

Aneks II

***Wnioski naukowe i podstawy do wydania pozytywnej opinii
przedstawione przez Europejską Agencję Leków***

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej didanozyny i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I)

Podstawy

Didanozyna (2',3'-dideoksyinozyna) jest inhibitorem replikacji *in vitro* ludzkiego wirusa zespołu nabytego braku odporności (HIV) w hodowlach ludzkich komórek i linii komórkowych. Po przedostaniu się do komórki didanozyna jest enzymatycznie przekształcana w trifosforan dideoksyadenozyny (ddATP), jej aktywny metabolit. Włączenie 2',3'-dideoksynukleozydu do nici kwasu nukleinowego podczas replikacji uniemożliwia wydłużanie łańcucha polinukleotydowego, hamując w ten sposób replikację wirusa. Dodatkowo ddATP hamuje aktywność odwrotnej transkryptazy wirusa HIV poprzez konkutowanie z trifosforanem deoksyadenozyny (dATP) o miejsce przyłączenia do centrum aktywnego enzymu, uniemożliwiając w ten sposób syntezę prowirusowego DNA.

Didanozyna i produkty z nią związane pod różnymi nazwami są wskazane do stosowania w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1.

Produktem referencyjnym na terenie UE jest Videx EC (200 mg, 250 mg i 400 mg), kapsułki twarde, który po raz pierwszy dopuszczono do obrotu w Wielkiej Brytanii w dniu 19 września 2000 r.

Wniosek dotyczący didanozyny i nazw produktów związanych rozważono zgodnie z art. 10 ust.3 dyrektywy 2001/83/WE na terenie wszystkich zainteresowanych państw członkowskich.

W trakcie procedury zdecentralizowanej Francja i Holandia wyraziły opinię, że nie wykazano biorównoważności leku przyjmowanego podczas posiłku, ponieważ wartość C_{max} mieściła się poza dopuszczalnymi granicami wynoszącymi 80–125%¹. Dodatkowo przeciwne państwa członkowskie uznały, że argumenty przedstawione przez wnioskodawcę nie tłumaczyły w wystarczający sposób konsekwencji wystąpienia różnic między produktem badanym a referencyjnym w parametrach farmakokinetycznych didanozyny przyjmowanej podczas posiłku.

Procedurę zdecentralizowaną zakończono w 210. dniu, przy czym większość zainteresowanych państw członkowskich zgodziła się z wnioskami sprawozdania oceniającego przygotowanego przez referencyjne państwo członkowskie, z wyjątkiem Francji i Holandii, które zgłosiły potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego (PSRPH). W związku z tym wszczęto procedurę arbitrażową prowadzoną przez grupę koordynacyjną ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi (CMD(h)). W trakcie tej procedury nie udało się oddalić głównych zastrzeżeń Francji i Holandii, w związku z czym sprawę poddano arbitrażowi Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP).

Ocena

W celu wykazania bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności didanozyny i nazw produktów związanych w połączeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu pacjentów zakażonych wirusem HIV-1 dokumentację wniosku złożono w oparciu o wyniki dwóch badań biorównoważności leku podanego podczas posiłku oraz na czczo. Oba badania przeprowadzono z zastosowaniem metody próby otwartej, z randomizacją, w układzie dwóch terapii, dwóch sekwencji, dwóch okresów oraz z naprzemiennym użyciem pojedynczej dawki leku. Działanie

didanozyny i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami (w kapsułkach dojelitowych 400 mg) porównano z produktem referencyjnym Videx EC (w kapsułkach dojelitowych 400 mg), podając je na czczo w grupie 60 zdrowych osób dorosłych. Badanie z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku przeprowadzono w czasie wydłużonym.

Wyniki badań biorównoważności

W badaniu na czczo pierwszorzędowe parametry farmakokinetyczne (C_{max} i AUC) były zadowalające z 90% przedziałem ufności i mieściły się w standardowych kryteriach 80,00–125,00%.

Wyniki badania z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku były zadowalające pod względem stopnia wchłaniania (tj. AUC) z 90% przedziałem ufności i mieściły się w standardowym zakresie 80,00–125,00%. Jednak w przypadku wartości C_{max} 90% przedział ufności wynosił 100,36–132,76%. Uznano, że wyniki te nie mieściły się w standardowym zakresie 80–125%, ale spełniały szersze kryteria dopuszczalności (70–143%), które mogą być stosowane w przypadku leków o wysokiej zmienności. Warto zauważyć, że biorównoważność leku w badaniu na czczo uważana jest za najważniejszą z uwagi na fakt, iż lek ten ma być stosowany na pusty żołądek.

- Zalecenia dotyczące dawkowania didanozyny

Didanozyna jest przeznaczona do stosowania na czczo, zgodnie ze stwierdzeniem w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego (ChPL): „*Wchłanianie didanozyny jest mniejsze w obecności żywności, w związku z czym lek w postaci kapsułek dojelitowych należy stosować na czczo (przynajmniej 2 godziny przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku)*”. W badaniach farmakokinetycznych przeprowadzonych z użyciem produktów zawierających didanozynę wykazano, że podawanie produktu podczas posiłku lub bezpośrednio po posiłku powoduje obniżenie dostępności leku *in-vivo*. Ponieważ produkt ma być podawany przynajmniej 2 godziny przed posiłkiem lub po posiłku, mało prawdopodobne jest, aby przyswojony produkt podlegał warunkom *in-vivo* panującym w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku.

- Obserwowany wpływ żywności na produkt badany i referencyjny

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami dla produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu^{1,2} wymagane są badania biorównoważności na czczo i z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku. Głównym celem badania biorównoważności leku z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku jest wyeliminowanie wpływu związanego z żywnością, takiego jak przedwczesne i nadmierne uwalnianie leku (dotyczące głównie leków w postaci kapsułek dojelitowych) lub brak ochrony przed rozkładem przez kwasy żołądkowe.

Podawanie produktu referencyjnego podczas posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu istotnie zmniejsza wartości parametrów AUC (19%) i C_{max} (46%) didanozyny. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami zaprezentowanymi w niniejszym wniosku, gdzie wartości AUC i C_{max} badanego produktu zmniejszają się istotnie w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku. Dlatego w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku wchłanianie didanozyny zmniejsza się w przypadku zarówno badanego produktu, jak i produktu referencyjnego. Wskazuje to na podobny wpływ żywności na oba te produkty, dotyczący zmniejszenia wartości C_{max} i brak przedwczesnego oraz nadmiernego uwalniania leku. Jedyną różnicą jest stopień tego zmniejszenia, który jest mniejszy w przypadku badanego produktu w porównaniu do produktu referencyjnego.

¹ Wytyczne dotyczące badania biodostępności i biorównoważności (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Wytyczne dotyczące farmakokinetyki i oceny klinicznej produktów o zmodyfikowanym uwalnianiu (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

Wnioskodawca uważa, że istotne zmniejszenie wartości $C_{\max}$ obserwowane w przypadku badanego produktu w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku (90% przedział ufności poza standardowym zakresem) może wynikać z wysokiej zmienności wewnątrzosobniczej w odniesieniu do wartości $C_{\max}$, która w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku wynosiła 36%. Biorąc to pod uwagę, wielkość próby wymaganej do spełnienia standardowych kryteriów biorównoważności wynosiłaby 232 osoby badane, co pozwoliłoby na otrzymanie mocy na poziomie co najmniej 80%.

Zaprezentowane dane nie dowodzą wystąpienia przedwczesnego i nadmiernego uwalniania leku *in-vivo* w badaniu produktu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku. Biorąc pod uwagę zmniejszenie wartości $C_{\max}$ i AUC, można uznać, że wpływ żywności na produkt badany i referencyjny jest podobny.

- Istotność kliniczna parametru $C_{\max}$ podczas stosowania didanozyny

Didanozyna najpierw musi ulec wewnątrzkomórkowemu przekształceniu w aktywny metabolit — ddATP (odpowiedzialny za działanie przeciwwirusowe), którego okres półtrwania wewnątrzkomórkowego (około 43 godz.) jest znacznie dłuższy w porównaniu do okresu półtrwania didanozyny w osoczu. Wnioskodawca uważa, że różnice stężenia didanozyny w osoczu nie mają klinicznego znaczenia, ponieważ nie powodują zmian w wewnątrzkomórkowym stężeniu trifosforanów. Wstępne badania kliniczne wykazujące skuteczność didanozyny w leczeniu zakażenia wirusem HIV przeprowadzono z zastosowaniem zbuforowanych tabletek^{3,4,5,6,7,8}. Dane farmakokinetyczne ujawniły, że stężenie didanozyny w osoczu ($C_{\max}$) po zastosowaniu produktu w postaci kapsułek dojelitowych było o około 40% niższe w porównaniu do zastosowania produktu w postaci tabletek zbuforowanych. Przypisuje się to opóźnionemu wchłanianiu produktu w postaci kapsułki dojelitowej, co odzwierciedla wielkość parametru $T_{\max}$, który w przypadku kapsułki dojelitowej wynosi około 2 godziny, a w przypadku zbuforowanej tabletki — 0,67 godziny. Jednak obie postaci produktu wykazują jednakowy stopień wchłaniania (tj. AUC). Dlatego zastosowanie obu postaci produktu w tym samym wskazaniu i w podobnych dawkach sugeruje, że wartość AUC jest bardziej odpowiednim parametrem do badania skuteczności didanozyny w leczeniu przeciwwirusowym, a zmiany w wielkości $C_{\max}$ nie są w stanie obniżyć skuteczności leku.

Wnioskodawca dostarczył dane z literatury, które wykazały, że w przypadku didanozyny najważniejszym parametrem jest AUC^{9,10,11,12,13}. Niezależnie od tego, czy didanozyna jest przyjmowana podczas posiłku czy na czczo, odpowiedź wirusologiczna opiera się na całkowitym

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

narażeniu na lek. W aktualnie przedstawionym wniosku zarówno w badaniu na czczo, jak i w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku, parametr AUC mieści się w kryteriach dopuszczalności 80–125%.

Podstawy wydania pozytywnej opinii

Zważywszy, że

- Komitet rozpatrzył powiadomienie o procedurze arbitrażowej wszczętej przez Wielką Brytanię na podstawie art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE. Holandia i Francja uznały, że wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu stanowi potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Komitet dokonał przeglądu wszystkich danych przedłożonych przez wnioskodawcę w celu wykazania biorównoważności pomiędzy didanozyną i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami a produktem referencyjnym.
- Komitet jest zdania, że biorównoważność leku została wykazana w badaniu na czczo, który to stan jest zalecany w przypadku podawania didanozyny.
- Komitet zauważył, że w badaniu z jednoczesnym przyjmowaniem posiłku działanie obu produktów wynikało z wpływu posiłku, który powodował zmniejszenie stężenia leku w osoczu. Badania biorównoważności potwierdziły, że w przypadku didanozyny i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami nie wystąpiło przedwczesne ani nadmierne uwalnianie leku. Wyniki były zadowalające pod względem stopnia wchłaniania (tj. AUC). Komitet uznał, że standardowe kryterium biorównoważności dla maksymalnego stężenia leku w osoczu (C_{max}) nie mieściło się w dopuszczalnych granicach 80–125%. Jednak obserwowany wpływ żywności nie jest duży i Komitet jest zdania, że nie jest to istotne klinicznie po uwzględnieniu mechanizmu działania, zwłaszcza że didanozyna i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami mają być podawane na czczo.

CHMP zarekomendował przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, przy czym charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta pozostają takie, jak końcowe wersje opracowane zgodnie z procedurą grupy koordynacyjnej, co opisano w aneksie III dla didanozyny i produktów z nią związanych pod różnymi nazwami (patrz aneks I).