

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique d'Okrido et noms associés (voir Annexe I)

Okrido est une solution buvable contenant 6 mg/ml du glucocorticoïde prednisolone, sous forme de phosphate sodique de prednisolone (PSP). Les indications proposées pour Okrido solution buvable à 6 mg/ml comprennent un large éventail d'affections pour lesquelles un traitement symptomatique anti-inflammatoire/immunosuppresseur est nécessaire. Les indications et la posologie sont cohérentes avec celles du médicament de référence cité, Prednisolone Tablets Sovereign (comprimé soluble, 5 mg).

L'un des excipients principaux contenus dans Okrido est le sorbitol, qui est inclus en tant qu'édulcorant et est présent en une concentration de 500 mg/ml (la quantité totale à la dose la plus élevée étant de 8,3 g) dans le médicament. Le sorbitol est un sucre-alcool non absorbable qui est utilisé dans les formulations «sans sucre» parce qu'il ne cristallise pas autour de l'ouverture de la bouteille et sur le bouchon. Le médicament de référence cité, Prednisolone Tablets Sovereign (comprimé soluble, 5 mg), ne contient pas de sorbitol et il est recommandé de le dissoudre dans de l'eau au moment de l'administration.

La demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) de reconnaissance mutuelle pour Okrido a été soumise au Royaume-Uni en tant que médicament générique au titre de l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, et l'autorisation de mise sur le marché a été octroyée par le Royaume-Uni sur la base d'une biodérogation. Cependant, au cours de la procédure de reconnaissance mutuelle (PRM), l'Allemagne et les Pays-Bas, en tant qu'États membres, ont estimé que la demande de biodérogation basée sur le BCS (Biopharmaceutics Classification System, système de classification biopharmaceutique) n'a pas été justifiée de manière adéquate, et que, sur cette base, Okrido pouvait présenter un risque potentiel grave pour la santé publique. Au cours de la procédure de saisine du CMD-h qui a suivi, aucun consensus n'a pu être atteint car les Pays-Bas ont maintenu leur objection. Le CMDh a par conséquent saisi le CHMP via une procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4.

Les données soumises par le titulaire de l'AMM à l'appui de cette demande ont été évaluées, et un résumé est fourni ci-dessous:

- Solubilité et dissolution

Le principe actif d'Okrido, le phosphate sodique de prednisolone, est «facilement soluble dans l'eau» (Ph Eur). Conformément aux lignes directrices relatives à l'examen de la bioéquivalence du CHMP (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1), une substance médicamenteuse est considérée comme étant hautement soluble si la dose unique la plus élevée administrée en tant que formulation(s) à libération immédiate est entièrement dissoute dans 250 ml de solutions tampons de pH 1 à 6,8 à 37 ± 1 °C. Pour Okrido, cela équivaut à 0,536 mg/ml pour le phosphate de prednisolone. Le titulaire de l'AMM a fourni des données de solubilité qui montrent que le phosphate sodique de prednisolone (PSP) est entièrement dissout dans l'eau à une concentration d'environ 8,9 mg/ml, et que la prednisolone reste en solution dans la gamme de pH allant de 1 à 8.

La solubilité et/ou la dissolution ne sont donc pas considérées comme étant un facteur limitant en termes d'absorption *in vivo*.

- Perméabilité/absorption

Le demandeur a soumis les résultats d'une étude *in vitro* sur la perméabilité de la prednisolone utilisant une méthodologie validée impliquant le modèle de monocouche de cellules Caco-2.

Les résultats indiquent que la perméabilité de la prednisolone est élevée, qu'elle soit appliquée directement, en tant qu'Okrido ou sous forme de comprimés solubles de prednisolone. Suite au transport à travers la monocouche de cellules Caco-2, la prednisolone a été récupérée avec un rendement de 84 % à 106 % de la dose appliquée, sous forme de phosphate sodique de prednisolone, d'Okrido solution buvable ou de médicament de référence, Prednisolone Sovereign comprimé soluble. Ces valeurs sont conformes aux données de biodisponibilité de la prednisolone publiées dans la littérature.

En résumé, les résultats de l'étude *in vitro* sur la perméabilité de la prednisolone utilisant le modèle de cellules Caco-2 a montré que la prednisolone présente une perméabilité élevée, caractéristique des substances de classe I du BCS, mais aussi que la perméabilité de la prednisolone n'est pas affectée par l'excipient sorbitol dans Okrido. Les données de perméabilité reflètent les données disponibles dans la littérature, qui indiquent que la prednisolone est rapidement et pratiquement entièrement absorbée passivement par l'appareil gastro-intestinal supérieur.

▪ Excipients

L'excipient sorbitol est disponible dans Okrido (500 mg/ml) et pas dans le médicament de référence. En considérant que le médicament de référence et Okrido sont des solutions buvables au moment de l'administration, la disposition suivante de l'annexe II des lignes directrices relatives à l'examen de la bioéquivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98, Rev.1) est applicable:

«Solutions buvables

Si le produit d'essai est une solution buvable aqueuse au moment de l'administration et contient une substance active dans la même concentration qu'une solution buvable approuvée, les études de bioéquivalence peuvent faire l'objet d'une dérogation. Cependant, si les excipients peuvent affecter le transit gastrointestinal (par exemple, le sorbitol, le mannitol, etc.), l'absorption (par exemple, les tensioactifs ou les excipients qui peuvent affecter les protéines de transport), la solubilité in vivo (par exemple, les co-solvants) ou la stabilité in vivo de la substance active, une étude de bioéquivalence doit être réalisée, à moins que les différences entre les quantités de ces excipients puissent être justifiées de manière adéquate en se référant à d'autres données. Les mêmes exigences de similitude entre les excipients que pour les biodérogations s'appliquent aux solutions buvables (voir annexe III, section IV.2 "Excipients").»

Le titulaire de l'AMM a soumis des données cliniques publiées (Lucas-Bouwman 2001¹) pour appuyer le manque d'effet cliniquement significatif du sorbitol sur l'absorption de la prednisolone. Des comprimés écrasés de prednisolone ont été comparés à un sirop de prednisolone (contenant du sorbitol), chez des enfants atteints d'asthme aigu, en utilisant la dyspnée comme critère d'évaluation clinique. Les auteurs de l'étude ont montré qu'il n'existait aucune différence entre les taux de dyspnée et ont conclu à une équivalence thérapeutique, ce qui suppose aussi une bioéquivalence.

Le titulaire de l'AMM a également fourni le résumé d'une étude observationnelle (Staubach 2010²) pour appuyer l'efficacité clinique de la solution buvable de prednisolone contenant du sorbitol sur des patients en soins intensifs présentant une urticaire et/ou un œdème de Quincke. L'efficacité a été mesurée par les patients et le médecin en notant la résolution des symptômes ainsi que la sécurité et la tolérance. La résolution rapide des symptômes était comparable à la thérapie i.v. par prednisolone, et la sécurité et la tolérance ont été démontrées.

¹ M E Lucas-Bouwman, R J Roorda, F G A Jansman, P L P Brand (2001). Crushed prednisolone tablets or oral solution for acute asthma? Arch Dis Child; 84:347-348.

² Staubach P (2010). Anwendungsbeobachtung der NRF-Rezeptur „Prednisolon-Saft“ an der Universitäts-Hautklinik Mainz. Symposium der GD-Fachgruppe Magistralrezepturen: Neues zur Qualitätssicherung dermatologischer Rezepturen

Les déclarations des experts scientifiques fournis par le titulaire de l'AMM indiquent que la prednisolone est rapidement et pratiquement entièrement absorbée passivement par l'appareil gastro-intestinal supérieur (estomac, duodénum et intestin grêle) avant d'atteindre le colon, où le sorbitol, à une concentration suffisamment élevée, peut exercer un effet laxatif osmotique.

Il est reconnu que le sorbitol peut augmenter la motilité gastro-intestinale, en conséquence de son effet osmotique, réduisant de ce fait la durée de transit gastro-intestinal, ce qui peut réduire l'absorption du médicament. En effet, Chen et al³ (2007)⁴ ont montré qu'en présence de sorbitol, les valeurs de Cmax et ASC de la ranitidine (classe III du BCS, substance de faible perméabilité) ont été considérablement réduites tandis que seule la Cmax du métoprolol (classe I du BCS, substance de perméabilité élevée) a été affectée de manière analogue. Cependant, compte tenu de la solubilité élevée, et de l'absorption rapide et pratiquement entière sur toute la longueur de l'intestin grêle, le CHMP a estimé que la quantité de prednisolone absorbée ne sera pas considérablement affectée par un temps de séjour raccourci de la dose administrée dans un quelconque segment de l'intestin, ou un temps de séjour réduit dans l'intestin dans sa globalité.

Recommandation

Okrido et le produit de référence sont dissous dans de l'eau avant l'administration et sont considérés comme étant des solutions buvables, qui présentent une solubilité élevée sur toute la gamme de pH physiologique de l'appareil gastro-intestinal. La solubilité et la dissolution ne sont donc pas considérées comme étant un facteur limitant en termes d'absorption *in vivo*.

La perméabilité a été étudiée en utilisant le modèle de monocouche de cellules Caco-2 et les résultats ont montré que la prednisolone présente une perméabilité élevée, caractéristique des substances de classe I du BCS, mais aussi que la perméabilité de la prednisolone n'est pas considérablement affectée par l'excipient sorbitol dans Okrido. Les données de perméabilité reflètent les données disponibles dans la littérature, qui indiquent que la prednisolone est rapidement et pratiquement entièrement absorbée par l'appareil gastro-intestinal supérieur.

Sur la base du modèle *in vitro* de monocouche de cellules Caco-2 qui a été soumis (modèle d'essai de perméabilité), des publications de la littérature et de l'explication orale par le titulaire de l'AMM le 26 juin 2013, le CHMP considère que la biodérogation est acceptable, et a par conséquent conclu que le rapport bénéfice/risque pour Okrido dans les indications appliquées est favorable.

Motifs de l'avis positif

Considérant que:

- le comité a pris en compte la notification de la saisine formée par le Royaume-Uni au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE;
- le comité a passé en revue toutes les données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché pour examiner le risque potentiel grave pour la santé publique en ce qui concerne l'efficacité et la sécurité d'Okrido 6 mg/ml solution buvable;
- le comité a estimé que la biodérogation appliquée en alternative de l'étude *in vivo* de biodisponibilité pour Okrido était acceptable compte tenu du fait que:
 - Okrido et le produit de référence sont dissous dans de l'eau avant l'administration et sont considérés comme étant des solutions buvables, qui présentent une solubilité élevée sur toute la gamme de pH physiologique de l'appareil gastro-intestinal. Par

³ Chen M. Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73, N=-(80).

⁴ Chen M. Straughn A, Sadrieh N. et al (2007). "A Modern View of Excipient Effects on Bioequivalence: Case Study of Sorbitol". Pharm. Res. 24, 73, N=-(80).

conséquent, la solubilité et/ou la dissolution ne sont pas considérées comme étant un facteur limitant en termes d'absorption *in vivo*;

- la prednisolone (sous forme de phosphate sodique) présente une perméabilité élevée comme déterminé par le modèle *in vitro* de perméabilité des cellules Caco-2, et la perméabilité d'Okrido n'est pas affectée par l'excipient sorbitol;
- la prednisolone est rapidement et pratiquement entièrement absorbée par l'appareil gastro-intestinal supérieur;
- le comité a également pris note des données de la littérature qui ont été soumises, montrant que le sorbitol dans les solutions buvables de prednisolone n'exercerait pas d'effet cliniquement important en termes d'efficacité et de sécurité, bien qu'il soit reconnu que ces données de la littérature étaient moins pertinentes pour l'appréciation de la biodérogation;
- le comité a par conséquent conclu que la biodérogation était justifiée et que le rapport bénéfice/risque d'Okrido dans les indications appliquées est favorable,

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 élaborées dans le cadre de la procédure du groupe de coordination et présentées à l'annexe III du présent avis.