed võivad olla uuritava ja võrdlusravimi vahel leitud erinevustel didanosiini farmakokineetika osas täiskõhu tingimustes.

Detsentraliseeritud menetlus lõpetati 210. päeval, kui enamik kaasatud liikmesriikidest nõustus viiteliikmesriigi hindamisaruandega, v.a Prantsusmaa ja Madalmaad, kes tõstatasid küsimuse võimalikust tõsisest riskist rahvatervisele. Seetõttu algatati inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma esildismenetlus. Prantsusmaa ja Madalmaade tõstatatud tõsised probleemid ei leidnud lahendust ka kooskõlastusrühma esildismenetluses, mistõttu suunati küsimus arutamiseks Euroopa Raviameti inimravimite komiteele.

Hindamine

Et tõendada didanosiini ja sarnaste nimetuste ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega HIV-1 infektsiooniga patsientide ravis, esitas müügiloa taotleja andmed, mis põhinesid kahel üksikannuste bioekvivalentsuuringul, millest üks viidi läbi tühja kõhu ja teine täiskõhu tingimustes. Mõlemad uuringud olid avatud randomiseeritud ristuva ülesehitusega uuringud kahe ravimi ühe annuse järjestikuse manustamisega kahel perioodil. Didanosiini ja sarnaseid nimetusi (400 mg gastroresistentsed kapslid) võrreldi 60 tervel täiskasvanul tühja kõhu tingimustes võrdlusravimiga Videx EC (400 mg gastroresistentsed kapslid). Uuringu täiskõhu tingimustes viis müügiloa taotleja läbi küsimustele vastamise pikendatud perioodi jooksul.

Bioekvivalentsuuringute tulemused

Tühja kõhu tingimustes läbiviidud uuringud olid esmaste farmakokineetiliste parameetrite ($C_{\max}$ ja AUC) osas rahuldavad, sest 90% usaldusvahemik jäi bioekvivalentsuse standardvahemikku 80,00–125,00%.

Täiskõhu tingimustes olid uuringutulemused rahuldavad imendumise määra (AUC) osas, mille 90% usaldusvahemik jäi bioekvivalentsuse standardvahemikku 80,00–125,00%. Samas oli $C_{\max}$ -i 90% usaldusvahemik 100,36–132,76%. Need tulemused olid väljaspool bioekvivalentsuse standardvahemikku 80–125%, aga mahtusid laiendatud vastuvõetavuspiiridesse 70–143%, mida võib kasutada farmakokineetiliste parameetrite suure varieeruvusega ravimite korral. Siinjuures on oluline märkida, et bioekvivalentsus tühja kõhu tingimustes on kõnealuse ravimi korral suurema tähtsusega, sest ravimit tuleb võtta tühja kõhuga.

- Didanosiini annustamissoovitused

Kavandatud ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt tuleb didanosiini manustada tühja kõhuga: „*Toit vähendab didanosiini imendumist, seetõttu tuleb didanosiini gastroresistentseid kapsleid võtta tühja kõhuga (vähemalt 2 tundi enne või 2 tundi pärast sööki)*”. Didanosiini ravimvormide farmakokineetilised uuringud on näidanud, et ravimi manustamine koos toiduga või kohe pärast söömist vähendab didanosiini *in vivo* biosaadavust. Et ravimit tuleb manustada vähemalt 2 tundi enne või pärast sööki, on ebatõenäoline, et ravimi imendumine toimuks täiskõhu *in vivo* tingimustes.

- Toidu mõju uuritavale ja võrdlusravimile

Kehtivate toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide suuniste kohaselt^{1, 2} tuleb bioekvivalentsuuringud läbi viia nii tühja kui ka täiskõhu tingimustes. Täiskõhu tingimustes läbiviidava bioekvivalentsuuringu peamine eesmärk on välistada toiduga seotud mõju, nt annuse dumping (eriti gastroresistentsete ravimvormide korral) või ravimi kaitstuse vähenemine hapest tingitud lagundamise suhtes maos.

Võrdlusravimi manustamisel koos suure rasvasisaldusega toiduga vähenesid didanosiini AUC (19%) ja $C_{\max}$ (46%) oluliselt. See tulemus on kooskõlas käesolevas taotluses esitatud andmetega, mille kohaselt vähenesid uuritava ravimi AUC ja $C_{\max}$ täiskõhu tingimustes oluliselt. Seetõttu väheneb didanosiini imendumine täiskõhu tingimustes nii uuritava kui ka võrdlusravimi korral, mis näitab, et toidu mõju $C_{\max}$ -i ja AUC vähenemisele on mõlema ravimi kasutamisel sarnane ja et kummalgi ravimil ei ole leitud annuse dumpingut. Ainsaks erinevuseks on vähenemise ulatus, mis uuritaval ravimil on väiksem kui võrdlusravimil.

Müügiloa taotleja väitis, et uuritava ravimi $C_{\max}$ -i oluline vähenemine täiskõhu tingimustes (90% usaldusvahemik väljaspool standardvahemikku) võib olla seotud $C_{\max}$ -i suure isikutevahelise varieeruvusega, mis täiskõhu tingimustes läbiviidud uuringus oli 36%. Sellest tulenevalt peaks standardse bioekvivalentsuse kriteeriumi saavutamiseks vajalik valimi suurus olema 232 uuritavat, et uuringud oleks vähemalt 80% statistiline jõud.

Esitatud andmed ei näita täiskõhu tingimustes ravimvormist tulenevat *in vivo* annuse dumpingut. Seetõttu võib eeldada, et toidu mõju uuritavale ja võrdlusravimile on $C_{\max}$ -i ning AUC vähendamise osas sarnane.

- Didanosiini $C_{\max}$ -i kliiniline tähtsus

¹ Biosaadavuse ja bioekvivalentsuse uurimise suunis (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

² Toimeainet modifitseeritult vabastavate ravimvormide farmakokineetilise ja kliinilise hindamise suunis (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1).

Didanosiin muudetakse enne toime avaldamist intratsellulaarselt selle aktiivseks metaboliidiks ddATP-ks (mis avaldab retroviirusvastast toimet), millel on oluliselt pikem intratsellulaarne poolväärtusaeg (umbes 43 tundi) kui didanosiooni poolväärtusaeg vereplasmas. Müügiloa taotleja väitis, et erinevused didanosiooni plasmakontsentratsioonides ei ole kliiniliselt asjakohased, sest need ei pruugi olla seotud intratsellulaarse trifosfaadi kontsentratsioonide muutustega. Esialgsed kliinilised uuringud, milles näidati didanosiooni efektiivsust HIV infektsiooni ravis, viidi läbi didanosiooni puhverdatud tablettidega^{3, 4, 5, 6, 7, 8}. Farmakokineetilised andmed näitavad, et didanosiooni plasmakontsentratsioon (C_{max}) enterokattega kapslite manustamisel on umbes 40% väiksem kui puhverdatud tablettide ravimvormi manustamisel. See on seostatav enterokattega ravimvormi aeglasema imendumiskiirusega, mida näitab asjaolu, et T_{max} enterokattega ravimvormi kasutamisel on umbes 2 tundi ja puhverdatud tablettide kasutamisel üksnes 0,67 tundi. Samas on mõlemad ravimvormid imendumise ulatuse (st AUC) aspektist võrdsed. Seega, võttes arvesse asjaolu, et mõlemat ravimvormi on antud näidustusel samades annustes kasutatud, võib järeldada, et didanosiooni efektiivsuse aspektist viirusevastases ravis on olulisem näitaja AUC ja et muutused C_{max} -i osas ei mõjuta suure tõenäosusega viirusevastast efektiivsust.

Müügiloa taotleja esitas kirjandusviited, mis näitasid, et didanosiooni toime aspektist on kõige olulisem parameeter AUC^{9, 10, 11, 12, 13}. Sõltumata sellest, kas didanosiooni võetakse koos toiduga või ilma, põhineb viroloogiline vastus ravimi kogekspositsioonil. Käesoleva ravimi müügiloa taotluse korral oli AUC nii tühja kui ka täiskõhu tingimustes bioekvivalentsuse vastuvõetavuspiirides 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 children. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 415-421

Positiivse arvamuse alused

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast Ühendkuningriigi algatatud esildismenetlust, mis tugines Madalmaade ja Prantsusmaa arvamusele, et müügiloa andmine kujutab endast võimalikku tõsist ohutu rahvatervisele;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik müügiloa taotleja poolt didanosiini ja sarnaste nimetuste ning võrdlusravimi bioekvivalentsuse toetuseks esitatud andmed;
- inimravimite komitee on arvamusel, et bioekvivalentsus on tõendatud tühja kõhu tingimustes, mis on soovitatav seisund kõnealuse ravimi manustamisel;
- inimravimite komitee märkis, et täiskõhu tingimustes läbiviidud uuringutes täheldati mõlema ravimvormi korral toidu mõju imendumisele, mis väljendus väiksemas plasmakontsentratsioonis. Bioekvivalentsusuuringud näitasid, et didanosiini ja sarnaste nimetuste kasutamisel ei täheldatud annuse dumpingut. Imendumise ulatuse (AUC) osas olid uuringutulemused rahuldavad. Inimravimite komitee tunnistas, et maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) osas ei olnud konventsionaalsed bioekvivalentsuse vastuvõetavuskriteeriumid (80–125%) täidetud. Samas on toidu täheldatud mõju väike ja see on inimravimite komitee arvates ravimi toimemehhanismist tulenevalt kliiniliselt mitteasjakohane, arvestades eriti asjaolu, et didanosiini ja sarnaseid nimetusi tuleb manustada tühja kõhuga,

soovitas inimravimite komitee anda müügiloa, mille jaoks lepidi kooskõlastusrühma menetluses kokku ravimi omaduste kokkuvõtte, märgistuse ja pakendi infolehe lõplikud versioonid, mis on esitatud didanosiini ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) dokumendi III lisas.