

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η παρούσα παραπομπή αφορά αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μέσω της αποκεντρωμένης διαδικασίας για το Micrazym 10 000 και 25 000 μονάδες κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Η νομική βάση είναι το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, σύμφωνα με το οποίο, δεδομένου ότι η καθιερωμένη ιατρική χρήση της δραστικής ουσίας Micrazym θεωρείται αποδεδειγμένη, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας, η αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας μπορεί να βασίζεται στα αποτελέσματα από την επιστημονική βιβλιογραφία.

Το Micrazym, 10 000 και 25 000 μονάδες κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία είναι γαστροανθεκτικά σύμπηκτα ενζύμων παγκρέατος χοίρων σε κάψουλες, τα οποία δρουν τοπικά στον γαστρεντερικό σωλήνα και δεν απαιτείται συστηματική απορρόφηση για τη δράση τους.

Η προτεινόμενη ένδειξη είναι μια θεραπεία υποκατάστασης για τη θεραπεία της εξωκρινικής παγκρεατικής ανεπάρκειας λόγω της βλεννογόνωσης (κυστική ίνωση) ή άλλων παγκρεατικών νόσων (χρόνια παγκρεατίτιδα μετά από παγκρεατεκτομή, καρκίνος του παγκρέατος) σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά. Ο κύριος στόχος της θεραπείας με παγκρεατικά εκχυλίσματα είναι ο έλεγχος της δυσπεψίας.

Η κύρια διαφωνία μεταξύ του κράτους μέλους αναφοράς και των αποκλινόντων ενδιαφερόμενων κρατών μελών αφορούσε την επάρκεια των δεδομένων διάλυσης in vitro για την τεκμηρίωση μιας σύνδεσης που καταδεικνύει την ομοιότητα των προϊόντων για τα οποία υποβλήθηκε αίτηση και του προϊόντος που περιγράφεται στην αναφερόμενη βιβλιογραφία, προς στήριξη της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του προϊόντος στην περίπτωση της παρούσας αίτησης καθιερωμένης ιατρικής χρήσης, η οποία αφορά γαστροανθεκτικό σκεύασμα. Αυτή η διαφωνία βασιζόταν εν μέρει στη διαφορετική κατανόηση του βαθμού εφαρμοσιμότητας των κατευθυντήριων γραμμών σχετικά με τις μελέτες ισοδυναμίας για την απόδειξη της θεραπευτικής ισοδυναμίας προϊόντων τοπικής εφαρμογής, τοπικής δράσης (LALA) στη γαστρεντερική οδό (CHMP/EWP/239/95 Αναθ.1- Διόρθ.1).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της CHMP

Το προτεινόμενο σκεύασμα περιέχει βασικά έκδοχα που δεν επηρεάζουν την τοπική έκθεση, όπως ισχύει και για τα προϊόντα που χρησιμοποιούνται στις προαναφερθείσες βιβλιογραφικές μελέτες. Τα έκδοχα γαστροανθεκτικής επίστρωσης που περιέχονται στο Micrazym είναι συγκρίσιμα με τα έκδοχα των περισσότερων προϊόντων που αναφέρονται στην υποβληθείσα βιβλιογραφία. Επιπλέον, η σύγκριση μεταξύ των εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων παγκρεατικών ενζύμων που παρουσιάζονται στην επιστημονική βιβλιογραφία κατέδειξε ότι, παρά τις διαφορές στο μέγεθος και το περιεχόμενο των καψακίων, όλα φαίνεται να παρουσιάζουν αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας.

Δεδομένα σχετικά με τη διάλυση in vitro που ισχύουν για τα γαστροανθεκτικά σύμπηκτα (pellet) κατέδειξαν ότι για το Micrazym, όπως και για το Creon (ένα από τα προϊόντα που αναφέρονται στην επιστημονική βιβλιογραφία), η δραστική ουσία δεν αποδεσμεύεται σε pH <4,5, αποτρέποντας κατ' αυτόν τον τρόπο την αποδόμηση των ενζύμων πριν από το προτεινόμενο σημείο δράσης. Επιπλέον, έχει καταδειχθεί συγκρίσιμη διάλυση μεταξύ του Micrazym και του Creon σε pH 6 και 6,8 (μετά από 2 ώρες προθεραπεία σε pH 1,2), επίπεδα pH που αντιστοιχούν στο σημείο δράσης. Αυτά τα δεδομένα in vitro σχετικά με τη διάλυση δείχνουν ότι η δραστική ουσία θα απελευθερωθεί στο τοπικό γαστρεντερικό pH όπου βρίσκεται ο τόπος δράσης (δηλ. στο δωδεκαδάκτυλο όπου τα ένζυμα εισέρχονται στον γαστρεντερικό σωλήνα σε φυσιολογικές συνθήκες) και δεν κρίθηκε απαραίτητη η διενέργεια περαιτέρω δοκιμών διάλυσης σε άλλα επίπεδα pH.

Η CHMP αναγνώρισε ότι ο μηχανισμός δράσης των προϊόντων παγκρεατικών ενζύμων (PEP) βασίζεται στην ενζυμική πέψη των συστατικών των τροφών και ότι οι συνθήκες του pH μπορούν να τροποποιηθούν σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια. Ωστόσο, η CHMP έκρινε ότι η μέτρηση της λιπολυτικής δράσης μετά τη διάλυση, σε διαφορετικά pH σχετικά με αυτό το εντερικό επικαλυμμένο σκεύασμα, και ο προσδιορισμός της λιπολυτικής, αμυλολυτικής και πρωτεολυτικής δράσης σε καθορισμένο pH θεωρούνται έγκυρη δοκιμή *in vitro* για την υποστήριξη της απελευθέρωσης και της δραστηριότητας στο σημείο δράσης.

Συμπερασματικά, η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, συμπεριλαμβανομένης της δημοσιευμένης επιστημονικής βιβλιογραφίας και των *in vitro* μελετών, επαρκούν στην προκειμένη περίπτωση για την κατάδειξη της αποδέσμευσης και της δράσης της δραστικής ουσίας τοπικά στη γαστρεντερική οδό, όπως προβλέπεται, και, ως εκ τούτου, της συγκρίσιμης αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Ως εκ τούτου, λαμβάνοντας επίσης υπόψη το ευρύ θεραπευτικό εύρος (θεραπευτικό παράθυρο) των PEP, η CHMP έκρινε ότι δεν υπήρχε ανάγκη για πρόσθετες δοκιμές *in vivo* στη συγκεκριμένη περίπτωση της εν λόγω βιολογικής δραστικής ουσίας τοπικής δράσης.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα ήταν επαρκή στη συγκεκριμένη περίπτωση για την τεκμηρίωση της σύνδεσης μεταξύ του προϊόντος για το οποίο υποβλήθηκε αίτηση και του φαρμάκου που περιγράφεται στη βιβλιογραφία και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα προϊόντα μπορούν να θεωρηθούν παρόμοια παρά τις υφιστάμενες διαφορές, πληρώντας με τον τρόπο αυτό τις απαιτήσεις για μια καλά τεκμηριωμένη αίτηση χρήσης.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του Micrazym υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και εισηγήθηκε τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το Micrazym 10 000 και 25 000 μονάδες κατά την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, γαστροανθεκτικά σύμπληκτα σε καψάκια, σε όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Λόγοι για τη διατύπωση της γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η επιτροπή εξέτασε την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 29 παράγραφος 4 της οδηγίας 2001/83/EK.
- Η επιτροπή εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον αιτούντα, συμπεριλαμβανομένης της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας και των δεδομένων που αφορούν τη διάλυση *in vitro*, σε σχέση με τις ενστάσεις που διατυπώθηκαν ως προς τον δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για τη δημόσια υγεία.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα υποβληθέντα δεδομένα, περιλαμβανομένων των δεδομένων *in vitro* σχετικά με τη διάλυση, είναι επαρκή για την κατάδειξη της απελευθέρωσης και της δράσης της δραστικής ουσίας τοπικά στον γαστρεντερικό σωλήνα, όπως προβλέπεται.
- Στη συγκεκριμένη περίπτωση της αίτησης βάσει καθιερωμένης χρήσης, η επιτροπή διατύπωσε τη γνώμη ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν τεκμηριώνουν τη σύνδεση μεταξύ του Micrazym και του προϊόντος που περιγράφεται στην επιστημονική βιβλιογραφία και, ως εκ τούτου, καταδεικνύουν την ομοιότητά τους.

Κατά συνέπεια, η επιτροπή έκρινε θετική τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Micrazym και των λοιπών εμπορικών ονομασιών του και, ως εκ τούτου, εισηγείται τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται στο παράρτημα I της γνώμης της CHMP. Οι πληροφορίες

προϊόντος παραμένουν σύμφωνα με την τελική έκδοση που καταρτίστηκε κατά τη διαδικασία της ομάδας συντονισμού, όπως αναφέρονται στο παράρτημα III της γνώμης της CHMP.