

Anexa II

***Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil prezentate de
Agenția Europeană pentru Medicamente***

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru didanozină și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Informații generale

Didanozina (2', 3'-dideoxinozină) este un inhibitor al replicării *in vitro* a virusului imunodeficienței umane (HIV) în celulele și liniile celulare umane de cultură. După ce didanozina pătrunde în celulă, este transformată pe cale enzimatică în metabolitul său activ, trifosfatul de dideoxiadenozină (ddATP). La replicarea acidului nucleic viral, încorporarea 2', 3'-dideoxinucleozidei previne extinderea lanțului, inhibând astfel replicarea virală. În plus, ddATP inhibă reverstranscriptaza HIV intrând în competiție cu trifosfatul de deoxiadenozină (dATP) pentru legarea pe situsul activ al enzimei, împiedicând sinteza ADN-ului proviral.

Didanozina și denumirile asociate este indicată în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV-1.

Produsul de referință în Uniunea Europeană este Videx EC (200, 250 și 400 mg), sub formă de capsule tari, autorizat inițial în Regatul Unit la 19 septembrie 2000.

Cererea pentru didanozină și denumirile asociate a fost analizată, în temeiul articolului 10 alineatul (3) din Directiva 2001/83/CE, în toate statele membre interesate.

În timpul procedurii descentralizate, Franța și Țările de Jos au apreciat că bioechivalența nu a fost demonstrată în condiții postprandiale deoarece C_{max} s-a situat în afara limitelor de acceptabilitate de 80-125 %¹. În plus, statele membre care au ridicat obiecția au considerat că argumentele furnizate de solicitant nu au abordat într-o măsură suficientă consecințele diferenței observate în farmacocinetica didanozinei în stare postprandială între produsul testat și cel de referință.

Procedura descentralizată a fost încheiată în ziua 210, majoritatea statelor membre interesate fiind de acord cu concluziile raportului de evaluare al statului membru de referință, cu excepția Franței și a Țărilor de Jos, care au atras atenția asupra unui potențial risc grav pentru sănătatea publică (PRGSP). Astfel, la nivelul Grupului de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată - Medicamente de uz uman [CMD(h)] a fost declanșată o sesizare. Motivul serios de îngrijorare ridicat de Franța și de Țările de Jos nu a putut fi soluționat în cursul sesizării CMD(h) și, prin urmare, a fost sesizat Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP).

Evaluare

Pentru a demonstra siguranța și eficacitatea pentru didanozină și denumirile asociate în asociere cu alte medicamente antiretrovirale în tratamentul pacienților infectați cu HIV-1, dosarul cererii s-a bazat pe două studii de bioechivalență cu doză unică, unul în condiții de repaus alimentar, iar celălalt în stare postprandială. Ambele studii au fost realizate utilizând un concept deschis, cu două tratamente, două secvențe, două perioade, randomizat, încrucișat în doză unică. Didanozina și denumirile asociate (capsule gastrorezistente de 400 mg) a fost comparată cu produsul de referință Videx EC (capsule gastrorezistente de 400 mg) la 60 de adulți sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Studiul în condiții postprandiale a fost efectuat în cursul unei proceduri de suspendare extinse.

Rezultatele studiilor de bioechivalență

Parametrii farmacocinetici primari (C_{max} și ASC) au fost satisfăcători în studiul cu repaus alimentar cu un interval de încredere (IÎ) de 90 % situat în cadrul criteriilor standard de 80,00-125,00 %.

În studiul în condiții postprandiale, rezultatele au fost satisfăcătoare din punctul de vedere al gradului de absorbție (adică ASC) cu un ÎI de 90 % în intervalul standard de 80,00-125,00 %. Totuși, ÎI de 90 % pentru C_{max} a fost de 100,36-132,76 %. Este recunoscut faptul că aceste rezultate s-au situat în afara intervalului standard de 80-125 %; totuși, ele s-au încadrat în criteriile de acceptare mai largi de 70-143 % care pot fi utilizate pentru medicamentele cu variabilitate mare. De reținut faptul că bioechivalența în starea de repaus alimentar se consideră a fi cea mai importantă, deoarece acest produs este destinat administrării în condiții de repaus alimentar.

- Recomandări de dozare pentru didanozină

Didanozina este destinată administrării în condiții de repaus alimentar, astfel cum este menționat în propunerea de Rezumat al caracteristicilor produsului (RCP): „*Absorbția didanozinei este redusă în prezența alimentelor și, prin urmare, capsulele gastrorezistente de didanozină trebuie administrate pe stomacul gol (cu cel puțin 2 ore înainte de masă sau la 2 ore după masă)*”. Studiile farmacocinetice efectuate asupra formulelor didanozinei evidențiază faptul că administrarea produsului împreună cu alimente sau imediat după masă rezultă în scăderea disponibilității *in-vivo* a medicamentului. Deoarece produsul urmează a fi administrat cu cel puțin 2 ore înainte sau după consumul de alimente, este puțin probabil ca produsul ingerat să fie expus la condițiile *in-vivo*, predominante în stare postprandială.

- Efectul datorat alimentelor observat în cazul produsului testat și al produsului de referință

În conformitate cu recomandările curente pentru formulele cu eliberare modificată^{1,2}, sunt necesare studii de bioechivalență în condiții de repaus alimentar și în condiții postprandiale. Scopul principal al realizării studiilor de bioechivalență în condiții postprandiale este de a exclude efectele care au legătură cu alimentele, cum sunt eliberarea prematură masivă (în special pentru formulele gastrorezistente) sau lipsa protecției împotriva degradării mediate de acid la nivelul stomacului.

Administrarea produsului de referință cu o masă bogată în lipide scade în mod semnificativ ASC (19%) și C_{max} (46%) ale didanozinei. Această constatare este în conformitate cu rezultatele prezentate în cererea curentă, în care ASC și C_{max} ale produsului testat scad în mod semnificativ în condiții postprandiale. Prin urmare, atât pentru produsul testat, cât și pentru produsul de referință absorbția didanozinei scade în stare postprandială, ceea ce indică faptul că ambele produse prezintă un efect similar datorat alimentelor în ceea ce privește reducerea C_{max} și ASC, fără nicio dovadă de eliberare prematură masivă. Singura diferență este reprezentată de amplitudinea scăderii, care este mai mică pentru produsul testat decât pentru produsul de referință.

Solicitantul a afirmat că scăderea semnificativă observată în condiții postprandiale pentru C_{max} la produsul testat (ÎI de 90 % în afara intervalului standard) poate fi atribuită variabilității interindividuale mari în ceea ce privește C_{max} , care a fost de 36 % în studiul realizat în condiții postprandiale. Ținând cont de aceasta, mărimea eșantionului care poate fi necesar pentru a satisface criteriile standard de bioechivalență ar trebui să fie de ordinul a 232 de subiecți pentru a obține o putere de cel puțin 80 %.

Datele prezentate nu aduc nicio dovadă de eliberare prematură masivă *in-vivo* pentru formula în condiții postprandiale. În consecință, atât produsul testat cât și produsul de referință pot fi considerate ca având un efect similar datorat alimentelor în ceea ce privește reducerea C_{max} și ASC.

- Semnificația clinică a C_{max} asociată didanozinei

¹ Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence (Notă pentru Orientarea privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței) (EMA/CPMP/EWP/QWP/1401/98)

² Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (Ghidul privind evaluarea farmacocinetică și clinică a formelor farmaceutice cu eliberare modificată) (EMA/CPMP/EWP/280/96/Corr1)

Didanozina trebuie mai întâi să fie transformată la nivel intracelular în metabolitul său activ ddATP (responsabil pentru activitatea antivirală), care are un timp de înjumătățire intracelulară semnificativ mai mare (aproximativ 43 de ore) în comparație cu timpul de înjumătățire plasmatică al didanozinei. Solicitantul a afirmat că diferențele concentrațiilor plasmatice ale didanozinei nu prezintă relevanță clinică în sine, deoarece nu ar putea determina modificări ale concentrațiilor trifosfatului intracelular. Studiile clinice inițiale care au demonstrat eficacitatea didanozinei în tratamentul infecției cu HIV au fost realizate utilizând comprimate tamponate^{3,4,5,6,7,8}. Datele farmacocinetice evidențiază faptul că C_{max} (concentrația plasmatică) obținută cu didanozina sub formă de capsulă protejată enteric este cu aproximativ 40% mai scăzută în comparație cu formula de comprimat tamponat. Acest fapt este atribuit întârzierii la nivelul vitezei de absorbție a formulei protejate enteric, ce se reflectă în T_{max} care este de aproximativ 2 ore pentru formula protejată enteric în comparație cu 0,67 ore pentru comprimatul tamponat. Totuși, ambele formule sunt echivalente din punctul de vedere al gradului de absorbție (adică ASC). Prin urmare, se consideră că utilizarea ambelor formule pentru aceleași indicații și în doze similare sugerează că ASC este mult mai relevant pentru asigurarea eficacității didanozinei în terapia antivirală și este puțin probabil ca modificările C_{max} să compromită eficacitatea antivirală.

Solicitantul a furnizat referințe din literatura de specialitate care au demonstrat că cel mai important parametru pentru acțiunea didanozinei este ASC^{9,10,11,12,13}. Indiferent dacă didanozina se administrează cu sau fără alimente, răspunsul virologic se bazează pe expunerea totală la medicament. În cererea curentă, ASC s-a situat în intervalul criteriilor de acceptare de 80-125 %, atât în condiții de repaus alimentar, cât și în condiții postprandiale.

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

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Regatul Unit, în temeiul articolului 29 alineatul 4 din Directiva 2001/83/CE. Țările de Jos și Franța au considerat că acordarea autorizației de introducere pe piață constituie un potențial risc grav pentru sănătatea publică.
- Comitetul a evaluat toate datele prezentate de către solicitant pentru a susține bioechivalența dintre didanozină și denumirile asociate și produsul de referință.
- Comitetul consideră că bioechivalența a fost demonstrată în condiții de repaus alimentar, care reprezintă starea recomandată pentru administrarea didanozinei.
- Comitetul a remarcat că în studiul în condiții postprandiale ambele formule au prezentat un efect datorat alimentelor care a redus concentrațiile plasmatice. Studiile de bioechivalență au confirmat că eliberarea prematură masivă nu a apărut în asociere cu didanozina și denumirile asociate. Rezultatele au fost satisfăcătoare din punctul de vedere al gradului de absorbție (adică ASC). Comitetul a recunoscut că criteriul convențional pentru bioechivalența concentrației plasmatice maxime (C_{max}) s-a situat în afara limitelor de acceptabilitate de 80-125 %. Totuși, efectul observat datorat alimentelor este scăzut și Comitetul consideră că acest fapt nu este relevant din punct de vedere clinic, pe baza considerațiilor legate de mecanismul de acțiune și, în special, a faptului că didanozina și denumirile asociate trebuie să fie administrată pe stomacul gol.

CHMP a recomandat acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III pentru didanozină și denumirile asociate (vezi Anexa I).