

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Esildis käsitleb ravimi Micrazym (10 000 ja 25 000 Ph. Eur. ühikut, gastroresistentsed kapslid) müügiloo taotlust detsentraliseeritud menetluse kaudu. Õiguslik alus on direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 10a, mille kohaselt ravimi müügiloo taotlus võib põhineda teaduskirjanduse andmetel, sest Micrazymi toimeaine hästi tõestatud meditsiinilist kasutamist, tunnustatud efektiivsust ja vastuvõetavat ohutustaset peetakse tõendatuks.

Micrazymi (10000 ja 25000 Ph. Eur. ühikut) turustatakse kapslitena, milles on sea kõhunäärme ensüümide gastroresistentsed mikrograanulid. Need toimivad paikset seedetraktis ja nende toimeks ei ole vaja süsteemset imendumist.

Kavandatud näidustus on eksokriinse kõhunäärme puudulikkuse asendusravi mukovistsidoosi (tsüstiline fibroos) või muude kõhunäärmehaiguste (krooniline pankreatiit pärast pankreatektoomiat, kõhunäärmevähk) korral täiskasvanutel, noorukitel ja lastel. Kõhunäärmeekstraktidega ravi peamine eesmärk on seedehäirete reguleerimine.

Peamised erimeelsused viitelikmesriigi ja asjaomaste liikmesriikide vahel olid seotud *in vitro* lahustuvuse andmete piisavusega seose tõendamiseks taotletavate ravimite ja viidatud kirjanduses kirjeldatud ravimite vahel, et tõendada sarnasust, et toetada ravimi efektiivsust ja ohutust selle hästi tõestatud meditsiinilise kasutusega seotud taotluse korral, mis käsitleb gastroresistentset ravimvormi. See põhines osaliselt eri arusaamadel seedetraktis paikset kasutatavate ja paikset toimivate ravimite terapeutilise ekvivalentsuse tõendamise ekvivalentsusuuringute suuniste (CHMP/EWP/239/95, Rev.1, Corr.1) kohaldatavuse taseme kohta.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kavandatud koostis sisaldab peamisi abiaineid, mis ei mõjuta paikset kokkupuudet, nagu see on ka viidatud kirjandusuuringutes kasutatud ravimite korral. Micrazymis sisalduvad gastroresistentse katte abained on võrreldavad nendega, mis sisalduvad enamikus esitatud kirjanduses mainitud ravimites. Peale selle näitas kõhunäärme ensüüme sisaldavate heakskiidetud ja teaduskirjanduses esitatud ravimite võrdlus, et vaatamata kapsli suuruste ja sisu erinevustele olid need kõik tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutustasemega.

Gastroresistentsete graanulite *in vitro* lahustuvuse andmed näitasid, et Micrazymi, nagu ka Creoni (üks teaduskirjanduses viidatud ravimite) korral ei vabane toimeaine pH < 4,5 juures, takistades seega ensüümide lagunemist enne kavandatud toimekohta. Lisaks on tõendatud Micrazymi ja Creoni võrreldav lahustuvus pH-väärtustel 6 ja 6,8 (pärast 2-tunnist eeltöötlemist pH-väärtusel 1,2), mis on toimekohale vastavad pH-väärtused. Need *in vitro* lahustuvuse andmed näitavad, et toimeaine vabaneb seedetrakti paiksel pH-väärtusel toimekohas (st kaksteistsõrmiksooles, kus ensüümid sisenevad seedetrakti füsioloogilistes tingimustes), ning täiendavaid lahustuvusuuringuid muudel pH-väärtustel ei peetud vajalikuks.

Inimravimite komitee tunnistas, et kõhunäärme ensüümide põhiste ravimite toimemehhanism põhineb toidu koostisosade ensümaatilisel lõhustamisel ning pH-tingimused võivad muutuda kõhunäärme puudulikkusega patsientidel. Inimravimite komitee oli siiski arvamisel, et lipolüütilise aktiivsuse mõõtmist pärast lahustumist selle gastroresistentse kattega ravimvormi jaoks asjakohastel eri pH-väärtustel ning lipolüütilise, amülolüütilise ja proteolüütilise aktiivsuse määramist määratletud pH-väärtusel peetakse kehtivaks *in vitro* testiks, et tõendada vabanemist ja aktiivsust toimekohas.

Kokkuvõttes leidis inimravimite komitee, et esitatud andmed, sh avaldatud teaduskirjandus ja *in vitro* uuringud, on sellel juhul piisavad, et tõendada toimeaine vabanemist ja toimet seedetraktis

kavandatud viisil ning seega võrreldavat efektiivsust ja ohutust. Seetõttu leidis inimravimite komitee, arvestades ka kõhunäärme ensüümide põhiste ravimite laia terapeutilist vahemikku, et see paikse toimega bioloogiline toimeaine ei vaja konkreetsel juhul täiendavat *in vivo* testimist.

Inimravimite komitee oli arvamusel, et taotleja esitatud andmed olid käesoleval juhul piisavad, et luua seos taotletava ravimi ja kirjanduses kirjeldatud ravimi vahel, ning järeldas, et ravimeid saab vaatamata olemasolevatele erinevustele pidada sarnasteks, mistõttu need vastavad hästi tõestatud meditsiinilisele kasutusele tugineva taotluse nõuetele.

Inimravimite komitee järeldas, et Micrazymi kasulikkus on suurem kui sellega kaasnevad riskid, ja soovitas anda järgmise ravimi müügiloa: Micrazym, 10 000 ja 25 000 Ph. Eur. ühikut, gastroresistentsed mikrograanulid kapslites, kõigis asjaomastes liikmesriikides.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 lõike 4 kohast esildist;
- komitee kaalus kõiki taotleja esitatud andmeid, sh avaldatud kirjandust ja *in vitro* lahustuvuse andmeid, seoses esitatud vastuväidetega, mis viitasid suurele rahvaterviseriskile;
- komitee leidis, et esitatud andmed, sh *in vitro* lahustuvuse andmed, on piisavad, et tõendada toimeaine kavandatud vabanemist ja toimet lokaalselt seedetraktis;
- konkreetse hästi tõestatud kasutuse korral oli komitee seisukohal, et esitatud andmed loovad seose Micrazymi ja teaduskirjanduses kirjeldatud ravimi vahel ning tõendavad seega nende sarnasust.

Seetõttu on komitee arvamusel, et Micrazymi ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne, ning soovitab seega anda müügiloa(d) ravimitele, mis on loetletud inimravimite komitee arvamuse I lisas. Ravimiteave jääb samaks kui koordineerimisrühma menetluse ajal kokku lepitud lõppversioonis, nagu on märgitud inimravimite komitee arvamuse III lisas.