

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos del dictamen favorable presentados por la Agencia Europea de Medicamentos

Conclusiones científicas

Resumen general de la evaluación científica de Didanosina y denominaciones asociadas (ver Anexo I)

Antecedentes

La didanosina (2', 3'-dideoxiinosina) es un inhibidor de la replicación in vitro del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en células humanas y líneas celulares cultivadas. Cuando la didanosina penetra en la célula, se convierte por acción enzimática en dideoxiadenosina-trifosfato (ddATP), su metabolito activo. En la replicación de los ácidos nucleicos víricos, la incorporación de este 2', 3'-dideoxinucleósido evita la extensión de la cadena y de este modo inhibe la replicación del virus. Además, la ddATP inhibe la transcriptasa inversa del VIH al competir con la desoxiadenosina-trifosfato (dATP) por la unión a la zona activa de la enzima, evitando la síntesis de DNA provírico.

Didanosina y denominaciones asociadas está indicada, combinada con otros fármacos antirretrovirales, para el tratamiento de los pacientes infectados por VIH-1.

El producto de referencia en la UE es Videx EC (200, 250 y 400 mg) cápsulas duras, autorizado por primera vez en el Reino Unido (RU) el 19 de septiembre de 2000.

La solicitud para Didanosina y denominaciones asociadas se consideró con arreglo al artículo 10.3 de la Directiva 2001/83/CE en todos los Estados miembros interesados (EMI).

Durante el procedimiento descentralizado, Francia y los Países Bajos expresaron la opinión de que no se había demostrado bioequivalencia en presencia de alimentos, ya que la C_{max} estaba fuera de los límites de aceptabilidad del 80-125 %¹. Además, los Estados miembros objetores consideraron que la argumentación del solicitante no justificaba suficientemente las consecuencias de la diferencia observada en la farmacocinética de didanosina ingerida con alimentos entre el producto de prueba y el de referencia.

El procedimiento descentralizado se cerró el día 210, estando la mayoría de los EMI de acuerdo con las conclusiones del informe de evaluación del Estado miembro de referencia (EMR), a excepción de Francia y los Países Bajos que objetaron un posible riesgo grave para la salud pública (PSRPH). Por tanto, se inició un procedimiento de arbitraje en el Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos (CMD(h)). No fue posible resolver la principal reserva planteada por Francia y los Países Bajos durante el procedimiento de arbitraje en el CMD(h) y, por tanto, el asunto se derivó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

Evaluación

Para demostrar la seguridad y la eficacia de Didanosina y denominaciones asociadas combinada con otros antirretrovirales en el tratamiento de los pacientes infectados por el VIH-1, el expediente de solicitud se basó en dos estudios de bioequivalencia con dosis única, uno en ayunas y otro en presencia de alimentos. Ambos estudios se realizaron usando un diseño cruzado, con dosis única, abierto, aleatorizado, con dos tratamientos, dos secuencias y dos periodos. Didanosina y denominaciones asociadas (cápsulas gastrorresistentes 400 mg) se comparó con el producto de referencia Videx EC (cápsulas gastrorresistentes 400 mg) en 60 adultos sanos en ayunas. El estudio en presencia de alimento se realizó durante una suspensión prolongada.

Resultados de los estudios de bioequivalencia

Los parámetros farmacocinéticos primarios ($C_{\max}$ y AUC) fueron satisfactorios en el estudio en ayunas con un intervalo de confianza (IC) del 90 % comprendido dentro de los criterios normalizados de 80,00 – 125,00 %.

En el estudio en presencia de alimento, los resultados fueron satisfactorios en términos de la magnitud de la absorción (es decir, el AUC) con un IC del 90 % dentro del intervalo normalizado de 80,00 – 125,00 %. Sin embargo, el IC del 90 % para la $C_{\max}$ fue de 100,36 – 132,76 %. Se reconoce que estos resultados quedan fuera del intervalo normalizado del 80 – 125 %; sin embargo, entraban dentro de los criterios de aceptación más laxos del 70 – 143 % que pueden utilizarse para los fármacos de alta variabilidad. Debe tenerse en cuenta que la bioequivalencia en ayunas se considera el parámetro más importante ya que este producto está destinado al uso con el estómago vacío.

- Recomendaciones para la administración de Didanosina

Didanosina está destinada a la administración con el estómago vacío como se indica en el Resumen de las Características del Producto (RCP): *“La absorción de Didanosina se reduce en presencia de alimentos y, por ello, las cápsulas gastroresistentes de Didanosina deben administrarse con el estómago vacío (al menos 2 horas antes o 2 horas después de las comidas)”*. Los estudios sobre farmacocinética realizados con las formulaciones de Didanosina revelan que la administración del producto con alimentos o inmediatamente después de los alimentos provoca una menor disponibilidad del fármaco in vivo. Dado que el producto debe administrarse al menos 2 horas antes o después de ingerir alimentos, es improbable que el producto ingerido esté expuesto a las condiciones in vivo, predominantes en presencia de alimentos.

- Efecto observado de los alimentos para el producto de prueba y el de referencia

Conforme a las recomendaciones actuales para las formulaciones de liberación modificada^{1,2}, es necesario realizar estudios de bioequivalencia en ayunas y en presencia de alimentos. El objetivo principal del estudio de bioequivalencia en presencia de alimentos es excluir los efectos relacionados con estos, como absorción rápida de la dosis (especialmente para las formulaciones gastroresistentes) o falta de protección frente a la degradación por el ácido del estómago.

La administración del producto de referencia con una comida rica en grasas reduce significativamente el AUC (19 %) y la $C_{\max}$ (46 %) de Didanosina. Esta observación concuerda con los resultados presentados en la solicitud actual, en la que el AUC y la $C_{\max}$ del producto de prueba disminuyen significativamente en presencia de alimento. Por ello, tanto con el producto de prueba como con el de referencia en presencia de alimento se disminuye la absorción de Didanosina, lo que indica que ambos productos poseen un efecto similar sobre los alimentos en términos de reducción de la $C_{\max}$ y el AUC sin signos de absorción rápida de la dosis. La única diferencia es la magnitud de la reducción, que es menor para el producto de prueba que para el de referencia.

El solicitante afirmó que la importante reducción observada en presencia de alimento para la $C_{\max}$ con el producto de prueba (IC del 90 % fuera del intervalo normalizado) puede atribuirse a la alta variabilidad entre personas con respecto a la $C_{\max}$, que era del 36 % en el estudio realizado en presencia de alimento. Considerando este extremo, el tamaño de la muestra que podría ser

1 Nota explicativa sobre la investigación de la biodisponibilidad y la bioequivalencia (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

2 Guía sobre la evaluación farmacocinética y clínica de las formas farmacéuticas de liberación modificada (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

necesario para cumplir los criterios de bioequivalencia normalizados sería de hasta 232 pacientes para conseguir una potencia de al menos el 80 %.

Los datos presentados no demuestran que exista una absorción rápida de la dosis in vivo de la formulación con alimento. Por ello, puede considerarse que tanto el producto de prueba como el de referencia se ven afectados de forma similar por el alimento en términos de reducción de la C_{max} y el AUC.

- Significación clínica de la C_{max} con Didanosina

Didanosina debe convertirse primero a nivel intracelular en su metabolito activo ddATP (responsable de la actividad antiviral) que presenta una semivida intracelular significativamente mayor (aproximadamente 43 horas) que la semivida en plasma de Didanosina. El solicitante afirmó que las diferencias en las concentraciones plasmáticas de Didanosina no son de relevancia clínica *per se*, ya que podrían no provocar cambios en la concentración del trifosfato intracelular. Los ensayos clínicos iniciales en los que se demostró la eficacia de Didanosina en el tratamiento de la infección por el VIH se realizaron usando comprimidos tamponados^{3,4,5,6,7,8}. Los datos farmacocinéticos revelan que la concentración en plasma (C_{max}) obtenida con la formulación de Didanosina en cápsulas con recubrimiento entérico es aproximadamente un 40 % menor que con la formulación en comprimidos tamponados. Esto se atribuye al retraso en la velocidad de absorción de la formulación que se refleja en el T_{max} , que es de aproximadamente 2 horas para la formulación con recubrimiento entérico frente a 0,67 horas para el comprimido tamponado. Sin embargo, ambas formulaciones son equivalentes en términos de la magnitud de la absorción (es decir, el AUC). Por tanto, se considera que el hecho de que ambas formulaciones se hayan usado para las mismas indicaciones y a dosis similares indica que el AUC es más importante para garantizar la eficacia de Didanosina en el tratamiento antiviral y que es improbable que los cambios en la C_{max} pongan en peligro la eficacia antiviral.

El solicitante presentó referencias bibliográficas que demostraban que el parámetro más importante para la acción de la didanosina es el AUC^{9,10,11,12,13}. Independientemente de si Didanosina se toma con o sin alimentos, la respuesta virológica se basa en la exposición total al fármaco. En la solicitud actual, el AUC, tanto en ayunas como con alimento, estaba dentro de los criterios de aceptación del 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 (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

Motivos del dictamen favorable

Considerando que

- El Comité consideró la notificación del procedimiento de arbitraje promovido por el Reino Unido con arreglo al Artículo 29(4) de la Directiva 2001/83/CE. Los Países Bajos y Francia consideraron que la concesión de la autorización de comercialización supone un posible riesgo grave para la salud pública.
- El Comité revisó todos los datos presentados por el solicitante en apoyo de la bioequivalencia entre Didanosina y denominaciones asociadas y el producto de referencia.
- El Comité considera que se ha demostrado la bioequivalencia en ayunas que es el estado de administración recomendado para la didanosina.
- El Comité observó que, en el estudio en presencia de alimentos, ambas formulaciones sufrían un efecto de reducción de las concentraciones en plasma debido al alimento. Los estudios de bioequivalencia confirmaron que no se produjo una absorción rápida de la dosis con Didanosina y denominaciones asociadas. Los resultados fueron satisfactorios en términos de la magnitud de la absorción (es decir AUC). El Comité reconoció que el criterio convencional de la bioequivalencia para la concentración plasmática máxima (C_{max}) estaba fuera de los límites de aceptabilidad del 80-125 %. Sin embargo, el efecto observado en presencia de alimentos es menor y el Comité considera que esto no es clínicamente relevante basándose en consideraciones relativas al mecanismo de acción y, en particular, porque Didanosina y denominaciones asociadas se debe administrar en ayunas.

El CHMP ha recomendado conceder las autorizaciones de comercialización cuyo resumen de las características del producto, el etiquetado y el prospecto siguen siendo las versiones últimas propuestas durante el procedimiento del Grupo de coordinación como se mencionan en el Anexo III para Didanosina y denominaciones asociadas (ver Anexo I).