

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Denne indbringelse vedrører en ansøgning om markedsføringstilladelse for Micrazym 10 000 og 25 000 Ph. Eur.-enheder, enterokapsler, via den decentrale procedure. Retsgrundlaget er artikel 10, litra a), i direktiv 2001/83/EF, og den almindeligt anerkendte medicinske anvendelse af det aktive stof i Micrazym blev på denne baggrund anset for at være påvist med anerkendt virkning og et acceptabelt sikkerhedsniveau, idet ansøgningen om markedsføringstilladelse kan baseres på resultater fra den videnskabelige litteratur.

Micrazym 10 000 and 25 000 Ph. Eur.-enheder er enteromikropellets af svinebugspytkirtelenzymer i kapsler, som virker lokalt i mave-tarm-kanalen, og systemisk absorption er ikke nødvendig for at virkningen opnås.

Den foreslåede indikation er en substitutionsterapi for behandling af eksokrin bugspytkirtelinsufficiens forårsaget af mucoviscidose (cystisk fibrose) eller andre sygdomme i bugspytkirtlen (kronisk pankreatitis efter pankreatektomi, kræft i bugspytkirtlen) hos voksne, unge og børn. Hovedformålet med behandlingen med bugspytkirtelekstrakter er at regulere utilstrækkelig fordøjelse.

Den største uoverensstemmelse mellem referencemedlemsstaten og de berørte medlemsstater vedrørte, om *in vitro*-opløsningsdataene var tilstrækkelige til at etablere en forbindelse og påvise ligheden mellem de ansøgte lægemidler og det produkt, der er beskrevet i den litteratur, der henvises til, med henblik på at understøtte virkningen og sikkerheden af produktet i denne WEU-ansøgning, der vedrører en enteroformulering. Dette var delvist baseret på forskellige opfattelser af, i hvor høj grad retningslinjerne for ækvivalensundersøgelser er anvendelige til at påvise terapeutisk ækvivalens for lokalt anvendte, lokalt virkende lægemidler (LALA'er) i mave-tarm-kanalen (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Den foreslåede formulering indeholder centrale hjælpestoffer, som ikke påvirker den lokale eksponering, som det også er tilfældet for produkterne i de studier i litteraturen, der henvises til. Enteroovertrækshjælpestofferne i Micrazym er sammenlignelige med dem i hovedparten af produkterne i den fremlagte litteratur. Desuden viste sammenligningen mellem godkendte lægemidler med bugspytkirtelenzymer i den videnskabelige litteratur, at de trods forskelle i kapselstørrelse og -indhold alle tilsyneladende havde en anerkendt virkning og et acceptabelt sikkerhedsniveau.

In vitro-opløsningsdata for enteropellets viste, at det aktive stof ikke frigives ved en pH på under 4,5, ligesom for Creon (et af de produkter, der henvises til i den videnskabelige litteratur), og enzymerne vil dermed ikke blive nedbrudt, inden de når frem til det tiltænkte virkningssted. Desuden er der påvist en sammenlignelig opløsningsgrad mellem Micrazym og Creon ved pH-værdier på 6 og 6,8 (efter 2 timers forbehandling ved pH 1,2), som er værdierne på virkningsstedet. Disse *in vitro*-opløsningsdata viser, at det aktive stof vil blive frigivet ved de lokale pH-værdier, som findes i mave-tarm-kanalen på virkningsstedet er (dvs. i duodenum, hvor enzymerne kommer ind i mave-tarm-kanalen under fysiologiske omstændigheder), og det blev ikke anset for nødvendigt at foretage yderligere opløselighedstest ved andre pH-værdier.

CHMP anerkendte, at virkningsmekanismen for bugspytkirtelenzymprodukter (PEP'er) er baseret på enzymatisk nedbrydning af fødevarebestanddele, og at pH-betingelserne kan være anderledes hos patienter med bugspytkirtelinsufficiens. CHMP fandt imidlertid, at målingen af den lipolytiske aktivitet efter opløsning ved forskellige pH-værdier, der er relevante for denne enteroovertrukne

formulering og bestemmelsen af den lipolytiske, amylolytiske og proteolytiske aktivitet ved den fastlagte pH-værdi, betragtes som en gyldig *in vitro*-test til at understøtte frigivelsen og aktiviteten på virkningsstedet.

CHMP konkluderede, at de fremlagte data, herunder offentliggjort videnskabelig litteratur og *in vitro*-undersøgelser, i dette tilfælde er tilstrækkelige til at påvise frigivelsen og virkningen af det aktive stof lokalt i mave-tarm-kanalen som tilsigtet og dermed påvise en sammenlignelig virkning og sikkerhed. I betragtning af det brede terapeutiske vindue for bugspytkirtelenzymprodukter fandt CHMP derfor, at der ikke var behov for yderligere *in vivo*-test i det særlige tilfælde med dette lokalt virkende biologiske aktive stof.

CHMP var af den opfattelse, at de af ansøgeren forelagte data i dette specifikke tilfælde var tilstrækkelige til at etablere en forbindelse mellem det ansøgte produkt og det i litteraturen beskrevne lægemiddel, og konkluderede, at produkterne på trods af de eksisterende forskelle kan anses for at være sammenlignelige og dermed opfylde kravene til en ansøgning om en almindelig anerkendt anvendelse.

CHMP konkluderede, at fordelene ved Micrazym opvejer risiciene, og anbefalede udstedelse af markedsføringstilladelse for Micrazym 10 000 og 25 000 Ph. Eur.-enheder, enteromikropellets i kapsler, i alle berørte medlemsstater.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede indbringelsen i henhold til artikel 29, stk. 4, i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget gennemgik samtlige data, som ansøgeren havde fremlagt, herunder den offentliggjorte litteratur og *in vitro*-opløselighedsdata, i forbindelse med de indsigelser, der er rejst som en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.
- Udvalget fandt, at de fremlagte data, herunder *in vitro*-opløsningsdataene, er tilstrækkelige til at påvise det aktive stofs frigivelse og virkning lokalt i mave-tarm-kanalen som tilsigtet.
- I det specifikke tilfælde med denne ansøgning om en almindelig anerkendt anvendelse var udvalget af den opfattelse, at de fremlagte data etablerede en forbindelse mellem Micrazym og det produkt, der er beskrevet i den videnskabelige litteratur, og derfor påviser ligheden mellem dem.

Udvalget finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Micrazym og relaterede navne er positivt, og anbefaler derfor udstedelse af markedsføringstilladelse for de lægemidler, der er anført i bilag I til CHMP's udtalelse. Produktinformationen er fortsat den endelige version som fastlagt under behandlingen i koordinationsgruppen, jf. bilag III til CHMP's udtalelse.