

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Detta hänskjutningsärende gäller en ansökan om godkännande för försäljning via det decentraliserade förfarandet för Micrazym 10 000 och 25 000 Ph. Eur. enheter, enterokapslar. Den rättsliga grunden är artikel 10 a i direktiv 2001/83/EG, enligt vilken ansökan om godkännande för försäljning kan bygga på resultat från vetenskaplig litteratur, eftersom den väletablerade medicinska användningen av den aktiva substansen i Micrazym ansågs vara påvisad, med erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå.

Micrazym 10 000 och 25 000 Ph. Eur. enheter är mikrogranulat av pankreasenzymer från svin i enterokapslar, som verkar lokalt i mag-tarmkanalen och ingen systemisk absorption behövs för deras verkan.

Den föreslagna indikationen är substitutionsterapi för behandling av exokrin bukspottkörtelsvikt på grund av mukoviskidos (cystisk fibros) eller andra pankreassjukdomar (kronisk pankreatit, post pankreatektomi, pankreascancer) hos vuxna, ungdomar och barn. Det främsta syftet med behandling med pankreasextrakt är kontroll av dålig matsmältning.

Den främsta oenigheten mellan referensmedlemsstaten och de avvikande berörda medlemsstaterna gällde tillräckligheten av in vitro-upplösningsdata för att fastställa en överbryggning som påvisar likheten mellan de produkter som ansökan gäller och den produkt som beskrivs i den refererade litteraturen, till stöd för produktens effekt och säkerhet när det gäller denna ansökan om väletablerad användning, som gäller en enteroberedning. Detta byggde delvis på en annan förståelse av i hur stor grad "Guideline on equivalence studies" kan tillämpas för att påvisa terapeutisk likvärdighet för lokalt tillämpade, lokalt verkande (LALA, Locally Applied, Locally Acting) produkter i mag-tarmkanalen (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Den föreslagna beredningen innehåller centrala hjälpämnen som inte påverkar den lokala exponeringen, vilket även gäller för de produkter som används i de refererade litteraturstudierna. Hjälpämnena i enterodrageringen till Micrazym är jämförbara med dem i de flesta av de produkter som nämns i den inlämnade litteraturen. Jämförelsen mellan godkända medicinska pankreasenzymprodukter som framförs i den vetenskapliga litteraturen visade dessutom att alla produkter, trots skillnader i kapselstorlek och kapselinnehåll, föreföll ha en erkänd effekt och godtagbar säkerhetsnivå.

In vitro-upplösningsdata tillämpliga på enterogranulat visade att den aktiva substansen för Micrazym, liksom den för Creon (en av de produkter som nämns i den vetenskapliga litteraturen), inte frisätts vid pH < 4,5, vilket förhindrar att enzymerna bryts ner före det avsedda verkningsstället. Vidare har jämförbar upplösning påvisats mellan Micrazym och Creon vid pH 6 och 6,8 (efter 2 timmars förbehandling vid pH 1,2). Dessa pH-nivåer motsvarar verkningsställets. Dessa in vitro-upplösningsdata visar att den aktiva substansen frisätts vid det lokala gastrointestinala pH-värdet på verkningsstället (dvs. i duodenum, där enzymerna tränger in i mag-tarmkanalen under fysiologiska förhållanden). Inga ytterligare upplösningstester vid andra pH-nivåer ansågs nödvändiga.

CHMP erkände att verkningsmekanismen för pankreasenzymprodukter (PEP) bygger på enzymatisk nedbrytning av födokomponenter och att pH-förhållandena kan vara annorlunda hos patienter med bukspottkörtelsvikt. CHMP fann dock att mätningen av lipolytisk aktivitet efter upplösning, vid olika pH som är relevanta för denna dragerade enteroberedning, och

bestämningen av lipolytisk, amylolytisk och proteolytisk aktivitet vid det fastställda pH-värdet anses vara ett giltigt in vitro-test till stöd för frisättningen och aktiviteten på verkningsstället.

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att de inlämnade uppgifterna, inklusive den publicerade vetenskapliga litteraturen och in vitro-studier, i detta fall är tillräckliga för att visa att den aktiva substansen frisätts och verkar lokalt i mag-tarmkanalen såsom avsett, och därmed har jämförbar effekt och säkerhet. Därför ansåg CHMP, även med tanke på det breda terapeutiska fönstret för PEP, att det inte fanns något behov av ytterligare in vivo-testning i det särskilda fallet med denna lokalt verkande biologiska aktiva substans.

CHMP fann att de data som sökanden lämnat in var tillräckliga i detta specifika fall för att fastställa överbryggningen mellan den sökta produkten och det läkemedel som beskrivs i litteraturen, och drog slutsatsen att produkterna kan anses vara likartade trots de befintliga skillnaderna, och att de därmed uppfyller kraven för en ansökan om väletablerad användning.

CHMP fann att nyttan med Micrazym är större än riskerna och rekommenderade att godkännandet för försäljning beviljas för Micrazym 10 000 och 25 000 Ph. Eur. Enheter mikrogranulat i enterokapslar i alla berörda medlemsstater.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är som följer:

- Kommittén har beaktat hänskjutningsärendet enligt artikel 29.4 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de sammantagna data som den sökande har lämnat in, inklusive publicerad litteratur och in vitro-upplösningsuppgifter, med anledning av de invändningar som gjorts på grund av en potentiell allvarlig risk för folkhälsan.
- Kommittén ansåg att de inlämnade uppgifterna, inklusive in vitro-upplösningsuppgifter, är tillräckliga för att visa att den aktiva substansen frisätts och verkar lokalt i mag-tarmkanalen såsom avsett.
- I det specifika fallet med denna ansökan om väletablerad användning fann kommittén att de inlämnade uppgifterna fastställde en överbryggning mellan Micrazym och den produkt som beskrivs i den vetenskapliga litteraturen och därför påvisar deras likhet.

Kommittén anser därmed att nytta-riskförhållandet för Micrazym och associerade namn är gynnsamt och rekommenderar därför beviljande av godkännandet/godkännandena för försäljning av läkemedlen i bilaga I till CHMP:s yttrande. Produktinformationen kvarstår i den slutliga version som fastställdes under förfarandet i samordningsgruppen och som anges i bilaga III till CHMP:s yttrande.