

Príloha II

***Vedecké závery a odôvodnenie pozitívneho stanoviska predložené
Európskou agentúrou pre lieky***

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia didanozínu a súvisiacich názvov (pozri prílohu I)

Základné informácie

Didanozín (2', 3'-dideoxyinozín) je inhibítor *in vitro* replikácie vírusu ľudskej imunodeficiencie (HIV) v kultivovaných ľudských bunkách a bunkových líniiach. Keď didanozín vstúpi do bunky, enzymaticky sa mení na aktívny metabolit dideoxyadenozín-trifosfát (ddATP). Pri replikácii vírusovej nukleovej kyseliny, začlenenie tohto 2', 3'-dideoxynukleozidu bráni predĺženiu reťazca, čo inhibuje replikáciu vírusu. Okrem toho ddATP inhibuje HIV-reverznú transkriptázu tak, že súťaží s deoxyadenozín-trifosfátom (dATP) o naviazanie na aktívne miesto enzýmu, čo bráni v syntéze provírusovej DNA.

Didanozín a súvisiace názvy je indikovaný v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi na liečbu pacientov infikovaných vírusom HIV-1.

Referenčným liekom v EÚ je Videx EC (200, 250 a 400 mg) tvrdé kapsuly, ktorý bol povolený najprv v Spojenom kráľovstve 19. septembra 2000.

Žiadosť pre didanozín a súvisiace názvy sa posudzovala podľa článku 10 ods. smernice 2001/83/ES vo všetkých zúčastnených členských štátoch.

Francúzsko a Holandsko vyslovili počas decentralizovaného postupu názor, že sa nepreukázala biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom, keďže hodnota $C_{\max}$ bola mimo 80 – 125 % hraníc prijateľnosti¹. Namietajúce členské štáty tiež usúdili, že argumenty, ktoré predložil žiadateľ, dostatočne neriešia dôsledky rozdielu pozorovaného vo farmakokinetike didanozínu v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom medzi testovaným liekom a referenčným liekom.

Decentralizovaný postup bol uzavretý na 210. deň, pričom väčšina zúčastnených členských štátov súhlasila so závermi hodnotiacej správy referenčného členského štátu okrem Francúzska a Holandska, ktoré mali výhrady v súvislosti s potenciálne závažným rizikom pre verejné zdravie (PSRPH). Preto bolo iniciované postúpenie veci koordinačnej skupine pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky (CMD(h)). Hlavná výhrada, ktorú vyslovilo Francúzsko a Holandsko, sa nemohla vyriešiť v rámci postúpenia veci koordinačnej skupine CMD(h) a záležitosť bola preto predložená Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP).

Hodnotenie

Na preukázanie bezpečnosti a účinnosti didanozínu a súvisiace názvy v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi pri liečbe pacientov infikovaných vírusom HIV-1 bola dokumentácia k žiadosti založená na dvoch štúdiách biologickej rovnocennosti, v ktorých sa podávala jedna dávka; v jednej štúdii sa skúmalo podávanie lieku nalačno a v druhej štúdii sa skúmalo podávanie lieku spolu s jedlom. V oboch štúdiách sa použil skrížený rozvrh otvorených, randomizovaných štúdií s dvomi typmi liečby, dvomi sekvenciami, dvomi obdobiami a jednou dávkou. Didanozín a súvisiace názvy (gastrorezistentné kapsuly 400 mg) sa porovnával s referenčným liekom Videx EC (gastrorezistentné kapsuly 400 mg) u 60 zdravých dospelých jedincov v podmienkach užívania lieku nalačno. Štúdia skúmajúca užívanie lieku spolu s jedlom sa uskutočnila počas predĺženej uzávierky.

Výsledky štúdií biologickej rovnocennosti

Primárne farmakokinetické parametre ($C_{\max}$ a AUC) boli uspokojivé v štúdií skúmajúcej užívanie lieku nalačno s 90 % intervalom spoľahlivosti (IS) spĺňajúcim štandardné kritériá 80,00 – 125,00 %.

V štúdií skúmajúcej užívanie lieku spolu s jedlom boli výsledky uspokojivé, pokiaľ ide o rozsah absorpcie (t. j. AUC), s 90 % IS v štandardnom rozsahu 80,00 – 125,00 %. 90 % IS pre $C_{\max}$ bol však 100,36 – 132,76 %. Uznáva sa, že tieto výsledky boli mimo štandardného rozsahu 80 – 125 %; tieto výsledky však boli v rámci širších kritérií prijateľnosti 70 – 143 %, ktoré sa môžu použiť pre veľmi variabilné lieky. Usudzuje sa však, že biologická rovnocennosť v podmienkach užívania lieku nalačno je najdôležitejšia, keďže tento liek sa má užívať nalačno.

- Odporúčania týkajúce sa dávkovania didanozínu

Didanozín sa má podávať nalačno, ako sa uvádza v navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku: „*Absorpcia didanozínu je v prítomnosti jedla znížená a didanozín, gastrorezistentné kapsuly, sa má preto podávať nalačno (najmenej 2 hodiny pred jedlom alebo 2 hodiny po jedle)*“. Farmakokinetické štúdie skúmajúce zmesi didanozínu odhalili, že podávanie lieku spolu s jedlom alebo ihneď po jedle vedie k zníženej dostupnosti lieku *in-vivo*. Keďže liek sa má podávať najmenej 2 hodiny pred jedlom alebo po jedle, je nepravdepodobné, že prijatý liek bude vystavený podmienkam *in-vivo*, hlavne pri užívaní lieku spolu s jedlom.

- Pozorovaný vplyv jedla na testovaný liek a referenčný liek

Podľa aktuálnych odporúčaní pre zmesi s modifikovaným uvoľňovaním^{1,2} sú potrebné štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku nalačno a spolu s liekom. Hlavným cieľom uskutočnenia štúdie biologickej rovnocennosti v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom je vylúčenie účinkov spojených s jedlom, ako je dávkový dumping (najmä pre gastrorezistentné zmesi) alebo neúspešná ochrana pred rozkladom v žalúdku prostredníctvom kyseliny.

Podávanie referenčného lieku spolu s jedlom s vysokým obsahom tuku významne znižuje hodnotu AUC (19 %) a $C_{\max}$ (46 %) didanozínu. Toto pozorovanie je v súlade s výsledkami predloženými v aktuálnej žiadosti, kde sa hodnota AUC a $C_{\max}$ testovaného lieku významne znížila v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom. V prípade testovaného aj referenčného lieku v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom sa preto absorpcia didanozínu znižuje, z čoho vyplýva, že u obidvoch liekov sa prejavil podobný účinok jedla, pokiaľ ide o zníženie hodnoty $C_{\max}$ a AUC bez dôkazu dávkového dumpingu. Jediným rozdielom je rozsah zníženia, ktorý je nižší pre testovaný liek v porovnaní s referenčným liekom.

Žiadateľ tvrdil, že významné zníženie pozorované v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom pre $C_{\max}$ testovaného lieku (90 % IS mimo štandardného rozsahu) môže byť spôsobené vysokou interindividuálnou variabilitou vzhľadom na hodnotu $C_{\max}$, ktorá bola 36 % v štúdií, ktorá sa uskutočnila v podmienkach užívania lieku spolu s jedlom. Vzhľadom na to, veľkosť vzorky, ktorá možno bude musieť splniť štandardné kritériá biologickej rovnocennosti, by bola taká veľká, ako keby 232 jedincov získalo silu najmenej 80 %.

Predložené údaje neposkytujú dôkaz o dávkovom dumpingu *in-vivo* pre zmes v podmienkach užívania spolu s jedlom. Testovaný liek aj referenčný liek sa preto môžu považovať za lieky, v prípade ktorých má jedlo podobný vplyv, pokiaľ ide o zníženie hodnoty $C_{\max}$ a AUC.

¹ Poznámka k Usmerneniu pre výskum biologickej dostupnosti a biologickej rovnocennosti (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98).

² Usmernenie pre farmakokinetické a klinické hodnotenie dávkovacích foriem s modifikovaným uvoľňovaním (EMA/CPMP/EWP/280/96/opr.1).

- Klinický význam hodnoty C_{max} pri použití didanozínu

Didanozín sa musí v bunke najprv premeniť na svoj aktívny metabolit ddATP (zodpovedný za antivírusový účinok), ktorý má výrazne dlhší vnútrobunkový polčas (asi 43 hodín) v porovnaní s plazmatickým polčasom didanozínu. Žiadateľ tvrdil, že rozdiely v plazmatických koncentráciách didanozínu nie sú klinicky významné, keďže nemôžu viesť k zmenám v koncentrácii trifosfátu v bunke. V prvých klinických skúšaníach preukazujúcich účinnosť didanozínu pri liečbe pacientov infikovaných vírusom HIV sa použili pufrované tablety^{3,4,5,6,7,8}. Z farmakokinetických údajov vyplýva, že plazmatická koncentrácia (C_{max}) dosiahnutá po podaní gastrorezistentnej kapsuly obsahujúcej didanozín je asi o 40 % nižšia ako po podaní pufrovanej tablety. To je zapríčinené oneskorením absorpcie gastrorezistentnej zmesi, čo sa premieta do hodnoty T_{max} , ktorá je asi 2 hodiny pre gastrorezistentnú zmes v porovnaní s 0,67 hodiny pre pufrovanú tabletu. Obidve zmesi sú však rovnocenné, pokiaľ ide o rozsah absorpcie (t. j. AUC). Skutočnosť, že obidve zmesi sa použili pre rovnaké indikácie a v podobných dávkach, zjavne naznačuje, že hodnota AUC je dôležitejšia na zabezpečenie účinnosti didanozínu pri antivírusovej liečbe a zmeny hodnoty C_{max} pravdepodobne nenarušia antivírusovú účinnosť.

Žiadateľ predložil odkazy na literatúru, ktoré preukázali, že v prípade účinku didanozínu je najdôležitejším parametrom hodnota AUC^{9,10,11,12,13}. Bez ohľadu na to, či sa didanozín užíva spolu s jedlom alebo bez jedla, virologická odpoveď je založená na celkovej expozícii lieku. V aktuálnej žiadosti bola hodnota AUC v podmienkach užívania lieku nalačno aj spolu s jedlom v rámci kritérií prijateľnosti 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.

Odôvodnenie pozitívneho stanoviska

Kedže

- výbor vzal do úvahy oznámenie o postúpení veci, ktoré iniciovalo Spojené kráľovstvo podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES. Holandsko a Francúzsko usúdili, že vydanie povolenia na uvedenie na trh predstavuje potenciálne závažné riziko pre verejné zdravie,
- výbor preskúmal všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ na podporu biologickej rovnocennosti medzi didanozínom a súvisiacich názvov a referenčným liekom,
- výbor dospel k názoru, že biologická rovnocennosť sa preukázala v podmienkach užívania lieku nalačno, čo je odporúčaný stav na podávanie didanozínu,
- výbor poznamenal, že v štúdií skúmajúcej podávanie lieku spolu s jedlom obidve zmesi podliehali vplyvu jedla, ktoré znižuje plazmatické koncentrácie. Štúdie biologickej rovnocennosti potvrdili, že dávkový dumping sa nevyskytuje pri užívaní didanozínu a súvisiace názvy. Výsledky boli uspokojivé, pokiaľ ide o rozsah absorpcie (t. j. AUC). Výbor uznal, že konvenčné kritérium biologickej rovnocennosti pre maximálnu plazmatickú koncentráciu (C_{max}) bolo mimo hraníc prijateľnosti 80 – 125 %. Pozorovaný vplyv jedla je však menší a na základe úvah o mechanizme účinku a najmä na základe toho, že didanozín a súvisiace názvy sa má podávať nalačno, výbor dospel k názoru, že tento vplyv nie je klinicky významný,

výbor CHMP odporučil vydať povolenia na uvedenie na trh, a súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie obalu a písomná informácia pre používateľa ostávajú rovnaké ako v konečných verziách dosiahnutých počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III pre didanozín súvisiace názvy (pozri prílohu I).