

II. melléklet

***Az Európai Gyógyszerügynökség által kiadott pozitív véleménnyel
kapcsolatos tudományos következtetések és indoklások***

Tudományos következtetések

A Didanosine és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének átfogó összegzése

Háttérinformáció

A didanozin (2',3'-didezoxiinozin) a humán immunhiányos vírus (HIV) *in vitro* replikációjának gátlója tenyésztett emberi sejtekben és sejtvonalakban. Miután a didanozin bekerül a sejtbe enzim hatására átalakul az aktív metabolit didezoxi-adenozin-trifoszfáttá (ddATP). A vírus nukleinsav replikációja során a 2',3'-didezoxi-nukleozid beépülése meggátolja a lánchosszabbodást és ezáltal gátolja a vírus replikációját. Emellett az enzim aktív helyéhez kötődésében a ddATP a dezoxi-adenozin-trifoszfáttal (dATP) versengve a ddATP gátolja a HIV-reverz transzkriptáz enzimet, meggátolva ezzel a provirális DNS-szintézist.

A Didanosine és kapcsolódó nevek más antiretrovirális szerekkel kombinációban alkalmazva a HIV-1 vírussal fertőzött betegek kezelésére szolgálnak.

Az EU-ban a referenciakészítmény a Videx EC (200, 250 és 400 mg) kemény kapszula, amelyet először 2000. szeptember 19-én Nagy-Britanniában engedélyeztek.

A Didanosine és kapcsolódó nevek alkalmazását a 2001/83/EK irányelv 10.3 cikke értelmében minden érintett tagállamban mérlegelték.

A decentralizált eljárás során Franciaország és Hollandia azon a véleményen volt, hogy étkezés után a bioekvivalencia nem igazolható, mert a C_{max} a 80-125%-os elfogadhatósági határokon kívül esik¹. Ezenkívül, a kifogást emelő tagállamok úgy ítélték meg, hogy a kérelmező indoklása nem ad elegendő információt a didanozin étkezés utáni farmakokinetikája tekintetében a teszt- és a referenciakészítmény között mutatkozó különbségek következményeiről.

A decentralizált eljárást a 210. napon zárták le, és az érintett tagállamok többsége egyetértett a referencia tagállam értékelő jelentésének következtetéseivel; ez alól Franciaország és Hollandia képezett kivételt, amelyek felvetették egy potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázat lehetőségét. Ezért a Kölcsönös elismerés és decentralizált eljárások koordinációs csoportja – emberi felhasználásra szánt gyógyszerek (CMDh) beterjesztést kezdeményezett. A Franciaország és Hollandia által felvetett komoly aggályt a CMD(h) beterjesztés során nem sikerült rendezni, ezért a problémát az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának (CHMP) hatáskörébe utalták.

Értékelés

A más antiretrovirális szerekkel kombinációban a HIV-1 vírussal fertőzött betegek kezelésében alkalmazott Didanosine és kapcsolódó nevek biztonságosságának és hatásosságának igazolására a benyújtott dosszié két egyszeri adaggal végzett bioekvivalencia vizsgálaton alapult. Az egyik vizsgálatot éhgyomri állapotban a másikat étkezés után végezték. Mindkét vizsgálatot nyílt, randomizált, két kezelést, két szekvenciát, két szakaszt tartalmazó, egyszeres adaggal végzett, keresztezett elrendezésben folytatták le. A Didanosine és kapcsolódó nevek (400 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula) készítményt a Videx EC (400 mg-os gyomornedv-ellenálló kapszula) referencia készítménnyel hasonlították összes 60 egészséges felnőtték, éhgyomri állapotban. Az étkezés utáni vizsgálatot egy kiterjesztett fázisban végezték.

A bioekvivalencia vizsgálatok eredményei

Az elsődleges farmakokinetikai paraméterek ($C_{\max}$ és AUC) kielégítőek voltak az éhgyomri állapotban végzett vizsgálatban; a 90%-os konfidencia intervallum a 80,00–125,00%-os standard kritériumokon belül volt.

Az étkezés után végzett vizsgálatban az eredmények a felszívódás mértéke (vagyis az AUC) tekintetében kielégítőek voltak; a 90%-os konfidencia intervallum a 80,00–125,00%-os standard kritériumokon belül volt. A $C_{\max}$ esetében azonban a 90% CI 100,36–132,76% volt. Tudomásul vették, hogy ezek az eredmények a 80–125%-os standard tartományon kívül esnek, ugyanakkor a nagymértékben változó gyógyszereknél alkalmazható 70–143%-os kibővített elfogadhatósági tartományon belül voltak. Megjegyzendő, hogy az éhgyomri állapotban meghatározott bioekvivalencia a legfontosabb, mert ezt a gyógyszert üres gyomorral kell bevenni.

- A didanozin adagolására vonatkozó ajánlások

A didanozint üres gyomorral kell bevenni, ahogyan az alkalmazási előírásban is szerepel: „Az étel csökkenti a didanozin felszívódását, így a Didanosine gyomornedv-ellenálló kapszulát üres gyomorral kell bevenni (legalább 2 órával étkezés előtt vagy után).” A didanozin készítményekkel elvégzett farmakokinetikai vizsgálatok során fény derült arra, hogy a készítmény étkezés közben vagy közvetlenül étkezés után történő bevétel *in vivo* csökkenti a gyógyszer hasznosulását. Mivel a készítményt legalább 2 órával étkezés előtt vagy után kell bevenni, nem valószínű, hogy a lenyelt gyógyszer *in-vivo* körülmények között teli gyomorba kerül.

- Az étel hatása a teszt- és referenciakészítményekre

A módosított hatóanyagleadású készítményekre vonatkozó jelenlegi ajánlások szerint^{1,2}, éhgyomri és étkezés utáni állapotban végzett bioekvivalencia vizsgálatok egyaránt szükségesek. Az étkezés utáni bioekvivalencia vizsgálat fő célja, hogy kizárja az étellel összefüggő hatásokat, például a hirtelen hatóanyag-felszabadulást (különösen gyomornedv-ellenálló készítményeknél), illetve a gyomorban történő savas lebontással szembeni védelem hiányát.

A referenciakészítmény magas zsírtartalmú ételekkel való bevétel jelentősen csökkenti a didanozin AUC (19%) és $C_{\max}$ (46%) értékét. Ez a megfigyelés megfelel a jelen kérelemben szereplő eredményeknek, ahol a tesztkészítmény $C_{\max}$ értéke, étkezés utáni állapotban jelentősen csökken. Ezért a tesztkészítmény és a referenciakészítmény esetében egyaránt elmondható, hogy étkezés utáni állapotban csökken a didanozin felszívódása, ami azt jelzi, hogy a $C_{\max}$ és az AUC csökkenése tekintetében az étel mindkét készítményre hasonló hatással van, és egyik esetben sem igazolható hirtelen hatóanyag-felszabadulás. Az egyetlen különbség a csökkenés mértékében figyelhető meg, amely kisebb a tesztkészítménynél, mint a referenciakészítmény esetében.

A kérelmező állítása szerint a tesztkészítmény esetében az étkezés után megfigyelt jelentős $C_{\max}$ értékcsökkenés (a standard tartományon kívül eső 90% CI) lehetségesen a $C_{\max}$ egyének közötti nagy változékonyságának köszönhető, ami 36% volt az étkezés utáni állapotban végzett vizsgálatban. Ezt figyelembe véve a standard bioekvivalencia kritériumoknak való megfeleléshez szükséges mintaméret akár 232 is lehet, a legalább 80%-os statisztikai erő biztosításához.

A benyújtott adatok nem adnak bizonyítékot az *in vivo* hirtelen hatóanyag-felszabadulásról az adott készítménynél, étkezés utáni állapotban. Így a teszt- és a referenciakészítmény egyaránt úgy tekinthető, hogy a $C_{\max}$ és AUC csökkenése vonatkozásában az étel hasonló hatással van.

¹ Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (A biohasznosulás és bioekvivalencia vizsgálatára vonatkozó útmutatás) (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (A módosított hatóanyag-leadású készítmények farmakokinetikai és klinikai értékelésére vonatkozó útmutatás) (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

- A C_{max} klinikai jelentősége a didanozin esetében

A didanozinak először a sejten belül az aktív metabolittá ddATP-vé kell alakulnia (ezt felelős az antivirális aktivitásért). Ennek a vegyületnek az intracelluláris felezési ideje jelentősen hosszabb (kb. 43 óra), mint a didanozin plazmafelezési ideje. A kérelmező állítása szerint a didanozin plazmakoncentrációjának különbségei klinikailag nem relevánsak, mert ez lehetségesen nem változtatja meg az intracelluláris trifoszfát-koncentrációt. A HIV fertőzés kezelésében a didanozin hatékonyságát igazoló első klinikai vizsgálatokban pufferelt tablettát alkalmaztak^{3,4,5,6,7,8}. A farmakokinetikai adatok alapján a didanozin enterális bevonattal ellátott kapszula gyógyszerformája esetében a plazmakoncentráció (C_{max}) kb. 40%-kal alacsonyabb, mint a pufferelt tablettá gyógyszerformánál. Ez annak köszönhető, hogy az enterális bevonatú gyógyszerforma esetében a felszívódás késleltetett, ami jól látható a T_{max} értékből, amely az enterális bevonatú készítmény esetében kb. 2 óra, a pufferelt tablettá esetében pedig 0,67 óra. A felszívódás mértéke (vagyis az AUC) tekintetében viszont mindkét gyógyszerforma egyenértékű. Ezért figyelembe vehető, hogy az a tény, hogy mindkét gyógyszerformát ugyanazon indikációkban és hasonló adagban alkalmazzák arra utal, hogy az AUC a didanozin antivirális hatékonysága tekintetében nagyobb relevanciával bír, és a C_{max} változásai valószínűleg nem befolyásolják hátrányosan az antivirális hatást.

A kérelmező szakirodalmi hivatkozásokat nyújtott be, amelyek igazolták, hogy a didanozin hatása szempontjából az AUC a legfontosabb paraméter^{9,10,11,12,13}. Függetlenül attól, hogy a didanozint étkezés közben vagy attól függetlenül veszik-e be a virológiai válaszreakció a teljes gyógyszer expozíciótól függ. A jelen kérelemben az AUC éhgyomri és étkezés utáni állapotban egyaránt a 80-125%-os elfogadhatósági határon belül van.

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. 318. összefoglaló. A Retrovírus és opportunistá fertőzésekkel kapcsolatos VIII. konferencián bemutatott cikk. 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-nova 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

A pozitív vélemény indoklása

Tekintettel arra, hogy:

- a Bizottság mérlegelte az Egyesült Királyság által a 2001/83/EK Irányelv 29(4). cikke értelmében benyújtott betérjesztésre vonatkozó értesítést. Hollandia és Franciaország úgy vélte, hogy a forgalomba hozatali engedély megadása potenciálisan súlyos közegészségügyi kockázatot jelent.
- A Bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a Didanosine és kapcsolódó nevek és a referenciakészítmény közötti bioekvivalencia alátámasztása céljából rendelkezésre bocsátott adatokat.
- A Bizottság azon a véleményen van, hogy a didanozin bevitelére javasolt éhgyomri állapotban a bioekvivalencia igazolható.
- A Bizottság megállapította, hogy az étkezés után végzett vizsgálatban az étel hatására mindkét készítménynél csökkent a plazmakoncentráció. A bioekvivalencia vizsgálatok megerősítették, hogy hirtelen hatóanyag-felszabadulás nem alakul ki a Didanosine és kapcsolódó nevek esetében. Az eredmények a felszívódás mértéke (vagyis az AUC) tekintetében kielégítőek voltak. A Bizottság megállapította, hogy a maximális plazmakoncentráció (C_{max}) tekintetében a bioekvivalenciára vonatkozó kritérium a 80-125%-os elfogadhatósági határon kívül esett. Az étel megfigyelt hatása azonban kisebb mértékű, és a Bizottság véleménye az, hogy a hatásmechanizmust, valamint azt figyelembe véve, hogy a Didanosine és kapcsolódó nevek készítményt üres gyomorral kell bevenni, az étel hatása klinikailag nem releváns.

A CHMP javasolja a Didanosine és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének megadását, melyekre vonatkozó alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató a Koordinációs csoport eljárása során meghatározott végleges változat marad, a III. mellékletben foglaltaknak megfelelően.