

RAPPE

OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable

CONTEXTE DE L'AMM :

Dans le cadre du plan de préparation à une pandémie grippale, l'État a demandé à la Pharmacie Centrale des Armées (PCA) de développer la fabrication de comprimés sécables, dosés à 30 mg d'oseltamivir, à partir de la substance active fournie par les laboratoires Roche titulaires de l'AMM de TAMIFLU. Le choix de ce dosage et de cette présentation a été dicté par la nécessité de couvrir l'ensemble des besoins potentiels des enfants et des adultes.

À la demande du Directeur général de la santé, la PCA a déposé le 6 octobre 2009 une demande d'AMM, selon une procédure nationale, pour la spécialité OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable.

Une Autorisation de Mise sur le Marché a été octroyée par l'Afssaps le 24 novembre 2009 pour l'OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable, dans l'indication thérapeutique suivante :

« Traitement et prophylaxie de la grippe en cas de pandémie officiellement déclarée.
OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable doit être utilisé selon les recommandations officielles.

Traitement de la grippe :

Chez les patients présentant des symptômes typiques de la grippe en période de circulation du virus pandémique. L'efficacité a été démontrée quand le traitement est instauré dans les 2 jours suivant le début des symptômes. Cette indication est fondée sur des études cliniques de la grippe contractée naturellement dans lesquelles l'infection par un virus influenza de type A était prédominante (voir rubrique 5.1).

Prévention de la grippe :

En prévention post-exposition : chez les sujets après contact avec un cas de grippe cliniquement diagnostiqué, en période de circulation du virus pandémique.

L'utilisation appropriée d'OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable dans la prophylaxie de la grippe doit être déterminée au cas par cas selon les circonstances et la population à protéger.

OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable n'est pas une alternative à la vaccination antigrippale.

L'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie de la grippe doit être déterminée sur la base des recommandations officielles. Les décisions relatives à l'utilisation d'antiviraux pour le traitement et la prophylaxie doivent prendre en compte les données sur les caractéristiques des virus de la grippe circulants et l'impact de la maladie dans les différentes zones géographiques et populations de patients.

Sur la base de données limitées de pharmacocinétique et de sécurité d'emploi, OSELTAMIVIR PG 30 mg, comprimé sécable peut être utilisé chez les nourrissons âgés de moins de 1 an, pour le traitement lors d'une pandémie grippale. Le médecin traitant doit prendre en compte la pathogénicité de la souche circulante et l'existence d'une affection sous-jacente chez le patient afin de s'assurer qu'il en résulte un bénéfice potentiel pour l'enfant. »

DONNEES SCIENTIFIQUES :

A) DONNEES PHARMACEUTIQUES

Introduction

OSELTAMIVIR PG 30 mg se présente sous forme de comprimé sécable contenant du phosphate d'oseltamivir correspondant à 30 mg d'oseltamivir.

Les excipients sont :

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, silice colloïdale, stéaryle fumarate de sodium.

OSELTAMIVIR PG 30 mg comprimé sécable est conditionné en blisters PVC/PE/PVDC-Alu.

Substance active

La substance active, le phosphate d'oseltamivir, n'est pas décrite à la Pharmacopée européenne. Les données scientifiques sont identiques à celles déjà approuvées pour la spécialité Tamiflu, la source de la substance active étant la même.

Le phosphate d'oseltamivir est soluble dans l'eau.

Les spécifications comprennent des essais appropriés pour contrôler la qualité de la substance active.

Les limites pour les substances apparentées sont justifiées. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH (Conférence Internationale d'Harmonisation). Les données présentées sont suffisantes et montrent la bonne stabilité de la substance active.

Produit fini

OSELTAMIVIR PG 30 mg comprimé sécable est formulé avec des excipients décrits dans la Pharmacopée européenne en vigueur.

Pour tous les excipients utilisés dans le produit, la démonstration a été apportée de la conformité à la Directive 2003/63/EC et à la note explicative « Réduction du risque de transmission des agents des encéphalopathies spongiformes animales par les médicaments à usage humain et vétérinaire (EMEA/410/01) ».

Le développement pharmaceutique est décrit avec suffisamment de précision, en accord avec les notes explicatives européennes en vigueur. Le choix de la forme pharmaceutique, des excipients et du procédé de fabrication est justifié.

Des essais de dissolution comparatifs du produit OSELTAMIVIR PG 30 mg comprimé sécable et du produit TAMIFLU 30 mg gélule sont versés et montrent des profils de dissolution similaires.

Le procédé de fabrication est décrit, les étapes critiques identifiées et contrôlées.

Les résultats des études de validation du procédé à l'échelle industrielle confirment que le procédé est contrôlé et garantissent la reproductibilité inter lots et la conformité aux spécifications.

Les essais réalisés et les spécifications fixées sont en accord avec les exigences de la Pharmacopée européenne pour les comprimés sécables et avec les notes explicatives européennes en vigueur. Ils sont appropriés pour contrôler la qualité du produit fini et la sécurité de son utilisation. Les méthodes analytiques utilisées sont convenablement décrites et validées.

Les études de stabilité ont été conduites en conditions ICH. Les données présentées confirment la durée provisoire de conservation indiquée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : 1 an avec la précaution particulière de conservation « à conserver à une température ne dépassant pas 25°C ». La poursuite des études de stabilité et la stabilité connue de la substance active permettront d'accorder le cas échéant ultérieurement une durée de conservation plus longue.

Des investigations complémentaires portant sur la qualité pharmaceutique des comprimés OSELTAMIVIR PG ont été effectuées par l'AFSSAPS (DLC). Des mesures de la teneur en principe actif ainsi que des tests de dissolution in vitro ont été réalisés sur un échantillon large de comprimés issus du lot utilisé pour l'étude de bioéquivalence.

B| DONNEES CLINIQUES

Introduction :

Le phosphate d'oseltamivir est une prodrogue. Sous l'action des estérases —principalement hépatiques—, l'oseltamivir est hydrolysé, produisant l'entité active du médicament : le carboxylate d'oseltamivir.

Le métabolite actif est un inhibiteur sélectif des enzymes neuraminidases du virus de la grippe, qui sont des glycoprotéines de surface du virion.

Au niveau plasmatique, ce métabolite représente la forme circulante majoritaire. Le rapport d'exposition systémique métabolite/molécule mère inchangée avoisine 20.

L'oseltamivir est presque totalement absorbé après administration par voie orale. Sa biodisponibilité absolue est d'environ 80 %. Du point de vue physico-chimique, le phosphate d'oseltamivir est hautement soluble en milieu aqueux. Compte tenu de ses propriétés pharmacocinétiques et physicochimiques (fortes perméabilité intestinale et solubilité), l'oseltamivir peut être considéré comme un produit de la classe I de la classification BCS (*Bio-pharmaceutical Classification System*). Dans cette classification, les formes pharmaceutiques à libération immédiate contenant un principe actif de la classe I sont généralement considérées comme étant non problématiques en termes de biodisponibilité/bioéquivalence.

Pour l'OSELTAMIVIR PG, malgré son appartenance à la classe I de la BCS, un essai de bioéquivalence versus la spécialité de référence, a été demandé. En effet, la forme pharmaceutique développée par la PCA (comprimé dosé à 30 mg) est une forme galénique différente du médicament princeps (TAMIFLU) disponible sous forme de gélule et de solution buvable.

Description de l'essai de bioéquivalence :

Le dossier d'AMM comportait un essai de bioéquivalence chez l'adulte sain, comparant le comprimé OSELTAMIVIR PG 30 mg à la gélule TAMIFLU 30 mg commercialisée par les laboratoires ROCHE.

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la biodisponibilité relative du comprimé OSELTAMIVIR PG 30 mg, en vue de la comparer à celle du TAMIFLU gélule 30 mg, et de pouvoir ainsi prédire l'efficacité et la tolérance de cette nouvelle formulation galénique d'oseltamivir en tenant compte de l'expérience clinique acquise avec le TAMIFLU.

Le schéma méthodologique a suivi les recommandations européennes pour les essais de bioéquivalence. Il s'agit d'une étude en dose unique à jeun et selon un schéma croisé randomisé, en ouvert, avec 2 périodes et 2 séquences. Une durée d'une semaine sans traitement a été observée entre les deux périodes de traitement. L'essai a été réalisé chez des volontaires sains des deux sexes.

En accord avec l'AFSSAPS, l'effectif à inclure a été fixé à 40 afin d'assurer une puissance statistique suffisante compte tenu de la variabilité attendue de la pharmacocinétique de l'oseltamivir.

Les comprimés testés ont été issus d'un lot de taille industrielle (Lot ES019, taille du lot environ 800 000 unités) tandis que le comparateur (TAMIFLU 30 mg) est le produit original commercialisé.

Les dosages plasmatiques de l'oseltamivir et du carboxylate d'oseltamivir ont été réalisés par une technique LC-MS-MS. Cette méthode a été validée pour des concentrations comprises entre 0,1 ng/ml et 50 ng/ml pour l'oseltamivir, et entre 1 ng/ml et 300 ng/ml pour le carboxylate d'oseltamivir, respectivement.

Des clarifications ont été demandées par l'AFSSAPS concernant les 2 éléments suivants du dossier :
1) la démonstration de l'absence de retro-conversion du métabolite et 2) la stabilité des molécules

dosées dans le plasma pendant leur conservation avant dosage. Les réponses fournies par le laboratoire ont été jugées satisfaisantes, et de plus, un engagement à soumettre ultérieurement des résultats complémentaires de stabilité a été accepté.

Comme requis habituellement, les paramètres pharmacocinétiques d' AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} et T_{max} ont été estimés par analyse non compartimentale aussi bien pour la molécule mère que pour le métabolite. L'analyse statistique des données a été réalisée conformément aux standards. Elle a consisté en une analyse de variance incluant les paramètres suivants : sujet, période, séquence et formulation. Basés sur l'estimation de la variabilité résiduelle, les intervalles de confiance des rapports Test/Référence ont été calculés pour les paramètres AUC et C_{max} . Un test non paramétrique a été utilisé pour la comparaison du T_{max} .

Résultats de l'essai :

L'analyse des données obtenues chez l'ensemble des patients inclus dans l'essai n'a pas montré de différence statistiquement significative entre les deux formulations galéniques pour les paramètres pharmacocinétiques principaux (AUC_t , AUC_{inf} , C_{max} et T_{max}).

Les intervalles de confiance du rapport Test (comprimé)/Référence (gélule) pour ces paramètres initiaux n'étaient pas inclus dans les limites habituelles d'acceptation i.e. [80 ; 125]%, du fait de résultats obtenus pour un sujet. Le profil plasmatique observé après administration du produit de Référence (TAMIFLU) chez ce sujet était cohérent avec celui observé chez l'ensemble des sujets, mais les concentrations plasmatiques observées après administration du produit Test étaient extrêmement faibles (*proches de la limite basse de quantification*). Les éléments du dossier pharmaceutique et les analyses supplémentaires réalisées par les laboratoires de l'Afssaps sur la qualité de fabrication ont permis de conforter l'exclusion de l'hypothèse d'un défaut de fabrication pour le comprimé du sujet ayant présenté une exposition sanguine extrêmement faible après la prise du comprimé OSELTAMIVIR PG 30 mg. Il a été conclu que l'hypothèse la plus probable, à ces très faibles concentrations plasmatiques, était celle d'une ingestion incomplète du comprimé par le sujet.

Les résultats de l'analyse portant sur l'ensemble des sujets après exclusion de ce cas spécifique ont confirmé une absence de différence statistiquement significative entre les deux formulations pour l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques. Les intervalles de confiance des rapports Test /Référence pour l'ensemble des paramètres étaient inclus dans les limites habituelles d'acceptation de la bioéquivalence (i.e. [80 ; 125] %).

Osetamivir : paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max} : moyenne \pm écart-type, t_{max} : médiane) : dose unique à jeun de 30 mg par voie orale.

Treatment	AUC_{0-t} ng*h/ml	$AUC_{0-\infty}$ ng*h/ml	C_{max} ng/ml	t_{max} h
Test: Osetamivir PG (écart-type)	42.23 (24.68)	42.98 (24.44)	19.24 (5.32)	0.5
Référence: TAMIFLU (écart-type)	41.64 (10.87)	42.23 (10.96)	19.55 (7.50)	0.75
*Ratio (IC 90%)	[97; 107]% 102%	[97; 107]% 102 %	[84; 109]% 96 %	NS

$AUC_{0-\infty}$: aire sous courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 0 à l'infini
 AUC_{0-t} : a aire sous courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 0 au dernier temps de détection d'une concentration plasmatique
 C_{max} : concentration plasmatique maximale
 T_{max} : temps jusqu'au pic de concentration plasmatique

Carboxylate d'oseltamivir : paramètres pharmacocinétiques (AUC et C_{max} : moyenne \pm écart-type, t_{max} : médiane) : dose unique à jeun de 30 mg par voie orale.

Treatment	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	t_{max}
-----------	-------------	------------------	-----------	-----------

	ng*h/ml	ng*h/ml	ng/ml	h
Test: OSELTAMIVIR PG (écart-type)	1493 (187)	1520 (188)	123.73 (23.61)	5
Référence: TAMIFLU (écart-type)	1481 (214)	1507 (215)	127.73 (28.40)	4
*Ratio (IC 90%)	[98; 104] % 101%	[98; 104] % 101%	[94; 101] % 98 %	NS
<p>AUC_{0-∞} : aire sous courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 0 à l'infini AUC_{0-t} : aire sous courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps de 0 au dernier temps de détection d'une concentration plasmatique C_{max} : concentration plasmatique maximale T_{max} : temps jusqu'au pic de concentration plasmatique</p>				

En conclusion, les résultats obtenus ont établi la bioéquivalence entre le comprimé OSELTAMIVIR PG 30 mg et la gélule TAMIFLU 30 mg actuellement autorisée.

Comme il est précisé dans la rubrique « 4.1 Indications thérapeutiques » du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), ce comprimé d'OSELTAMIVIR PG 30 mg est réservé à une utilisation dans le traitement et la prophylaxie de la grippe en cas de pandémie grippale officiellement déclarée.

L'utilisation chez l'enfant de moins de un an nécessite une mise en solution des comprimés pour obtenir une concentration à 10 mg/ml d'oseltamivir et un volume correspondant à la posologie adaptée dans cette population pédiatrique. Ceci est décrit dans le RCP dans la rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration ». Pour les personnes ne pouvant avaler les comprimés, les comprimés peuvent être administrés après dispersion dans de l'eau.