

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi del parere positivo presentato dall'Agenzia europea per i medicinali

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica della didanosina e denominazioni associate (vedere Allegato I)

Premessa

La didanosina (2',3'-dideoossiinosina) è un inibitore della replicazione *in vitro* del virus dell'immunodeficienza umana (HIV) in cellule umane coltivate e linee cellulari. Quando la didanosina entra nella cellula, viene enzimaticamente convertita in dideossiadenosina-trifosfato (ddATP), il suo metabolita attivo. Nella replicazione dell'acido nucleico virale, l'incorporazione di questo 2',3'-dideossinucleoside previene l'estensione della catena, inibendo in tal modo la replicazione virale. Inoltre, la ddATP inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV competendo con la deossiadenosina-trifosfato (dATP) per il legame al sito attivo dell'enzima, bloccando la sintesi del DNA provirale.

La didanosina e denominazioni associate è indicata in combinazione con altri farmaci antiretrovirali per il trattamento di pazienti infetti da HIV-1.

Il prodotto di riferimento nell'UE è Videx EC (200, 250 e 400 mg) capsule rigide, autorizzato per la prima volta nel Regno Unito il 19 settembre 2000.

La domanda di autorizzazione per didanosina e denominazioni associate è stata considerata ai sensi dell'articolo 10.3 della direttiva 2001/83/CE in tutti gli Stati membri interessati.

Durante la procedura decentrata, Francia e Paesi Bassi hanno sollevato la questione che la bioequivalenza non fosse stata dimostrata a stomaco pieno in quanto la C_{max} era al di fuori dei limiti di accettabilità dell'80-125%¹. Inoltre, gli Stati membri che hanno presentato l'obiezione hanno considerato che le argomentazioni fornite dal richiedente non trattavano sufficientemente le conseguenze della differenza osservata nella farmacocinetica della didanosina a stomaco pieno tra i prodotti testati e quelli di riferimento.

La procedura decentrata è terminata il giorno 210, quando la maggior parte degli Stati membri interessati ha approvato le conclusioni contenute nella relazione di valutazione dello Stato membro di riferimento, ad eccezione di Francia e Paesi Bassi, che hanno sollevato un potenziale grave rischio per la salute pubblica. Una procedura di deferimento è stata quindi avviata presso il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMD(h)). La principale preoccupazione sollevata dalla Francia e dai Paesi Bassi non ha potuto essere risolta durante il deferimento al CMD(h) e la questione è quindi stata deferita al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP).

Valutazione

Al fine di dimostrare la sicurezza e l'efficacia della didanosina e denominazioni associate in combinazione con altri farmaci antiretrovirali nel trattamento di pazienti infetti da HIV-1, il dossier della domanda di autorizzazione si basava su due studi di bioequivalenza a dose singola, uno in condizioni di digiuno e uno a stomaco pieno. Entrambi gli studi sono stati effettuati usando un disegno cross-over in aperto, randomizzato, a due trattamenti, due sequenze, due periodi, a dose singola. La didanosina e denominazioni associate (capsule gastroresistenti 400 mg) è stata comparata al prodotto di riferimento Videx EC (capsule gastroresistenti 400 mg) in 60 adulti sani in condizioni di digiuno. Lo studio a stomaco pieno è stato condotto durante un periodo di fermo esteso.

Risultati degli studi di bioequivalenza

I parametri farmacocinetici principali (C_{max} e AUC) erano soddisfacenti nello studio a digiuno con un intervallo di confidenza (IC) al 90% che ricadeva nei criteri standard dell'80,00 – 125,00%.

Nello studio a stomaco pieno, i risultati erano soddisfacenti in termini di portata dell'assorbimento (ovvero AUC) con l'IC al 90% nell'intervallo standard 80,00 – 125,00%. Tuttavia, l'IC al 90% per la C_{max} era 100,36 – 132,76%. È noto che questi risultati erano al di fuori dell'intervallo standard 80 – 125%; tuttavia essi rientravano nei più ampi criteri di accettazione del 70 – 143% che possono essere utilizzati per farmaci a elevata variabilità. Da notare, la bioequivalenza in stato di digiuno è ritenuta la più importante in quanto questo prodotto è destinato ad essere assunto a stomaco vuoto.

- Raccomandazioni per il dosaggio della didanosina

La didanosina è destinata ad essere somministrata a stomaco vuoto come dichiarato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto: "*L'assorbimento della didanosina è ridotto in presenza di cibo, per cui le capsule gastroresistenti di didanosina devono essere somministrate a stomaco vuoto (almeno 2 ore prima o 2 ore dopo un pasto)*". Gli studi di farmacocinetica condotti sulle formulazioni di didanosina rivelano che la somministrazione del prodotto con il cibo o immediatamente dopo l'assunzione di cibo determina una diminuzione della disponibilità *in vivo* del farmaco. Poiché il prodotto deve essere somministrato almeno 2 ore prima o dopo l'assunzione di cibo, è improbabile che il prodotto ingerito venga esposto a condizioni *in vivo*, prevalenti a stomaco pieno.

- Effetto del cibo osservato per i prodotti testati e di riferimento

In base alle raccomandazioni attuali per le formulazioni a rilascio modificato^{1, 2}, sono richiesti studi di bioequivalenza in condizioni di digiuno e stomaco pieno. Lo scopo principale della conduzione di uno studio di bioequivalenza a stomaco pieno è di escludere gli effetti correlati al cibo, come l'effetto dose-dumping (in particolare per le formulazioni gastroresistenti) o la mancanza di protezione dalla degradazione mediata dagli acidi nello stomaco.

La somministrazione del prodotto di riferimento con un pasto ad alto contenuto di grassi diminuisce in maniera significativa la AUC (19%) e la C_{max} (46%) della didanosina. Questa osservazione è in linea con i risultati presentati nell'attuale domanda di autorizzazione dove la AUC e la C_{max} del prodotto testato diminuiscono in maniera significativa a stomaco pieno. Perciò, sia per il prodotto testato che per quello di riferimento, l'assorbimento di didanosina a stomaco pieno diminuisce, indicando che entrambi i prodotti subiscono un analogo effetto da parte del cibo in termini di riduzione della C_{max} e della AUC senza alcuna evidenza di dose-dumping. La sola differenza è l'entità della diminuzione, che è inferiore per il prodotto testato rispetto a quello di riferimento.

Il richiedente ha rivendicato che la diminuzione significativa osservata a stomaco pieno per la C_{max} del prodotto testato (IC 90% al di fuori dell'intervallo standard) può essere attribuita all'elevata variabilità inter-individuale rispetto alla C_{max} , che era del 36% nello studio condotto a stomaco pieno. Considerando ciò, la dimensione del campione che può essere necessaria per soddisfare i criteri di bioequivalenza standard sarebbe di 232 soggetti per ottenere una potenza di almeno l'80%.

I dati presentati non forniscono alcuna evidenza di dose-dumping *in vivo* della formulazione assunta a stomaco pieno. Per cui, si può considerare che sia il prodotto testato che quello di riferimento subiscono un analogo effetto da parte del cibo in termini di riduzione della C_{max} e della AUC.

- Significato clinico della C_{max} con la didanosina

¹ Nota informativa sullo studio della biodisponibilità e bioequivalenza (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Linee guida sulla valutazione farmacocinetica e clinica delle forme di dosaggio a rilascio modificato (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

La didanosina deve prima essere convertita intracellularmente nel suo metabolita attivo ddATP (responsabile dell'attività antivirale) che ha un'emivita intracellulare significativamente più lunga (circa 43 ore) rispetto alla didanosina. Il richiedente ha rivendicato che le differenze nelle concentrazioni plasmatiche della didanosina non sono di rilevanza clinica come tali poiché potrebbero non determinare variazioni nelle concentrazioni intracellulari di trifosfato. Le sperimentazioni cliniche iniziali che dimostrano l'efficacia della didanosina nel trattamento dell'infezione da HIV sono state condotte usando compresse tamponate^{3, 4, 5, 6, 7, 8}. I dati farmacocinetici rivelano che la concentrazione plasmatica (C_{max}) ottenuta da una formulazione di didanosina in capsule con rivestimento gastroresistente è circa del 40% inferiore rispetto alla formulazione in compresse tamponate. Questo è da attribuirsi al ritardo nel tasso di assorbimento della formulazione con rivestimento gastroresistente che si riflette nella T_{max} che è di circa 2 ore per la formulazione con rivestimento gastroresistente rispetto a 0,67 ore per la compressa tamponata. Tuttavia, entrambe le formulazioni sono equivalenti in termini di portata dell'assorbimento (ovvero AUC). Perciò, si considera che il fatto che entrambe le formulazioni siano state utilizzate per le stesse indicazioni e a dosi analoghe suggerisca che l'AUC sia più rilevante per assicurare l'efficacia della didanosina nella terapia antivirale, ed è improbabile che i cambiamenti nella C_{max} compromettano l'efficacia antivirale.

Il richiedente ha fornito riferimenti bibliografici che hanno mostrato che per l'azione della didanosina, l'AUC è il parametro più importante^{9, 10, 11, 12, 13}. Indipendentemente dal fatto che la didanosina venga assunta con o senza cibo, la risposta virologica si basa sull'esposizione totale al farmaco. Nell'attuale domanda di autorizzazione, l'AUC sia in condizioni di digiuno che a stomaco pieno rientrava nei criteri di accettabilità dell'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 (FOODDle 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

Motivi del parere positivo

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto della notifica del deferimento avviato dal Regno Unito ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE. I Paesi Bassi e la Francia hanno considerato che il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio costituisce un potenziale rischio grave per la salute pubblica;
- il Comitato ha revisionato tutti i dati presentati dal richiedente al fine di sostenere la bioequivalenza tra la didanosina e denominazioni associate e il prodotto di riferimento;
- il Comitato è del parere che la bioequivalenza sia stata dimostrata in condizioni di digiuno che è lo stato raccomandato per la somministrazione di didanosina;
- il Comitato ha rilevato che nello studio a stomaco pieno entrambe le formulazioni erano soggette a un effetto del cibo che riduceva le concentrazioni plasmatiche. Gli studi di bioequivalenza hanno confermato che non si è verificato un effetto dose-dumping con la didanosina e denominazioni associate. I risultati sono stati soddisfacenti in termini di portata dell'assorbimento (ovvero AUC). Il Comitato ha riconosciuto che il criterio convenzionale per la bioequivalenza della concentrazione plasmatica massima (C_{max}) era al di fuori dei limiti di accettabilità dell'80-125%. Tuttavia, l'effetto osservato del cibo è minore e il Comitato è del parere che questo non sia clinicamente rilevante sulla base delle considerazioni relative al meccanismo di azione e, in particolare, del fatto che la didanosina e denominazioni associate debba essere somministrata a stomaco vuoto;

il CHMP ha raccomandato il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio per cui il riassunto delle caratteristiche del prodotto, l'etichettatura e il foglio illustrativo rimangono come da versioni finali ottenute durante la procedura del gruppo di coordinamento come menzionato nell'Allegato III per la didanosina e denominazioni associate (vedere Allegato I).