

Priloga II

***Znanstveni zaključki in podlaga za pozitivno mnenje, ki jih je predstavila
Evropska agencija za zdravila***

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja didanozina in povezanih imen (glejte Prilogo I)

Podlaga

Didanozin (2', 3'-dideoksinozin) je zaviralec *in vitro* replikacije virusa humane imunske pomanjkljivosti (HIV) v gojenih človeških celicah in celičnih linijah. Po vstopu v celico se didanozin encimsko pretvori v dideoksiadenozin-trifosfat (ddATP), ki je njegov aktivni presnovek. Med replikacijo virusne nukleinske kisline vgradnja tega 2', 3'-dideoksinukleozida prepreči podaljševanje verige in tako zavre replikacijo virusa. Poleg tega ddATP zavre reverzno transkriptazo HIV, ker z deoksiadenozin-trifosfatom (dATP) tekmuje za vezavo na aktivno mesto encima, in tako prepreči sintezo provirusne DNK.

Didanozin in povezana imena je indiciran v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili za zdravljenje bolnikov, okuženih z virusom HIV-1.

Referenčno zdravilo v EU je Videx EC (200, 250 in 400 mg) trde kapsule, ki je bilo prvič odobreno za uporabo 19. septembra 2000 v Združenem kraljestvu.

Vloga za zdravilo Didanosine in povezana imena je bila obravnavana v členu 10.3 Direktive 2001/83/ES v vseh zadevnih državah članicah.

Med decentraliziranim postopkom sta Francija in Nizozemska izrazili mnenje, da biološka enakovrednost ni bila dokazana pri zaužitju po obroku, saj je bila vrednost C_{max} zunaj meja sprejemljivosti 80–125 %¹. Poleg tega sta državni članici, ki sta izrazili pomisleke, menili, da argumenti, ki jih je predložil predlagatelj, niso zadostno obravnavali posledic razlik, ki so jih opazili pri farmakokinetiki didanozina pri zaužitju po obroku med testnim in referenčnim zdravilom.

Decentralizirani postopek se je končal na 210. dan, ko je večina zadevnih držav članic soglašala z zaključki poročila o oceni referenčne države članice z izjemo Francije in Nizozemske, ki sta izrazili zaskrbljenost zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje (PSRPH). Napotitveni postopek je bil zato sprožen pri usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMD(h)). Glavnega pomisleka, ki sta ga izpostavili Francija in Nizozemska, med napotitvenim postopkom skupine CMD(h) ni bilo mogoče razrešiti, zato je bila zadeva posredovana Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP).

Vrednotenje

Da bi dokazali varnost in učinkovitost zdravila Didanosine in povezanih imen v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili pri zdravljenju bolnikov, okuženih z virusom HIV-1, je dokumentacija vloge temeljila na dveh enoodmernih študijah biološke enakovrednosti, eno pri zaužitju na tešče in drugo pri zaužitju po obroku. Obe študiji sta bili izvedeni z odprto, randomizirano, enoodmerno navzkrižno zasnovo z dvema oblikama zdravljenja, dvema zaporedjema in dvema fazama. Zdravilo Didanosine in povezana imena (gastrorezistentne kapsule 400 mg) so primerjali z referenčnim zdravilom Videx EC (gastrorezistentne kapsule 400 mg) pri 60 zdravih odraslih pri zaužitju na tešče. Študija pri zaužitju po obroku je bila izvedena med podaljšanim obdobjem od napotitve na zdravljenje do prvega prejetega dokončnega zdravljenja.

Rezultati študij biološke enakovrednosti

V študiji pri zaužitju na tešče so bili primarni farmakokinetični parametri ($C_{\max}$ in AUC) zadovoljivi, z 90-odstotnim intervalom zaupanja znotraj standardnih meril 80,00–125,00 %.

V študiji pri zaužitju po obroku so bili rezultati glede obsega absorpcije (tj. AUC) zadovoljivi, z 90-odstotnim intervalom zaupanja znotraj standardnega razpona 80,00–125,00 %. Vendar je bil 90-odstotni interval zaupanja za $C_{\max}$ 100,36–132,76 %. Upoštevali so, da so bili ti rezultati zunaj standardnega razpona 80–125 %; vendar so bili znotraj širših meril sprejemljivosti 70–143 %, ki se lahko uporabijo za zelo variabilna zdravila. Upoštevati je treba še, da kot najpomembnejša šteje biološka enakovrednost pri zaužitju na tešče, saj je to zdravilo namenjeno zaužitju na prazen želodec.

- Priporočila za odmerjanje didanozina

Didanozin je namenjen zaužitju na prazen želodec, kot je navedeno v predlaganem povzetku glavnih značilnosti zdravila: „Ker se absorpcija didanozina v prisotnosti hrane zmanjša, je treba gastrorezistentne kapsule zdravila Didanosine zaužiti na prazen želodec (vsaj 2 uri pred obrokom oz. 2 uri po njem)“. V farmakokinetičnih študijah formulacij zdravila Didanosine so ugotovili, da zaužitje zdravila s hrano ali takoj po obroku zmanjša *in-vivo* razpoložljivost zdravila. Ker je treba zdravilo vzeti vsaj 2 uri pred obrokom oz. 2 uri po njem, je malo verjetno, da bo zaužito zdravilo izpostavljeno pogojem *in-vivo*, ki prevladujejo pri zaužitju po obroku.

- Opažen vpliv hrane na testno in referenčno zdravilo

V skladu s trenutnimi priporočili za formulacije s prirejenim sproščanjem^{1,2} je treba predložiti študije biološke enakovrednosti pri zaužitju na tešče in po obroku. Glavni namen izvajanja študije biološke enakovrednosti pri zaužitju po obroku je izločiti vplive, povezane s hrano, kot so sprostitev celotnega odmerka naenkrat (zlasti za gastrorezistentne formulacije) ali odpoved zaščite pred s kislino povzročeno degradacijo v želodcu.

Zaužitje referenčnega zdravila z zelo mastnim obrokom močno zmanjša vrednosti AUC (19 %) in $C_{\max}$ (46 %) didanozina. Ta ugotovitev je v skladu z rezultati, predstavljenimi v trenutni vlogi, kjer se vrednosti AUC in $C_{\max}$ testnega zdravila močno zmanjšata pri zaužitju po obroku. Absorpcija didanozina se zato pri testnem in tudi pri referenčnem zdravilu pri zaužitju po obroku zmanjša, kar označuje, da je vpliv hrane pri obeh zdravilih podoben kar zadeva zmanjšanje vrednosti $C_{\max}$ in AUC brez dokaza o sprostitvi celotnega odmerka naenkrat. Edina razlika je obseg zmanjšanja, ki je manjši pri testnem kot pri referenčnem zdravilu.

Predlagatelj je trdil, da je pomembno zmanjšanje vrednosti $C_{\max}$, ki so ga opazili pri zaužitju po obroku za testno zdravilo (90-odstotni interval zaupanja zunaj standardnega razpona), mogoče pripisati visoki interindividualni variabilnosti glede $C_{\max}$, ki je bila v študiji, izvedeni pri zaužitju po obroku, 36 %. Glede na navedeno bi morala biti velikost vzorca, potrebna za izpolnjevanje standardnih meril biološke enakovrednosti, kar 232 preiskovancev, da bi dobili moč vsaj 80 %.

Predstavljeni podatki ne dokazujejo *in-vivo* sprostitev celotnega odmerka naenkrat iz formulacij pri zaužitju po obroku. Zato je mogoče za testno in tudi za referenčno zdravilo zaključiti, da obstaja pri obeh podoben vpliv hrane kar zadeva zmanjšanje vrednosti $C_{\max}$ in AUC.

- Klinični pomen vrednosti $C_{\max}$ za zdravilo Didanosine

¹ Navodila o raziskovanju biološke razpoložljivosti in biološke enakovrednosti (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Navodila o farmakokinetičnem in kliničnem vrednotenju formulacij odmerkov s prirejenim sproščanjem (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

Didanozin se mora najprej pretvoriti znotrajcelično v aktivni presnovek ddATP (odgovoren za protivirusno aktivnost), ki ima veliko daljši znotrajcelični razpolovni čas (približno 43 ur) od razpolovnega časa didanozina v plazmi. Predlagatelj je trdil, da razlike v koncentracijah didanozina v plazmi kot take niso klinično pomembne, saj ne povzročijo nujno sprememb znotrajceličnih koncentracij trifosfata. V začetnih kliničnih preskušanjih za dokaz učinkovitosti didanozina pri zdravljenju bolnikov, okuženih z virusom HIV, so uporabljali pufrane tablete^{3,4,5,6,7,8}. Farmakokinetični podatki kažejo, da so koncentracije v plazmi ($C_{\max}$), pridobljene iz didanozina v obliki enterično obložene kapsule, približno 40 % nižje v primerjavi z didanozinom v obliki pufrane tablete. To je posledica zakasnitve stopnje absorpcije enterično obložene formulacije, kar odraža $T_{\max}$, ki znaša približno 2 uri za enterično obloženo formulacijo v primerjavi z 0,67 ure za pufrano tableto. Vendar pa sta obe formulaciji enakovredni kar zadeva obseg absorpcije (tj. AUC). Zato velja, da dejstvo, da sta bili obe formulaciji uporabljeni za enake indikacije in pri podobnih odmerkih, nakazuje, da je vrednost AUC pomembnejša za zagotovitev učinkovitosti didanozina pri protivirusni terapiji, in da spremembe vrednosti $C_{\max}$ najverjetneje ne bodo poslabšale protivirusne učinkovitosti.

Predlagatelj je predložil reference iz literature, ki so pokazale, da je za delovanje zdravila Didanosine najpomembnejši parameter vrednost AUC^{9,10,11,12,13}. Ne glede na to, ali se zdravilo Didanosine zaužije s hrano ali brez, virološki odziv temelji na skupni izpostavljenosti zdravilu. V trenutni vlogi je bila vrednost AUC pri zaužitju na tešče in tudi pri zaužitju po obroku znotraj meril sprejemljivosti 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

Podlaga za pozitivno mnenje

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je upošteval obvestilo o napotitvenem postopku, ki ga je sprožilo Združeno kraljestvo skladno s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES. Nizozemska in Francija sta menili, da odobritev dovoljenja za promet z zdravilom predstavlja morebitno resno tveganje za javno zdravje;
- Odbor je pregledal vse podatke, ki jih je predlagatelj predložil v podporo biološki enakovrednosti med zdravilom Didanosine in povezanimi imeni ter referenčnim zdravilom;
- Odbor meni, da je bila biološka enakovrednost dokazana pri zaužitju na tešče, kar se tudi priporoča za zaužite didanozina;
- Odbor je zabeležil, da se je v študiji pri zaužitju po obroku pri obeh formulacijah pojavilo zmanjšanje koncentracij v plazmi zaradi hrane. Študije biološke enakovrednosti so potrdile, da pri zdravilu Didanosine in povezanih imenih ni prišlo do sprostitve celotnega odmerka naenkrat. Kar zadeva obseg absorpcije (tj. vrednost AUC) so bili rezultati zadovoljivi. Odbor je upošteval, da je bilo konvencionalno merilo biološke enakovrednosti za največjo koncentracijo v plazmi (C_{max}) zunaj meja sprejemljivosti 80–125 %. Vendar pa je zabeležen vpliv hrane nižji in Odbor meni, da to ni klinično pomembno na podlagi premislekov v zvezi z mehanizmom delovanja, zlasti ker je zdravilo Didanosine in povezana imena namenjeno zaužitju na prazen želodec;

je odbor CHMP priporočil odobritev dovoljenja za promet z zdravilom, katerega povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo ostanejo enaki kot končne različice, pripravljene med postopkom usklajevalne skupine, kot je navedeno v Prilogi III za zdravilo Didanosine in povezana imena (glejte Prilogo I).