

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Diese Befassung betrifft einen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen im dezentralisierten Verfahren für Micrazym 10 000 und 25 000 Ph.-Eur.-Einheiten, magensaftresistente Kapseln. Rechtsgrundlage ist Artikel 10a der Richtlinie 2001/83/EG, wonach der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Ergebnissen aus der wissenschaftlichen Dokumentation beruhen kann, da die allgemeine medizinische Verwendung des Wirkstoffs Micrazym als nachgewiesen gilt und dieser eine anerkannte Wirksamkeit sowie einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweist.

Micrazym 10 000 und 25 000 Ph.-Eur.-Einheiten sind magensaftresistente Mikropellets aus Pankreasenzymen vom Schwein (Pankreatin) in Kapseln, die lokal im Verdauungstrakt wirken; für ihre Wirkung ist keine systemische Resorption erforderlich.

Die vorgeschlagene Indikation ist eine Ersatztherapie zur Behandlung exokriner Pankreasinsuffizienz aufgrund von Mukoviszidose (zystische Fibrose) oder anderen Bauchspeicheldrüsenerkrankungen (chronische Pankreatitis, nach einer Pankreatektomie, Bauchspeicheldrüsenkrebs) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Das Hauptziel der Behandlung mit Pankreasextrakten ist es, Maldigestion zu verhindern.

zentrale strittige Punkt zwischen dem Referenzmitgliedstaat und den abweichenden betroffenen Mitgliedstaaten betraf die Hinlänglichkeit von In-vitro-Auflösungsdaten zur Herstellung einer Verbindung, die die Ähnlichkeit der Arzneimittel, für die der Antrag gestellt wurde, und des in der eingereichten Literatur beschriebenen Arzneimittels belegt, um die Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels, bei dem es sich um eine magensaftresistente Formulierung handelt, im Rahmen dieses Antrags auf Genehmigung aufgrund einer allgemeinen medizinischen Verwendung zu untermauern. Dies beruhte teilweise auf einem unterschiedlichen Verständnis des Grades der Anwendbarkeit der Leitlinie für Äquivalenzstudien zum Nachweis der therapeutischen Äquivalenz für lokal angewendete, im Magen-Darm-Trakt lokal wirkende Arzneimittel (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP)

Die vorgeschlagene Formulierung enthält Kernhilfsstoffe, die keinen Einfluss auf die lokale Exposition haben, wie es auch bei den Hilfsstoffen der Fall ist, die in den genannten Literaturstudien verwendet werden. Die in der magensaftresistenten Beschichtung von Micrazym enthaltenen Hilfsstoffe sind mit denen der meisten in der eingereichten Literatur genannten Arzneimittel vergleichbar. Darüber hinaus zeigte der in der wissenschaftlichen Literatur dargestellte Vergleich zwischen zugelassenen Pankreatinpräparaten, dass trotz der Unterschiede in Bezug auf Kapselgröße und -inhalt alle Arzneimittel eine anerkannte Wirksamkeit und einen annehmbaren Grad an Sicherheit aufweisen.

In-vitro-Auflösungsdaten für magensaftresistente Pellets zeigten, dass der Wirkstoff von Micrazym, wie auch von Kreon (eines der in der wissenschaftlichen Literatur genannten Arzneimittel), nicht bei einem pH-Wert von < 4,5 freigesetzt wird, wodurch der Abbau der Enzyme vor dem beabsichtigten Wirkort verhindert wird. Außerdem wurde eine vergleichbare Auflösung zwischen Micrazym und Kreon bei einem pH-Wert von 6 und 6,8 (nach 2 Std. Vorbehandlung bei einem pH-Wert von 1,2) nachgewiesen, wobei diese pH-Werte jenen des Wirkorts entsprechen. Diese In-vitro-Auflösungsdaten zeigen, dass der Wirkstoff bei dem lokalen pH-Wert des Verdauungstrakts – dem bestimmungsgemäßen Wirkort (d. h. im Duodenum, wo die Enzyme unter physiologischen

Bedingungen in den Verdauungstrakt gelangen) – freigesetzt wird, und es wurden keine weiteren Auflösungs-tests für andere pH-Werte als notwendig erachtet.

Der CHMP erkannte an, dass der Wirkmechanismus von Pankreatinpräparaten auf dem enzymatischen Aufschluss von Nahrungsbestandteilen beruht und dass die pH-Bedingungen bei Patienten mit Pankreasinsuffizienz verändert werden können. Der CHMP war jedoch der Auffassung, dass die Messung der lipolytischen Aktivität nach der Auflösung bei unterschiedlichen pH-Werten, die für diese enterisch beschichtete Formulierung relevant sind, und die Bestimmung der lipolytischen, amylolytischen und proteolytischen Aktivität bei einem festgelegten pH-Wert als gültiger In-vitro-Test zu betrachten sind, um die Freisetzung und Wirkung am Wirkort zu belegen.

Schlussfolgernd vertrat der CHMP die Meinung, dass die eingereichten Daten, einschließlich veröffentlichter wissenschaftlicher Literatur und In-vitro-Studien, in diesem Fall ausreichen, um die bestimmungsgemäße lokale Freisetzung und Wirkung des Wirkstoffs im Verdauungstrakt und somit eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit nachzuweisen. Daher war der CHMP, auch unter Berücksichtigung des breiten therapeutischen Fensters von Pankreatinpräparaten, der Auffassung, dass im besonderen Fall dieses lokal wirkenden biologischen Wirkstoffs kein Bedarf an zusätzlichen In-vivo-Prüfungen besteht.

Der CHMP war der Ansicht, dass die vom Antragsteller eingereichten Daten in diesem spezifischen Fall ausreichend waren, um eine Verbindung zwischen dem Arzneimittel, für das der Antrag gestellt wurde, und dem in der Literatur beschriebenen Arzneimittel herzustellen, und gelangte zu dem Schluss, dass die Arzneimittel trotz der bestehenden Unterschiede als ähnlich angesehen werden können und somit die Anforderungen für einen Antrag auf Genehmigung aufgrund allgemeiner medizinischer Verwendung erfüllen.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Micrazym die mit seiner Verwendung verbundenen Risiken überwiegt, und empfahl die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Micrazym 10 000 und 25 000 Ph.-Eur.-Einheiten magensaftresistente Mikropellets in Kapseln in allen betroffenen Mitgliedstaaten.

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Antragsteller eingereichten Daten, einschließlich der veröffentlichten Literatur und In-vitro-Auflösungsdaten, in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Auffassung, dass die vorgelegten Daten einschließlich der In-vitro-Auflösungsdaten ausreichen, um die bestimmungsgemäße lokale Freisetzung und Wirkung des Wirkstoffs im Verdauungstrakt nachzuweisen.
- Im speziellen Fall dieses Antrags auf Genehmigung aufgrund allgemeiner medizinischer Verwendung war der Ausschuss der Ansicht, dass aufgrund der eingereichten Daten eine Verbindung zwischen Micrazym und dem in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Arzneimittel hergestellt und daher ihre Ähnlichkeit belegt werden konnte.

Der Ausschuss war daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Micrazym und zugehörigen Bezeichnungen positiv ist, und empfiehlt daher, die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der in Anhang I der Stellungnahme des CHMP aufgeführten Arzneimittel zu erteilen. Die Produktinformation bleibt in der endgültigen Fassung, die während des Befassungsverfahrens der Koordinierungsgruppe formuliert wurde und in Anhang III der Stellungnahme des CHMP aufgeführt ist.