

II pielikums

Zinātniskie secinājumi un pozitīva atzinuma pamatojums, ko iesniegusi Eiropas Zāļu aģentūra

Zinātniskie secinājumi

Didanozīna un sinonīmisko nosaukumu zāļu zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums (skatīt I pielikumu)

Pamatinformācija

Didanozīns (2', 3'-didezoksiinozīns) ir cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) *in vitro* replikācijas inhibitors cilvēka šūnu kultūrās un šūnu līnijās. Pēc nokļūšanas šūnā didanozīns tiek enzīmātiski pārveidots par didezoksiadenozīna trifosfātu (ddATF), tā aktīvo metabolītu. Vīrusu nukleīnskābju replikācijas laikā šī 2', 3'-didezoksinukleozīda inkorporācija novērš ķēdes pagarināšanos un līdz ar to arī vīrusu replikāciju. Turklāt ddATF nomāc HIV reverso transkriptāzi, konkurējot ar dezoksiadenozīna trifosfātu (ddATF) par saistīšanos pie enzīma aktīvās daļas, novēršot provīrusu DNS sintēzi.

Didanozīns un sinonīmisko nosaukumu zāles ir indicētas lietošanai kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ar HIV-1 inficētu pacientu ārstēšanai.

Atsauces zāles Eiropas Savienībā ir *Videx EC* (200, 250 un 400 mg) cietās kapsulas, kas pirmo reizi reģistrētas Apvienotajā Karalistē (AK) 2000. gada 19. septembrī.

Didanozīna un sinonīmisko nosaukumu zāļu pieteikumu visās iesaistītajās dalībvalstīs izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 10. pantu 3. punktu.

Decentralizētās procedūras laikā Francija un Nīderlande izteica viedokli, ka bioekvivalence, lietojot zāles pēc ēšanas, nav pierādīta, jo C_{max} bija ārpus 80–125 % pieņemamības robežām¹. Turklāt iebilstošās dalībvalstis uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzēja sniegtie argumenti pietiekami nenovērš sekas, ko rada pēc ēšanas lietota didanozīna farmakokinētikas atšķirības, kas novērotas starp pārbaudāmām un atsauces zālēm.

Decentralizēto procedūru slēdza 210. dienā. Lielākā daļa iesaistīto dalībvalstu piekrita atsauces dalībvalsts novērtējuma ziņojumā iekļautajiem secinājumiem, izņemot Franciju un Nīderlandi, kas izteica bažas par iespējamu nopietnu sabiedrības veselības apdraudējumu. Līdz ar to Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupā (*CMD(h)*) uzsāka pārskatīšanu. Būtiskās Francijas un Nīderlandes izteiktās bažas *CMD(h)* pārskatīšanas laikā nebija iespējams atrisināt, tādēļ šo jautājumu nosūtīja izskatīšanai Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*).

Novērtējums

Lai pierādītu didanozīna un sinonīmisko nosaukumu zāļu drošumu un efektivitāti kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, ārstējot ar HIV-1 inficētus pacientus, pieteikuma dokumentācija bija pamatota ar diviem vienreizējas devas bioekvivalences pētījumiem, no kuriem viens bija veikts tukšā dūšā, bet otrs – pēc ēšanas. Abi pētījumi bija atklāti, nejaušināti, divu terapiju, divu sekvenču, divu periodu vienreizējas devas krusteniski pētījumi. Didanozīnu un sinonīmisko nosaukumu zāles (400 mg zarnās šķīstošās kapsulas) 60 veseliem pieaugušajiem tukšā dūšā salīdzināja ar atsauces zālēm *Videx EC* (400 mg zarnās šķīstošām kapsulām). Pētījumu par zāļu lietošanu pēc ēšanas veica pagarinātā periodā.

Bioekvivalences pētījumu rezultāti

Primārie farmakokinētikas parametri (C_{max} un AUC) tukšā dūšā veiktajā pētījumā bija apmierinoši, 90 % ticamības intervāls (TI) atbilda standarta kritērijiem 80,00–125,00 %.

Pēc ēšanas veiktā pētījuma rezultāti no uzsūkšanās apjoma viedokļa (t. i., AUC) bija apmierinoši, 90 % TI atbilda standarta diapazonam 80,00 –125,00 %. Taču C_{max} 90% TI bija 100,36 – 132,76%. Tiek atzīts, ka šie rezultāti neatbilst standarta diapazonam 80–125 %, taču tie atbilst plašākajam pieņemamības kritērijam 70–143 %, ko var izmantot ļoti mainīgām zālēm. Jāņem vērā, ka bioekvivalenci tukšā dūšā uzskata par nozīmīgāko, jo šīs zāles ir paredzēts lietot tukšā dūšā.

- Ieteikumi par didanozīna dozēšanu

Didanozīnu paredzēts lietot tukšā dūšā, kā norādīts ierosinātajā zāļu aprakstā: “*Didanozīna uzsūkšanās uztura klātbūtnē samazinās, tādēļ didanozīna zarnās šķīstošās kapsulas jālieto tukšā dūšā (vismaz divas stundas pirms vai divas stundas pēc maltītes).*” Ar didanozīna zāļu formām veiktie farmakokinētikas pētījumi liecina, ka zāļu lietošana kopā ar uzturu vai tūlīt pēc uztura samazina zāļu pieejamību *in vivo*. Tā kā šīs zāles ir jālieto vismaz divas stundas pirms vai pēc ēšanas, maz ticams, ka lietotās zāles *in vivo* tiks pakļautas apstākļiem, kādi raksturīgi tūlīt pēc ēšanas.

- Novērotā uztura ietekme pārbaudāmām un atsaucēs zālēm

Saskaņā ar spēkā esošajiem ieteikumiem par ilgstošas darbības zāļu formām ^{1,2} jāveic bioekvivalences pētījumi tukšā dūšā un pēc ēšanas. Galvenais mērķis, veicot bioekvivalences pētījumu pēc ēšanas, ir izslēgt ar uzturu saistītu ietekmi, piemēram, devas strauju izdalīšanos (īpaši zarnās šķīstošu zāļu formu gadījumā) vai nespēju nodrošināt aizsardzību pret skābes izraisītu sadalīšanos kuņģī.

Atsaucēs zāļu lietošana kopā ar treknu maltīti nozīmīgi mazina didanozīna AUC (19 %) un C_{max} (46 %). Šis novērojums atbilst pašreizējā pieteikumā iekļautajiem rezultātiem, kurā norādīts, ka, lietojot pārbaudāmās zāles pēc ēšanas, to AUC un C_{max} būtiski samazinās. Tādēļ, lietojot gan pārbaudāmās, gan atsaucēs zāles pēc ēšanas, didanozīna uzsūkšanās no tām mazinās, kas liecina, ka uztura ietekme uz abām zālēm attiecībā uz C_{max} un AUC samazināšanos ir līdzīga, bez pierādījumiem par devas strauju izdalīšanos. Vienīgā atšķirība ir samazinājuma apjoms, kas pārbaudāmām zālēm ir mazāks nekā atsaucēs zālēm.

Pieteikuma iesniedzējs norādīja, ka nozīmīgā pēc ēšanas novērotā pārbaudāmo zāļu C_{max} samazināšanās (90 % TI neatbilst standarta diapazonam) var būt saistīta ar izteiktām atšķirībām starp personām C_{max} ziņā, kas pēc ēšanas veiktā pētījumā bija 36%. Ņemot to vērā, paraugkopas lielums, kāds nepieciešams, lai atbilstu standarta bioekvivalences kritērijiem un iegūtu vismaz 80 % nozīmību, ir 232 pētāmās personas.

Iesniegtie dati nesniedz pierādījumus par *in vivo* devas strauju izdalīšanos no zāļu formas, lietojot to pēc ēšanas. Līdz ar to var uzskatīt, ka attiecībā uz C_{max} un AUC samazināšanos uzturs gan pārbaudāmās, gan atsaucēs zāles ietekmē līdzīgi.

- Didanozīna C_{max} klīniskā nozīme

Didanozīns vispirms intracelulāri jāpārveido par tā aktīvo metabolītu ddATF (kas nodrošina pretvīrusu iedarbību), kura intracelulārais pusperiods (aptuveni 43 stundas) ir nozīmīgi ilgāks nekā didanozīna plazmas pusperiods. Pieteikuma iesniedzējs apgalvoja, ka didanozīna koncentrācijas plazmā atšķirības kā tādas nav klīniski nozīmīgas, jo tās var neizraisīt intracelulārās trifosfāta koncentrācijas pārmaiņas. Sākotnējie klīniskie pētījumi, kuros pierādīta didanozīna efektivitāte HIV

¹ Piezīme pamatnostādņēm par biopieejamības un bioekvivalences izpēti (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

² Vadlīnija par ilgstošas darbības zāļu formu farmakokinētisko un klīnisko novērtēšanu (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1).

infekcijas ārstēšanā, bija veikti ar buferētām tabletēm^{3,4,5,6,7,8}. Farmakokinētikas dati liecina, ka koncentrācija plazmā (C_{max}), kas sasniegta pēc zarnās šķīstošo didanozīna kapsulu lietošanas, ir par aptuveni 40 % zemāka nekā pēc buferētu tablešu lietošanas. Tas ir saistīts ar zarnās šķīstošās zāļu formas uzsūkšanās ātruma palēnināšanos, ko atspoguļo T_{max} , kas ir aptuveni 2 stundas zarnās šķīstošajai zāļu formai, salīdzinot ar 0,67 stundām buferētām tabletēm. Taču abas zāļu formas ir ekvivalentas uzsūkšanās apjoma (t. i., AUC) ziņā. Tādēļ uzskata, ka fakts, ka abas zāļu formas ir lietotas vienām un tām pašām indikācijām un līdzīgās devās, liecina, ka AUC didanozīna pretvīrusu efektivitātes nodrošināšanai ir nozīmīgāks un ka C_{max} pārmaiņas neietekmē pretvīrusu iedarbības efektivitāti.

Pieteikuma iesniedzējs iesniedza zinātnisko publikāciju atsauces, kas liecināja, ka attiecībā uz didanozīna darbību AUC ir visnozīmīgākais parametrs^{9,10,11,12,13}. Neatkarīgi no tā, vai didanozīnu lieto kopā ar uzturu vai bez tā, virusoloģiskā atbildes reakcija ir atkarīga no kopējās zāļu iedarbības. Pašreizējā pieteikumā AUC gan tukšā dūšā, gan pēc ēšanas atbilda pieņemamības kritērijam 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

Pozitīvā atzinuma pamatojums

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā paziņojumu par Apvienotās Karalistes saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu ierosināto pārskatīšanu. Nīderlande un Francija uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības izsniegšana rada nopietnu risku sabiedrības veselībai;
- Komiteja pārskatīja visus datus, ko pieteikuma iesniedzējs bija iesniedzis, lai apliecinātu didanozīna un sinonīmisko nosaukumu zāļu bioekvivalenci atsauces zālēm;
- Komiteja uzskata, ka bioekvivalence tukšā dūšā ir pierādīta, un lietošana tukšā dūšā ir didanozīna ieteicamais lietošanas veids;
- Komiteja ņēma vērā, ka pēc ēšanas veiktajā pētījumā abas zāļu formas bija pakļautas uztura ietekmei, kas pazemināja koncentrāciju plazmā. Bioekvivalences pētījumi apstiprināja, ka, lietojot didanozīnu un sinonīmisko nosaukumu zāles, strauja devas izdalīšanās nenotika. Attiecībā uz uzsūkšanās apjomu (t. i., AUC), rezultāti bija apmierinoši. Komiteja atzina, ka tradicionālais bioekvivalences kritērijs maksimālai koncentrācijai plazmā (C_{max}) neatbilda 80 – 125% pieņemamības diapazonam. Tomēr novērotā uztura ietekme ir mazāka un, pamatojoties uz apsvērumiem, kas saistīti ar darbības mehānismu un jo īpaši uz faktu, ka didanozīns un sinonīmisko nosaukumu zāles ir jālieto tukšā dūšā, Komiteja uzskata, ka uztura ietekme nav klīniski nozīmīga;

CHMP ieteica izsniegt reģistrācijas apliecību; didanozīna un sinonīmisko nosaukumu zāļu (skatīt I pielikumu) zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija paliek tādi paši kā galīgās versijas, kas apstiprinātas Koordinācijas grupas procedūrā un iekļautas III pielikumā.