

Annexe II

*Conclusions scientifiques et motifs de l'avis positif présenté par
l'Agence européenne des médicaments*

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de la didanosine et dénominations associées (voir Annexe I)

Contexte

La didanosine (2', 3'-didéoxynosine) est un inhibiteur de la réplication *in vitro* du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les cultures de cellules humaines et de leurs lignées. Après pénétration dans la cellule, la didanosine est convertie par action enzymatique en didéoxyadénosine triphosphate (ddATP), son métabolite actif. Lors de la réplication des acides nucléiques viraux, l'incorporation du 2', 3'-didéoxynucléoside empêche l'élongation de la chaîne et, de cette façon, inhibe la réplication virale. De plus, la ddATP inhibe la transcriptase inverse du VIH par compétition avec la déoxyadénosine-triphosphate (dATP) pour la fixation sur le site actif de l'enzyme, empêchant la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) proviral.

La didanosine et dénominations associées sont indiquées, en association avec d'autres médicaments antirétroviraux, dans le traitement des patients infectés par le VIH-1.

Le médicament de référence dans l'UE est le Videx EC (200, 250 et 400 mg) sous la forme de gélules, autorisé au Royaume-Uni (RU) le 19 septembre 2000.

La demande d'autorisation pour la didanosine et dénominations associées a été examinée conformément à l'article 10, paragraphe 3, de la directive 2001/83/CE dans tous les États membres concernés (EMC).

Durant la procédure décentralisée, la France et les Pays-Bas ont jugé que la bioéquivalence lorsque le médicament est pris au moment du repas n'avait pas été démontrée car la valeur de la C_{max} était hors des limites d'acceptabilité de 80-125%¹. De plus, les États membres s'y opposant ont estimé que les arguments avancés par le demandeur n'ont pas suffisamment abordé les conséquences des différences observées dans la pharmacocinétique de la didanosine administrée au moment du repas, entre le produit testé et le médicament de référence.

La procédure décentralisée a été close le 210^{ème} jour, la plupart des EMC ayant marqué leur accord avec les conclusions des États membres de référence (EMR) sur le rapport d'évaluation, à l'exception de la France et des Pays-Bas qui ont soulevé la question d'un risque potentiel grave pour la santé publique (PSRPH). Une procédure de saisine a ainsi été déclenchée au niveau du Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - médicaments à usage humain (CMDh). La préoccupation majeure soulevée par la France et les Pays-Bas n'a pas pu être résolue lors de la procédure de saisine et la question a été transmise au Comité des médicaments à usage humain (CHMP).

Évaluation

Afin de démontrer la sécurité et l'efficacité de la didanosine et dénominations associées, en association avec d'autres agents anti-rétroviraux pour le traitement de patients infectés par le VIH-1, le dossier de demande d'autorisation se fondait sur deux études de bioéquivalence à dose unique, à jeun et au moment du repas. Les deux études ont été réalisées en essai croisé ouvert randomisé, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, et dose unique. La didanosine et dénominations associées (gélules gastro-résistantes 400 mg) ont été comparées au produit de référence Videx EC (gélules gastro-résistantes 400 mg) chez 60 adultes en bonne santé à jeun. L'étude au moment du repas a été réalisée pendant une période d'extension.

Résultats des études de bioéquivalence

Les principaux paramètres pharmacocinétiques (C_{max} et AUC) se sont avérés satisfaisants dans le cas de l'étude sur l'administration à jeun avec l'intervalle de confiance (CI) à 90% inclus dans l'intervalle standard de 80,00 – 125,00%.

Dans le cas de l'étude portant sur l'administration au moment du repas, les résultats ont été satisfaisants en termes d'étendue de l'absorption (AUC) avec un CI à 90% compris dans l'intervalle standard 80,00 – 125,00%. Toutefois, le CI à 90% pour la C_{max} était de 100,36 – 132,76%. Il a été reconnu que ces résultats se situaient en dehors de l'intervalle standard de 80 – 125%; cependant, ces résultats satisfaisaient au critère d'acceptation plus large de 70 – 143% qui peut être utilisé pour les médicaments à haute variabilité. Il est à noter que la bioéquivalence à jeun est considérée comme étant la valeur la plus importante car ce produit doit être pris à jeun.

- Recommandations de dosage pour la didanosine

La didanosine doit être administrée à jeun, comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) : « *L'absorption de la didanosine est réduite en présence d'aliments, par conséquent, les gélules gastro-résistantes de didanosine doivent être administrées à jeun (au moins 2 heures avant ou 2 heures après le repas)* ». Les études pharmacocinétiques réalisées sur les formulations de didanosine ont montré que l'administration du produit lors des repas ou immédiatement après un repas entraîne une diminution de la disponibilité *in-vivo* du médicament. Puisque le produit doit être administré au moins 2 heures avant ou après la prise d'aliments, il est très peu probable que le produit ingéré soit exposé à des conditions *in-vivo* telles que celles qui prévalent lors d'un repas.

- Effet observé des aliments pour les produits testés et les médicaments de référence

En conformité avec les recommandations pour les formulations à libération modifiée^{1,2}, des études sur la bioéquivalence à jeun et au moment du repas sont nécessaires. L'objectif principal des études de bioéquivalence lorsque le médicament est administré au moment du repas est d'exclure les effets des aliments, tels que la libération massive de médicament (particulièrement pour les formulations gastro-résistantes) ou l'échec de la protection contre les attaques dues à l'acidité de l'estomac.

L'administration du médicament de référence avec un repas à haute teneur en graisses diminue de manière importante l'AUC (19%) et la C_{max} (46%) de la didanosine. Cette observation confirme les résultats présentés dans la demande actuelle d'autorisation où l'AUC et la C_{max} du produit testé diminuent de manière importante lors des prises au moment du repas. Par conséquent, l'absorption de la didanosine diminue pour le produit testé et le médicament de référence au moment du repas, indiquant que les deux produits ont des effets similaires en cas de prise d'aliments en termes de réduction de la C_{max} et de l'AUC, sans aucune preuve de libération massive de médicament. La seule différence est l'importance de la diminution, inférieure pour le produit testé par rapport au médicament de référence.

Le demandeur soutient que la diminution importante de la C_{max} lors de la prise au moment du repas, pour le produit testé (CI à 90% en dehors de la plage standard), peut être attribuée à une haute variabilité inter-individuelle par rapport à la C_{max} qui était de 36% dans l'étude portant sur l'administration au moment du repas. En prenant cela en considération, la taille de l'échantillon qui

¹ Note explicative concernant l'analyse de la biodisponibilité et de la bioéquivalence (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Indications pour l'évaluation clinique et pharmacocinétique des formes de dosage à libération modifiée (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

serait nécessaire pour correspondre aux critères de la bioéquivalence pourrait atteindre 232 sujets pour obtenir une puissance minimale de 80%.

Les données présentées ne fournissent pas de preuves de libération massive de médicament *in-vivo* pour la formulation au moment du repas. Par conséquent, les produits testés et les médicaments de référence peuvent être considérés comme ayant des effets similaires en termes de diminution de la C_{max} et de l'AUC.

- Signification clinique de la C_{max} avec didanosine

La didanosine doit subir, premièrement, une conversion intracellulaire de son métabolite actif, ddATP (responsable de l'activité antivirale) avec une demi-vie intracellulaire significative plus longue (environ 43 heures) par rapport à la demi-vie plasmatique de la didanosine. Le demandeur affirme que les différences des concentrations plasmatiques de la didanosine ne sont pas cliniquement pertinentes telles quelles car elles pourraient ne pas entraîner de modifications des concentrations de triphosphate intracellulaire. Les essais cliniques initiaux démontrant l'efficacité de la didanosine pour le traitement des infections par le VIH ont été réalisés avec des comprimés tamponnés^{3,4,5,6,7,8}. Les données pharmacocinétiques révèlent que la concentration plasmatique (C_{max}) obtenue avec la didanosine sous forme de capsule à enrobage entérique est inférieure d'environ 40% à la formulation en comprimés tamponnés. Cette valeur est attribuée au délai relatif à la vitesse d'absorption de la formulation à enrobage entérique, reflétée par la valeur T_{max} , qui est d'environ 2 heures pour la formulation à enrobage entérique par rapport à 0,67 heures pour le comprimé tamponné. Toutefois, les deux formulations sont équivalentes en termes d'étendue de l'absorption (AUC). Par conséquent, les deux formulations ayant été utilisées pour les mêmes indications et à des dosages similaires, il est considéré que l'AUC est plus pertinente pour garantir l'efficacité de la didanosine dans le traitement antiviral et qu'il est peu probable que les modifications de C_{max} affectent l'efficacité antivirale.

Le demandeur a fourni des références bibliographiques démontrant que l'AUC est le paramètre essentiel pour l'action de la didanosine^{9,10,11,12,13}. Indépendamment de la prise de la didanosine avec ou sans nourriture, la réponse virologique est basée sur l'exposition totale au médicament. Dans le cadre de la demande actuelle, l'AUC en cas de prise à jeun et au moment du repas se trouvait dans la plage des critères d'acceptabilité de 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. (Médicaments) 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 (FOODDle Study). HIV Clin trials. 2006; 7: 155-162

¹¹ Hernandez-nova 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

Motifs de l'avis positif

Considérant que

- Le Comité a examiné la notification de la saisine demandée par le Royaume-Uni conformément à l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE. Les Pays Bas et la France ont considéré qu'une autorisation de mise sur le marché représenterait un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le Comité a passé en revue toutes les données présentées par le demandeur à l'appui de la bioéquivalence entre la didanosine et dénominations associées et le produit de référence.
- Le Comité considère que la bioéquivalence a été démontrée avec une prise à jeun, ce qui représente l'option recommandée pour l'administration de la didanosine.
- Le Comité a noté que, dans le cadre de l'étude portant sur l'administration au moment du repas, les deux formulations ont subi un effet dû à la prise d'aliments diminuant les concentrations plasmatiques. Les études de bioéquivalence ont confirmé l'absence de libération massive de la didanosine et dénominations associées. Les résultats étaient satisfaisants sur le plan de l'étendue d'absorption (AUC). Le Comité a confirmé que le critère conventionnel de bioéquivalence pour la concentration maximale plasmatique (C_{max}) se trouvait en dehors des limites d'acceptabilité fixées à 80-125%. Toutefois, l'effet observé de la prise d'aliments est moindre et le Comité estime que cela n'est pas pertinent d'un point de vue clinique eu égard aux considérations relatives au mécanisme d'action et, notamment, au fait que la didanosine et dénominations associées doivent être administrées à jeun.

Le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice correspondent aux versions finales élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et présentées à l'annexe III pour la didanosine et dénominations associées (voir Annexe I).