

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Deze verwijzing betreft een via de gedecentraliseerde procedure ingediende aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen van Micrazym 10 000 en 25 000 Ph. Eur.-eenheden, maagsapresistente capsules. De rechtsgrondslag hiervoor bestaat in artikel 10 bis van Richtlijn 2001/83/EG, op grond waarvan de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen mag worden gebaseerd op resultaten uit de wetenschappelijke literatuur, aangezien het aangetoond geacht werd dat de werkzame stof van Micrazym reeds lang in de medische praktijk wordt gebruikt en een erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau biedt.

Micrazym 10 000 en 25 000 Ph. Eur.-eenheden zijn maagsapresistente microkorrels van pancreasenzymen afkomstig van varkens in capsules die lokaal in het maagdarmkanaal werken. Voor de werking ervan is geen systemische absorptie nodig.

De voorgestelde indicatie is een substitutietherapie voor de behandeling van exocriene pancreasinsufficiëntie als gevolg van mucoviscidose (cystische fibrose) of andere pancreasziekten (chronische pancreatitis, na pancreatectomie, pancreaskanker) bij volwassenen, adolescenten en kinderen. Het voornaamste doel van de behandeling met pancreasextracten is het tegengaan van maldigestie.

Het belangrijkste verschil van mening tussen de rapporterende lidstaat en bepaalde betrokken lidstaten betrof de toereikendheid van in-vitrogegevens over de oplosbaarheid om een brug te vormen waarmee de vergelijkbaarheid kon worden aangetoond tussen de producten waarvoor de aanvraag werd ingediend en het middel zoals beschreven in de genoemde literatuur, ter ondersteuning van de werkzaamheid en veiligheid van het middel in het geval van deze aanvraag op basis van langdurig gebruik in de medische praktijk, die betrekking heeft op een maagsapresistente formulering. Dit vloeide deels voort uit uiteenlopende opvattingen over de mate van toepasbaarheid van het richtsnoer inzake equivalentiestudies voor het aantonen van therapeutische equivalentie voor lokaal toegepaste, lokaal werkende producten in het maagdarmkanaal (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

De voorgestelde formulering bevat essentiële hulpstoffen die niet van invloed zijn op de lokale blootstelling, zoals ook het geval is voor de producten die in de genoemde literatuurstudies worden gebruikt. De hulpstoffen in de maagdarmsapresistente coating van Micrazym zijn vergelijkbaar met die van de meeste producten die worden genoemd in de overgelegde literatuur. Bovendien bleek uit de vergelijking tussen goedgekeurde geneesmiddelen die pancreasenzymen bevatten in de wetenschappelijke literatuur dat, ondanks verschillen in de afmetingen en inhoud van de capsules, alle middelen een erkende werkzaamheid en een aanvaardbaar veiligheidsniveau hadden.

Uit in-vitrogegevens over de oplosbaarheid die van toepassing zijn op maagsapresistente korrels, bleek dat bij Micrazym, net als bij Creon (een van de producten waar in de wetenschappelijke literatuur naar wordt verwezen), de werkzame stof bij pH < 4,5 niet vrijkomt, waardoor wordt voorkomen dat de enzymen worden afgebroken voordat ze de beoogde werkingsplaats bereiken. Bovendien werd aangetoond dat de oplosbaarheid van Micrazym bij pH 6 en 6,8 (na twee uur voorbehandeling bij pH 1,2), d.w.z. pH-waarden die overeenkomen met die op de werkingsplaats, vergelijkbaar is met die van Creon. Uit deze in-vitrogegevens over de oplosbaarheid blijkt dat de werkzame stof vrijkomt bij de lokale gastro-intestinale pH-waarden op de werkingsplaats (d.w.z. in het duodenum, waar de enzymen in fysiologische omstandigheden in het maagdarmkanaal worden

opgenomen) en er werden geen verdere oplosbaarheidstests bij andere pH-concentraties noodzakelijk geacht.

Het CHMP erkende dat het werkingsmechanisme van producten die pancreasenzymen bevatten (PEP's) gebaseerd is op de enzymatische vertering van voedingscomponenten en dat de pH-omstandigheden bij patiënten met pancreasinsufficiëntie gewijzigd kunnen zijn. Het CHMP was echter van oordeel dat de meting van de lipolytische activiteit na oplossing, bij verschillende pH-waarden die relevant zijn voor deze enterische gecoate formulering, en de bepaling van de lipolytische, amylolytische en proteolytische activiteit bij gedefinieerde pH-waarden, kunnen worden beschouwd als een valide in-vitrotest ter ondersteuning van de afgifte en activiteit op de werkingsplaats.

Tot slot was het CHMP van oordeel dat de ingediende gegevens, waaronder gepubliceerde wetenschappelijke literatuur en in-vitro-onderzoeken, in dit geval voldoende zijn om de beoogde afgifte en werking van de werkzame stof lokaal in het maagdarmkanaal – en dus een vergelijkbare werkzaamheid en veiligheid – aan te tonen. Daarom was het CHMP, ook gezien het brede therapeutische venster van PEP's, van mening dat er geen aanvullende in-vivotests nodig waren in het specifieke geval van deze lokaal werkende biologische werkzame stof.

Het CHMP was van mening dat de door de aanvrager ingediende gegevens in dit specifieke geval voldoende waren om een brug te vormen tussen het middel waarvoor de aanvraag werd ingediend en het in de literatuur beschreven geneesmiddel, en concludeerde dat de producten ondanks de bestaande verschillen als vergelijkbaar kunnen worden beschouwd, waardoor wordt voldaan aan de eisen voor een aanvraag op basis van langdurig gebruik in de medische praktijk.

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de voordelen van Micrazym groter zijn dan de risico's ervan, en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van Micrazym 10 000 en 25 000 Ph. Eur.-eenheden, maagsapresistente microkorrels in capsules in alle betrokken lidstaten.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- Het Comité heeft de verwijzing krachtens artikel 29, lid 4, van Richtlijn 2001/83/EG in aanmerking genomen.
- Het CHMP heeft het geheel aan door de aanvrager ingediende gegevens, waaronder gepubliceerde literatuur en in-vitrogegevens over de oplosbaarheid, beoordeeld in het licht van de aangevoerde bezwaren in verband met een potentieel ernstig risico voor de volksgezondheid.
- Het Comité was van oordeel dat de overgelegde gegevens, waaronder in-vitrogegevens over de oplosbaarheid, voldoende zijn om de beoogde afgifte en werking van de werkzame stof lokaal in het maagdarmkanaal aan te tonen.
- In het specifieke geval van deze aanvraag op basis van langdurig gebruik in de medische praktijk was het Comité van mening dat de ingediende gegevens een brug slaan tussen Micrazym en het in de wetenschappelijke literatuur beschreven product en derhalve de vergelijkbaarheid ervan aantonen.

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Micrazym en verwante namen gunstig is en adviseert daarom de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de in bijlage I bij het CHMP-advies genoemde geneesmiddelen te verlenen. De productinformatie blijft ongewijzigd ten opzichte van de definitieve versie die werd overeengekomen tijdens de procedure van de Coördinatiegroep, zoals vermeld in bijlage III bij het advies van het CHMP.