

Bilaga II

EMA:s vetenskapliga slutsatser och skäl till det positiva yttrandet

Vetenskapliga slutsatser

Övergripande slutsatser av den vetenskapliga utvärderingen av didanosin och associerade namn (se bilaga I)

Bakgrund

Didanosin (2', 3'-dideoxyinosin) är en hämmare av *in vitro*-replikationen av humant immunbristvirus (hiv) i odlade humanceller och cellinjer. Efter att didanosin kommit in i cellen omvandlas det enzymatiskt till dideoxyadenosin-trifosfat (ddATP), dess aktiva metabolit. Under den virala nukleinsyrareplikationen förhindras kedjeförlängning när denna 2', 3'-dideoxynukleosid införlivas, vilket hämmar virusreplikationen. Metaboliten ddATP hämmar dessutom hivomvänt transkriptas genom att konkurrera med deoxyadenosin-trifosfat (dATP) om att binda till enzymets aktiva plats, vilket förhindrar proviral DNA-syntes.

Didanosin och associerade namn är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av patienter infekterade med HIV-1.

Referensprodukten i EU är Videx EC (200, 250 och 400 mg) hårda kapslar, som först godkändes i Storbritannien (UK) den 19 september 2000.

Ansökan för Didanosin och associerade namn har beaktats enligt artikel 10.3 i direktiv 2001/83/EG i samtliga berörda medlemsstater.

Under det decentraliserade förfarandet framförde Frankrike och Nederländerna åsikten att bioekvivalens inte hade påvisats i icke-fastande tillstånd eftersom $C_{\max}$ låg utanför acceptansgränsen på 80–125 procent¹. Dessutom fann de invändande medlemsstaterna att sökanden i sin argumentation inte tillräckligt tagit upp följderna av den observerade skillnaden i didanosins farmakokinetik i icke-fastande tillstånd mellan test- och referensprodukten.

Det decentraliserade förfarandet avslutades dag 210, då de flesta berörda medlemsstater accepterade slutsatserna i referensmedlemsstatens bedömningsrapport, förutom Frankrike och Nederländerna som varnade för en potentiell allvarlig folkhälsorisk. Därmed inleddes en hänskjutning vid samordningsgruppen för förfarandet för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel (CMD(h)). De främsta farhågorna som uttrycktes av Frankrike och Nederländerna kunde inte lösas under hänskjutningsförfarandet i CMD(h) och frågan hänsköts därför till Kommittén för humanläkemedel (CHMP).

Utvärdering

För att påvisa säkerheten och effekten av didanosin och associerade namn i kombination med andra antiretrovirala läkemedel vid behandling av patienter infekterade med HIV-1 baserades ansökningshandlingarna på två bioekvivalensstudier med enkeldos, en i fastande tillstånd och en i icke-fastande tillstånd. Båda studierna utfördes som öppna, randomiserade enkeldosstudier i cross-over-utformning, med två behandlingar, två sekvenser, två perioder. Didanosin och associerade namn (magsaftresistenta kapslar 400 mg) jämfördes med referensprodukten Videx EC (magsaftresistenta kapslar 400 mg) hos 60 friska vuxna i fastande tillstånd. Den icke-fastande studien utfördes under en förlängning.

Resultat av bioekvivalensstudierna

De primära farmakokinetiska parametrarna ($C_{\max}$ och AUC) var tillräckliga i den fastande studien där det 90-procentiga konfidensintervallet (CI) hamnade inom standardkriterierna på 80,00 – 125,00 procent.

I den icke-fastande studien var resultaten tillräckliga vad gäller absorptionsgrad (dvs. AUC) med 90-procentigt CI inom standardintervallet 80,00 – 125,00 procent. Det 90-procentiga CI för $C_{\max}$ var dock 100,36 – 132,76 procent. Även om dessa resultat låg utanför standardintervallet på 80 – 125 procent, låg de inom de vidare acceptanskriterierna på 70 – 143 procent som kan användas för läkemedel med stora variationer. Av betydelse är att bioekvivalensen i fastande tillstånd betraktas som viktigast eftersom detta läkemedel är avsett att tas på fastande mage.

- Doseringsrekommendationer för didanosin

Didanosin är avsett att administreras på fastande mage såsom framgår i den föreslagna produktresumén: *"Då absorptionen av Didanosin minskar i närvaro av mat bör magsaftresistenta kapslar av Didanosin administreras på fastande mage (minst 2 timmar före eller 2 timmar efter måltid)"*. Farmakokinetiska studier på Didanosin-beredningar visar att administrering av läkemedlet med mat eller direkt efter mat leder till att läkemedlet får sänkt tillgänglighet *in-vivo*. Eftersom läkemedlet ska ges minst 2 timmar före eller efter intag av mat är det inte troligt att det kommer att utsättas för de förhållanden *in-vivo* som råder i icke-fastande tillstånd.

- Observerad mateffekt för test- och referensprodukter

Enligt de aktuella rekommendationerna för beredningsformer med modifierad frisättning^{1,2} krävs det bioekvivalensstudier i fastande och icke-fastande tillstånd. Det främsta syftet med att utföra en icke-fastande bioekvivalensstudie är att utesluta matrelaterade effekter, såsom dosdumpning (särskilt för magsaftresistenta beredningar) eller ett misslyckat skydd mot syramedierad nedbrytning i magen.

När referensprodukten gavs med en fettrik måltid föll AUC (19 procent) och $C_{\max}$ (46 procent) signifikant för didanosin. Denna iakttagelse överensstämmer med resultaten som lades fram i den aktuella ansökan, med en signifikant sänkning av testprodukten AUC och $C_{\max}$ i icke-fastande tillstånd. Absorptionen av didanosin minskar därför för både test- och referensprodukten i icke-fastande tillstånd, vilket innebär att de två läkemedlen har liknande mateffekt vad gäller sänkning av $C_{\max}$ och AUC utan tecken på dosdumpning. Den enda skillnaden är minskningens storlek, som är mindre för test- än för referensprodukten.

Sökanden menade att den signifikanta sänkningen av $C_{\max}$ som sågs i icke-fastande tillstånd för testprodukten (90 procent CI utanför standardintervallet) kan förklaras med en hög interindividuell variation för $C_{\max}$ som var 36 procent i den icke-fastande studien. Med detta i åtanke skulle den provstorlek som skulle krävas för att uppfylla standardkriterierna för bioekvivalens vara så stor som 232 patienter för att uppnå minst 80 procent.

De framlagda uppgifterna visar inga tecken på *in-vivo*-dosdumpning från beredningen i icke-fastande tillstånd. Därför kan både test- och referensprodukten anses ha liknande mateffekt vad gäller sänkning av $C_{\max}$ och AUC.

- Klinisk signifikans av $C_{\max}$ med didanosin

¹ Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

Didanosin måste först omvandlas intracellulärt till sin aktiva metabolit ddATP (som svarar för den antivirala aktiviteten) som har en betydligt längre intracellulär halveringstid (omkring 43 timmar) än halveringstiden för didanosin i plasma. Sökanden menade att skillnader i didanosins plasmakoncentrationer i sig inte har klinisk relevans eftersom de inte behöver leda till förändringar av de intracellulära trifosfatkoncentrationerna. De inledande kliniska prövningarna där didanosins effektivitet påvisades vid behandling av hivinfektion utfördes med buffrade tabletter^{3,4,5,6,7,8}. Enligt de farmakokinetiska uppgifterna är erhållna plasmakoncentrationen (C_{max}) av didanosin från magsaftresistent kapselberedning omkring 40 procent lägre än den buffrade tablettberedningen. Detta förklaras med en försenad absorption av magsaftresistent beredning, som återspeglas i T_{max} som är omkring 2 timmar för den magsaftresistenta beredningen jämfört med 0,67 timmar för den buffrade tablett. Båda beredningarna är dock likvärdiga vad gäller absorptionsgrad (dvs. AUC). Därför anser man att det förhållandet att båda beredningarna har använts för samma indikationer och med liknande doser tyder på att AUC är mer relevant för att säkerställa didanosins effektivitet i antiviral terapi och att det är liten risk för att förändringarna av C_{max} har en negativ påverkan på antiviral effektivitet.

Sökanden tillhandahåller litteraturhänvisningar som visade att AUC är den viktigaste parametern för didanosins verkan^{9,10,11,12,13}. Oavsett om Didanosin tas med eller utan mat är det virologiska svaret baserat på total läkemedelsexponering. I den aktuella ansökan låg AUC i både fastande och icke-fastande tillstånd inom acceptanskriterierna på 80–125 procent.

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 (FOODIE 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

Skäl till positivt yttrande

Skälen är följande:

- Kommittén har övervägt anmälan om hänskjutande som inleddes av Storbritannien enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG. Nederländerna och Frankrike framförde att beviljandet av godkännande för försäljning utgör en potentiellt allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén analyserade samtliga data som inlämnats av den sökande som stöd för bioekvivalens mellan Didanosin och associerade namn och referensprodukten.
- Kommittén anser att bioekvivalens har visats i fastande tillstånd vilket är det rekommenderade tillståndet för administrering av didanosin.
- Kommittén konstaterade att båda formuleringarna i den icke-fastande studien utsattes för en mateffekt som minskade plasmakoncentrationerna. Bioekvivalensstudierna bekräftade att det inte skedde någon dosdumpning med Didanosin och associerade namn. Resultaten var tillräckliga vad gäller absorptionsgrad (dvs. AUC). Kommittén erkände att det vanliga bioekvivalenskriteriet för maximal plasmakoncentration (C_{max}) låg utanför acceptansgränsen på 80-125 procent. Emellertid är den iakttagna effekten av mat mindre och kommittén menar att denna inte är kliniskt relevant utifrån överväganden relaterade till verkningsmekanismen och särskilt till att Didanosin och associerade namn ska administreras på fastande mage.

CHMP har därför rekommenderat att godkännandena för försäljning ska beviljas för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln kvarstår i enlighet med de slutgiltiga versioner som uppnåddes vid samordningsgruppens förfarande som anges i bilaga III för Didanosin och associerade namn (se bilaga I).