BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR EEN POSITIEF ADVIES

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Okrido en verwante namen (zie bijlage I)

Okrido is een orale oplossing die 6 mg/ml van het glucocorticoïd prednisolon, als prednisolonnatriumfosfaat (PSP), bevat. De voorgestelde indicaties voor Okrido als orale oplossing van 6 mg/ml omvatten een breed scala aan aandoeningen waarbij symptomatische anti-inflammatoire/immunosuppressieve therapie nodig is. De indicaties en dosering komen overeen met die van het geciteerde referentiegeneesmiddel prednisolontabletten van Sovereign (oplosbare tablet van 5 mg).

Een van de hoofdexcipiënten in Okrido is sorbitol, dat is opgenomen als een zoetstof en dat in het geneesmiddel aanwezig is bij een concentratie van 500 mg/ml (waarbij de totale hoeveelheid bij de hoogste dosis 8,3 g is). Sorbitol is een niet-absorbeerbare suikeralcohol die wordt gebruikt in 'suikervrije' formuleringen omdat deze niet kristalliseert rond de opening en dop van de fles. Het geciteerde referentiegeneesmiddel prednisolontabletten van Sovereign (oplosbare tablet van 5 mg) bevat geen sorbitol en aanbevolen wordt om deze ten tijde van de toediening op te lossen in water.

De vergunningaanvraag via wederzijdse erkenning voor Okrido werd in het V.K. ingediend als generiek geneesmiddel uit hoofde van artikel 10, lid 1, van Richtlijn 2001/83/EG, en de handelsvergunning werd door het V.K. verleend op basis van een "biowaiver". Tijdens de procedure van wederzijdse erkenning waren de lidstaten Duitsland en Nederland echter van mening dat de aanspraak op een op het BSC gebaseerde "biowaiver" niet voldoende was gemotiveerd, en dat op deze basis Okrido een mogelijk ernstig risico voor de volksgezondheid zou kunnen zijn. Tijdens de verwijzingsprocedure van de Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures (geneesmiddelen voor menselijk gebruik) (CMD(h)) die volgde, kon geen overeenstemming worden bereikt, omdat Nederland bij zijn bezwaar bleef. De CMD(h) verwees de kwestie daarom naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) via een verwijzingsprocedure krachtens artikel 29, lid 4.

De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) ingediende gegevens ter ondersteuning van deze aanvraag werden bestudeerd, en een samenvatting hiervan wordt beneden gegeven:

- Oplosbaarheid en het oplossen

De werkzame stof in Okrido, prednisolonnatriumfosfaat, is 'vrij oplosbaar in water' (Ph Eur). Volgens het Richtsnoer voor het onderzoek naar bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1) van het CHMP wordt een geneesmiddelsubstantie beschouwd als zeer oplosbaar als de hoogste enkelvoudige dosis die wordt toegediend als formulering(en) met onmiddellijke afgifte volledig wordt opgelost in 250 ml buffer in het traject van pH 1 – 6,8 bij 37 ± 1 °C. Voor Okrido is dit gelijk aan 0,536 mg/ml voor prednisolonfosfaat. De MAH heeft oplosbaarheidsgegevens verstrekt die aantonen dat prednisolonnatriumfosfaat (PSP) bij een concentratie van ~ 8,9 mg/ml volledig wordt opgelost in water, en dat prednisolon in het pH-traject van 1 tot 8 in oplossing blijft.

Oplosbaarheid en/of het oplossen worden daarom niet beschouwd als beperkende factoren in termen van *in vivo* absorptie.

- Doordringingsvermogen/Absorptie

De aanvrager heeft de resultaten ingediend van een *in vitro* onderzoek naar het doordringingsvermogen van prednisolon met behulp van gevalideerde methodologie met gebruikmaking van het Caco-2-celmonolaagmodel.

De resultaten geven aan dat het doordringingsvermogen van prednisolon hoog is, of deze nu direct, als Okrido of als oplosbare prednisolontabletten wordt toegepast. Na transport door de Caco-2-celmonolaag heen werd prednisolon teruggewonnen in het traject van 84% tot 106% van de toegepaste dosis, of dat nu was als prednisolonnatriumfosfaat, orale Okrido-oplossing of het referentiegeneesmiddel oplosbare prednisolontabletten van Sovereign. Dit komt overeen met literatuurgegevens over de biologische beschikbaarheid van prednisolon.

Samengevat, de resultaten van het *in vitro* onderzoek naar het doordringingsvermogen van prednisolon met gebruikmaking van het Caco-2-celmodel toonden aan dat prednisolon een hoog doordringingsvermogen vertoont die kenmerkend is voor BCS-klasse I-stoffen, en ook dat het doordringingsvermogen van prednisolon niet wordt beïnvloed door het excipiëns sorbitol in Okrido. De gegevens over ht doordringingsvermogen weerspiegelen de beschikbare literatuurgegevens, die aangeven dat prednisolon snel en bijna volledig passief wordt geabsorbeerd vanuit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal.

- Excipiënten

Het excipiëns sorbitol is beschikbaar in Okrido (500 mg/ml) en niet in het referentiegeneesmiddel. Gezien het feit dat het referentiegeneesmiddel en Okrido orale oplossingen zijn ten tijde van de toediening, is de volgende bepaling van aanhangsel II van het Richtsnoer voor het onderzoek naar bio-equivalentie (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev. 1) van toepassing:

'Orale oplossingen

Als het testproduct een waterige orale oplossing is ten tijde van de toediening en een werkzame stof in dezelfde concentratie als een goedgekeurde orale oplossing bevat, kunnen bio-equivalentieonderzoeken achterwege worden gelaten. Als de excipiënten echter de maagdarmpassage (bv. sorbitol, mannitol, etc.), absorptie (bv. oppervlakteactieve stoffen of excipiënten die invloed kunnen hebben op transporteiwitten), in vivo oplosbaarheid (bv. co-oplosmiddelen) of in vivo stabiliteit van de werkzame stof kunnen beïnvloeden, dient een bio-equivalentieonderzoek te worden uitgevoerd, tenzij de verschillen in de hoeveelheden van deze excipiënten voldoende kunnen worden gerechtvaardigd door verwijzing naar andere gegevens. Voor orale oplossingen en "biowaivers" gelden dezelfde eisen inzake vergelijkbaarheid van excipiënten (zie aanhangsel III, rubriek IV.2 Excipiënten).'

De MAH heeft gepubliceerde klinische gegevens ingediend (Lucas-Bouwmann 2001[1]) ter ondersteuning van het ontbreken van een klinisch relevant effect van sorbitol op prednisolonabsorptie. Verpulverde prednisolontabletten werden vergeleken met prednisolonsiroop (met sorbitol) bij kinderen met acuut astma, met gebruikmaking van dyspneu als klinisch eindpunt. De auteurs van het onderzoek ontdekten dat er geen verschil in dyspneuscores was en concludeerden dat er sprake was van therapeutische equivalentie, wat ook bio-equivalentie impliceert.

De MAH heeft ook het uittreksel van een observationeel onderzoek verstrekt (Staubach 2010[2]) ter ondersteuning van de klinische werkzaamheid van de orale prednisolonoplossing die sorbitol bevat bij patiënten op de spoedeisende hulp met urticaria en/of Quincke-oedeem. De werkzaamheid werd door patiënten en de arts gemeten door een waarde toe te kennen aan zowel de verdwijning van de symptomen als de veiligheid en verdraagbaarheid. De snelle verdwijning van de symptomen was vergelijkbaar met i.v. therapie met prednisolon, en de veiligheid en verdraagbaarheid werden aangetoond.

---

[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

De door de MAH verstrekte verklaringen van wetenschappelijke deskundigen suggereren dat prednisolon snel en bijna volledig passief wordt geabsorbeerd vanuit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal (maag, duodenum en dunne darm) alvorens het colon te bereiken waar sorbitol bij een voldoende hoge concentratie een osmotisch laxerend effect kan uitoefenen.

Erkend wordt dat sorbitol door zijn osmotische effect de gastro-intestinale motiliteit kan verhogen, daarmee de gastro-intestinale passagetijd verminderend, wat op zijn beurt de geneesmiddelenabsorptie kan verlagen. Chen et al[3] (2007)[4] toonden inderdaad aan dat in de aanwezigheid van sorbitol de Cmax en AUC van ranitidine (BCS-klasse III, stof met laag doordringingsvermogen) significant waren verlaagd, terwijl bij metoprolol (BCS-klasse I-stof met hoog doordringingsvermogen) alleen de Cmax op een vergelijkbare manier werd beïnvloed. Rekening houdend met de hoge oplosbaarheid en de snelle en bijna volledige absorptie langs de hele lengte van de dunne darm was het CHMP echter van mening dat de hoeveelheid geabsorbeerde prednisolon niet significant zal worden beïnvloed door een verminderde verblijftijd van de toegediende dosis in welk segment van de darm ook, of door een verminderde intestinale verblijftijd in het algemeen.

Aanbeveling

Zowel Okrido als het referentieproduct worden vóór toediening opgelost in water en worden beschouwd als orale oplossingen, die een hoge oplosbaarheid over het gehele gastro-intestinale fysiologische pH-traject vertonen. Oplosbaarheid en het oplossen worden niet beschouwd als beperkende factoren in termen van *in vivo* absorptie.

Het doordringingsvermogen is onderzocht met gebruikmaking van het *in vitro* Caco-2-celmonolaagmodel en de resultaten toonden aan dat prednisolon een hoog doordringingsvermogen vertoont die kenmerkend is voor BCS-klasse I-stoffen, en ook dat het doordringingsvermogen van prednisolon niet significant wordt beïnvloed door het excipiëns sorbitol in Okrido. De gegevens over het doordringingsvermogen weerspiegelen de beschikbare literatuur, die aangeeft dat prednisolon snel en bijna volledig wordt geabsorbeerd door het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal.

Gebaseerd op de ingediende *in vitro* gegevens met betrekking tot het Caco-2-celmonolaagmodel (model voor het testen van het doordringingsvermogen), gepubliceerde literatuur en de mondelinge uitleg door de MAH op 26 juni 2013 is het CHMP van mening dat de “biowaiver” aanvaardbaar is, en concludeerde het daarom dat de baten/risicoverhouding voor Okrido bij de van toepassing zijnde indicaties gunstig is.

Redenen voor een positief advies

Overwegende dat

- het Comité de kennisgeving van de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG, die door het Verenigd Koninkrijk in gang werd gezet, in aanmerking heeft genomen;
- het Comité alle gegevens heeft bestudeerd die door de houder van de handelsvergunning werden ingediend over het mogelijke ernstige risico voor de volksgezondheid, met name wat de werkzaamheid en veiligheid van de orale oplossing van Okrido van 6 mg/ml betreft;
- het Comité van mening was dat de “biowaiver” die werd toegepast in plaats van een *in vivo* onderzoek naar de biologische beschikbaarheid van Okrido aanvaardbaar was, omdat:

[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, 73-80

[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, 73-80

- zowel Okrido als het referentieproduct vóór toediening worden opgelost in water en worden beschouwd als orale oplossingen, die een hoge oplosbaarheid over het gehele gastro-intestinale fysiologische pH-traject vertonen. Oplosbaarheid en/of het oplossen worden daarom niet beschouwd als beperkende factoren in termen van *in vivo* absorptie.
- prednisolon (als natriumfosfaat) een hoog doordringingsvermogen vertoont, zoals bepaald met behulp van het *in vitro* Caco-2-celdoordringingsvermogenmodel, en het doordringingsvermogen van Okrido niet wordt beïnvloed door het excipiëns sorbitol;
- prednisolon snel en bijna volledig wordt geabsorbeerd in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal.

- het Comité ook de literatuurgegevens heeft vermeld die waren ingediend, die aantoonden dat sorbitol in orale prednisolonoplossingen geen klinisch relevant effect zou moeten uitoefenen in termen van werkzaamheid en veiligheid, hoewel het erkende dat deze literatuur minder relevant was voor de overweging van de “biowaiver”;
- het Comité daarom tot de conclusie kwam dat de “biowaiver” gerechtvaardigd was en de baten-risicoverhouding voor Okrido bij de van toepassing zijnde indicaties gunstig is;

heeft het CHMP aanbevolen de handelsvergunning te verlenen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter blijven zoals de definitieve versies die zijn overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep als vermeld in bijlage III bij dit advies.