

II priedas

***Europos vaistų agentūros pateiktos mokslinės išvados ir pagrindas
priimti teigiamą nuomonę***

Mokslinės išvados

Bendra didanozino ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą) mokslinio vertinimo santrauka

Bendra informacija

Didanozinas (2, 3-dideoksinozinas) – žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) dauginimosi *in vitro* išaugintose žmogaus ląstelėse ir ląstelių linijose inhibitorius. Didanozinui patekus į ląstelę, jis fermentiškai paverčiamas dideoksiadenozino trifosfatu (ddATP) – aktyviu didanozino metabolitu. Virusų nukleorūgščių dauginimosi metu, į ląstelę patekus šio 2, 3-dideoksinukleozido, užkertamas kelias grandinės ilgėjimui ir taip slopinamas viruso dauginimasis. Be to, ddATP slopina ŽIV atvirkštinę transkriptazę rungdamasis su deoksiadenozino trifosfatu (dATP) dėl prisijungimo prie fermento aktyviojo centro, taip užkirsdamas kelią provirusinės DNR sintezei.

Didanoziną ir susijusių pavadinimų vaistus nurodoma vartoti kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, skirtais ŽIV-1 infekuotiems pacientams gydyti.

ES patvirtintas referencinis preparatas yra Videx EC (200, 250 ir 400 mg) kietos kapsulės, kuriomis pirmą kartą leista prekiauti 2000 m. rugsėjo 19 d. Jungtinėje Karalystėje.

Paraiška dėl didanozino ir susijusių pavadinimų vaistų apsvaistyta pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio 3 dalį visose susijusiose valstybėse narėse.

Decentralizuotos procedūros metu Prancūzija ir Nyderlandai išreiškė nuomonę, kad preparato biologinis lygiavertiškumas vartojant jį pavalgis neįrodytas, nes didžiausia koncentracija plazmoje (C_{max}) nepatenka į 80–125 % priimtino intervalo¹. Be to, valstybės narės manė, kad pareiškėjo pateiktuose argumentuose nepakankamai atsižvelgta į pastebėtą didanozino farmakokinetikos vartojant tiriamąjį ir referencinį preparatus pavalgis skirtumą.

Decentralizuota procedūra nutraukta 210-ą paraiškos nagrinėjimo dieną. Dauguma susijusių valstybių narių sutiko su referencinės valstybės narės vertinimo ataskaitos išvadomis, išskyrus Prancūziją ir Nyderlandus, kurios manė, kad preparatas gali kelti rimtą pavojų visuomenės sveikatai. Todėl Savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupėje (CMD(h)) pradėta kreipimosi procedūra. Prancūzijos ir Nyderlandų nurodytos svarbios problemos nepavyko išspręsti (CMD(h)) kreipimosi procedūros metu, todėl šis klausimas perduotas svarstyti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP).

Vertinimas

Siekiant įrodyti didanozino ir susijusių pavadinimų vaistų saugumą ir veiksmingumą vartojant juos su kitais antiretrovirusiniais vaistais ŽIV-1 infekuotiems pacientams gydyti, paraiškos dokumentai buvo grindžiami dviem vienkartinės dozės biologinio lygiavertiškumo tyrimais, iš jų vienas atliktas skiriant vaistą nevalgį, kitas – pavalgį. Abu tyrimai atlikti taikant atviro, atsitiktinės atrankos, dviejų gydymo metodų, dviejų sekų, dviejų laikotarpių, vienkartinės dozės kryžminio tyrimo modelį. Didanozinas ir susijusių pavadinimų vaistai (skrandžio sultims atsparios 400 mg kapsulės) buvo lyginami su referenciniu preparatu Videx EC (skrandžio sultims atspariomis 400 mg kapsulėmis) skiriant juos 60 sveikų suaugusiųjų nevalgį. Tyrimas, per kurį preparatai vartoti pavalgį, buvo atliekamas papildomu tyrimo pratęsimo laikotarpiu.

Biologinio lygiavertiškumo tyrimų rezultatai

Pagrindiniai farmakokinetiniai parametrai ($C_{\max}$ ir plotas po kreive (AUC) atliekant tyrimą, per kurį preparatas vartotas nevalgius, buvo patenkinami – 90 % pasikliautinis intervalas atitiko 80–125 % standartinius kriterijus.

Atliekant tyrimą, per kurį preparatas vartotas pavalgius, gauti patenkinami vaisto absorbcijos masto (t. y. AUC) rezultatai – 90 % pasikliautinis intervalas pateko į standartinį 80–125 % diapazoną. Tačiau $C_{\max}$ 90 % pasikliautinis intervalas buvo 100,36–132,76 % diapazone. Pripažįstama, kad šie rezultatai buvo už standartinio 80–125 % diapazono ribų, tačiau atitiko platesnius 70–143% priimtino kriterijus, kurie gali būti taikomi labai nepastoviams vaistiniams preparatams. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad biologinis lygiavertiškumas vartojant vaistą nevalgius laikomas svarbiausiu, nes šis preparatas skirtas vartoti tuščiu skrandžiu.

- Didanozino dozavimo rekomendacijos

Kaip nurodyta siūlomoje preparato charakteristikų santraukoje, didanozinas skirtas vartoti tuščiu skrandžiu: „*Pavalgius, didanozino absorbcija mažėja, todėl skrandžio sultims atsparios didanozino kapsulės ir susijusių pavadinimų vaistai turėtų būti vartojami tuščiu skrandžiu (bent dvi valandas prieš valgį arba praėjus dviem valandoms po valgio)*“. Atliekant tyrimus su didanozino preparatais, nustatyta, kad, vartojant preparatą su maistu arba iš karto po valgio, sumažėdavo jo įsisavinamumas *in vivo*. Kadangi preparatą reikia vartoti bent dvi valandas prieš valgį arba praėjus dviem valandoms po valgio, mažai tikėtina, kad nurijus jis pateks į tokias *in vivo* sąlygas, kokios būna žmogui pavalgius.

- Pastebėtas maisto poveikis vartojant tiriamąjį ir referencinį preparatus

Pagal dabartines modifikuoto atpalaidavimo preparatų vartojimo rekomendacijas^{1,2} reikalingi biologinio lygiavertiškumo tyrimai, per kuriuos preparatai būtų vartojami nevalgius ir pavalgius. Pagrindinis biologinio lygiavertiškumo tyrimo, per kurį preparatas vartojamas pavalgius, atlikimo tikslas – išvengti poveikio, susijusio su maistu, pvz., dozės iškrovimo (visų pirma, vartojant skrandžio sultims atsparius preparatus) arba vaisto suardymo skrandžio rūgštimi.

Vartojant referencinį preparatą su labai riebalingu maistu, gerokai sumažėja didanozino AUC (19 %) and $C_{\max}$ (46 %). Šis pastebėjimas atitinka dabartinėje paraiškoje pateiktus rezultatus, kuriais remiantis tiriamojo preparato AUC ir $C_{\max}$ gerokai sumažėja vartojant jį pavalgius. Taigi didanozino absorbcija ir tiriamąjį, ir referencinį preparatą vartojant pavalgius sumažėja, o tai rodo, kad $C_{\max}$ ir AUC mažėjimo atžvilgiu maistas abu preparatus veikia panašiai, nors nėra jokių dozės iškrovimo įrodymų. Vienintelis skirtumas – AUC ir $C_{\max}$ sumažėjimo mastas, kuris vartojant tiriamąjį preparatą yra mažesnis nei vartojant referencinį preparatą.

Pareiškėjas teigė, kad pastebėtą reikšmingą $C_{\max}$ sumažėjimą (90 % pasikliautinis intervalas už standartinio diapazono ribų), vartojant tiriamąjį preparatą pavalgius, galima aiškinti tuo, kad kiekvieno paciento atveju $C_{\max}$ gali labai skirtis – šis skirtumas atliekant tyrimą, per kurį preparatas vartotas pavalgius, siekė 36%. Atsižvelgiant į tai, imtį, kurios gali prireikti siekiant atitikti standartinius biologinio lygiavertiškumo kriterijus, turėtų sudaryti net 232 tiriamieji, kad būtų galima užtikrinti bent 80 % statistinį reikšmingumą.

Remiantis pateiktais duomenimis, nėra jokių preparato dozės iškrovimo *in vivo* vartojant jį pavalgius įrodymų. Taigi galima teigti, kad $C_{\max}$ ir AUC mažėjimo atžvilgiu maistas ir tiriamąjį, ir referencinį preparatus veikia panašiai.

¹ Rekomendacijos dėl biologinio įsisavinimo ir biologinio lygiavertiškumo tyrimo (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

² Modifikuoto atpalaidavimo vaistų farmakokinetikos ir klinikinio vertinimo gairės (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1).

- $C_{\max}$ kliniškinis reikšmingumas vartojant didanoziną

Pirma, didanozinas ląstelės viduje turi pavirsti savo aktyviu metabolitu ddATP (atsakingu už antivirusinę veiklą), kurio pusėjimo trukmė ląstelės viduje, palyginti su didanozino pusėjimo trukme plazmoje, yra gerokai ilgesnė (apie 43 val.). Pareiškėjas teigė, kad didanozino koncentracijų plazmoje skirtumai patys savaime nėra kliniškai reikšmingi, nes negali nulemti trifosfato koncentracijų pokyčių ląstelės viduje. Pradiniai kliniškiniai tyrimai, kuriais įrodytas didanozino veiksmingumas gydant ŽIV infekciją, atlikti vartojant buferines tabletes^{3,4,5,6,7,8}. Farmakokinetikos duomenys rodo, kad koncentracija plazmoje ($C_{\max}$), gauta vartojant žarnyne tirpia plėvele dengtą kapsulinį didanozino preparatą, yra apie 40 % mažesnė, palyginti su buferinėmis tabletėmis tiekiamu preparatu. Šis poveikis siejamas su uždelsta žarnyne tirpia plėvele dengto preparato absorbcija – tai matyti iš laiko, per kurį pasiekama didžiausia koncentracija plazmoje ($T_{\max}$): vartojant žarnyne tirpia plėvele dengtą preparatą – per 2 val., buferinę tabletę – per 0,67 val. Tačiau abu preparatai yra lygiaverčiai pagal absorbcijos mastą (t. y. AUC). Todėl manoma, jog tai, kad abu preparatai vartojami pagal tas pačias indikacijas ir panašiomis dozėmis, reiškia, kad AUC yra svarbesnis didanozino veiksmingumui užtikrinti taikant antivirusinį gydymą, o $C_{\max}$ pokyčiai neturėtų turėti įtakos preparato antivirusiniam veiksmingumui.

Pareiškėjas pateikė literatūros nuorodų, iš kurių matyti, kad AUC yra didanozino veikimui svarbiausias parametras^{9,10,11,12,13}. Nepaisant to, ar didanozinas vartojamas su maistu ar be jo, virusinis atsakas priklauso nuo bendro vaisto poveikio. Dabartinėje paraiškoje nurodytas AUC nevalgius ir pavalgius atitiko 80–125 % priimtino kriterijus.

³ B. D. Damle ir kiti. Pharmacokinetics and gamma scintigraphy evaluation of two enteric coated formulations of didanosine in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2002a; 54: 255-61.

⁴ B. D. Damle ir kiti. 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 M. Beltangady ir kiti. 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 G. L. Drusano ir kiti. Relationship between dideoxyinosine exposure, CD4 counts and p24 antigen levels in HIV infection. Ann Intern Med 1992; 116:562-566.

⁷ C. M. Perry, J. A. Balfour. Didanosine: An Update on its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy in the Management of HIV Disease. Drugs. 1996; 52: 929-962.

⁸ S. Schrader ir kiti. 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 C. La Porte ir kiti. 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 J. C. Lopez ir kiti. 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 B. Hernandez-Novoa ir kiti. Effect of food on the antiviral activity of didanosine enteric-coated capsules: A pilot comparative study. HIV Medicine. 2008; 9: 187-191.

¹² J. Berenguer ir kiti. 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 R. C. Stevens ir kiti. Effect of food and pharmacokinetic variability on didanosine systemic exposure in HIV-infected children. AIDS Res Hum Retroviruses. 2000; 16: 415-421.

Pagrindas priimti teigiamą nuomonę

Kadangi

- komitetas apsvarstė pranešimą apie Jungtinės Karalystės inicijuotą kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį. Nyderlandai ir Prancūzija laikėsi nuomonės, kad, suteikus šių preparatų rinkodaros leidimą, gali kilti rimtas pavojus visuomenės sveikatai;
- komitetas peržiūrėjo visus didanozino ir susijusių pavadinimų vaistų bei referencinio preparato biologiniam lygiavertiškumui įrodyti pareiškėjo pateiktus duomenis;
- komitetas laikosi nuomonės, kad įrodytas šių preparatų biologinis lygiavertiškumas nevalgius, o būtent taip ir rekomenduojama vartoti didanoziną;
- komitetas atkreipė dėmesį, kad tyrime, per kurį preparatai vartoti pavalgis, abu preparatai buvo veikiami maisto ir dėl to sumažėjo jų koncentracija plazmoje. Biologinio lygiavertiškumo tyrimais patvirtinta, kad, vartojant didanoziną ir susijusių pavadinimų vaistus, dozės išskrovimas nepasireiškė. Absorbcijos masto (t. y. AUC) rezultatai buvo patenkinami. Komitetas pripažino, kad įprastinis biologinio lygiavertiškumo pagal didžiausią koncentraciją ($C_{\max}$) plazmoje kriterijus nebuvo įvykdytas – $C_{\max}$ pateko už 80–125 % priimtimumo ribų. Tačiau pastebėtas maisto poveikis yra mažesnis, todėl komitetas mano, kad, atsižvelgiant į preparato veikimo mechanizmą ir visų pirma į tai, kad didanoziną ir susijusių pavadinimų vaistus reikia vartoti tuščiu skrandžiu, $C_{\max}$ pokyčiai nėra kliniškai reikšmingi.

CHMP rekomendavo didanozino ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą), kurių preparato charakteristikų santrauka, ženklavimas ir pakuotės lapelis paliekami tokie patys, kaip jų galutiniai variantai, parengti atlikus koordinavimo grupės procedūrą, kaip nurodyta III priede, rinkodaros leidimus.