

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Tämä lausuntopyyntö koskee myyntilupahakemusta hajautetun menettelyn kautta, ja sen kohteena on Micrazym 10 000 ja 25 000 Ph. Eur. yksikköä, enterokapseli. Oikeusperustana asian käsittelyssä on direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a alakohta, jonka mukaan se, että kun Micrazymin vaikuttavan aineen vakiintunut käyttö katsotaan osoitetuksi tunnetulla teholla ja hyväksyttävällä turvallisuustasolla, myyntilupahakemuksen perustana voivat olla tulokset tieteellisestä kirjallisuudesta.

Micrazym 10 000 ja 25 000 Ph. Eur. yksikköä ovat sian haimaentsyymien enteromikropellettejä kapseleissa, ja ne vaikuttavat paikallisesti maha-suolikanavassa ilman, että niiden teho edellyttäisi systeemistä imeytymistä.

Ehdotettu käyttöaihe on korvaava hoito aikuisilla, nuorilla ja lapsilla eksokriinisessä haiman vajaatoiminnassa, joka johtuu kystisestä fibroosista tai muista haimasairauksista (krooninen haimatulehdus, haiman poisto ja haimasyöpä). Haimauutehoidossa pääasiallinen tavoite on saada ruoansulatushäiriö hallintaan.

Keskeisin erimielisyys vertailujäsenvaltion ja asianomaisten jäsenvaltioiden välillä liittyi liukenemista koskevien in vitro -tietojen riittävyyteen, jotta voitaisiin osoittaa hakemuksen kohteena olevien valmisteiden ja viitatussa kirjallisuudessa kuvatun valmisteen samankaltaisuus valmisteen tehon ja turvallisuuden tukemiseksi tässä vakiintunutta käyttöä koskevan hakemuksen tapauksessa, joka koskee mahahappoja kestäväää lääkeainetta. Erimielisyys perustui osittain erilaiseen käsitykseen niiden ohjeiden soveltamisasteesta, jotka koskevat vastaavuustutkimuksia paikallisesti käytettävien ja vaikuttavien valmisteiden (LALA-valmisteiden) terapeuttisen vastaavuuden osoittamiseksi maha-suolikanavassa (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Tiivistelmä CHMP:n tieteellisestä arvioinnista

Ehdotetun lääkeainemuodon sisältämät keskeiset apuaineet eivät vaikuta paikalliseen altistumiseen, mikä koskee myös valmisteita, joita on käytetty edellä mainituissa kirjallisuustutkimuksissa. Micrazym-valmisteen mahahappoja kestäväät päällysteen apuaineet ovat verrattavissa niihin, joita on käytetty kirjallisuudessa mainituissa valmisteissa. Lisäksi vertailu tieteellisessä kirjallisuudessa esitettyjen hyväksytyjen haimaentsyymivalmisteiden (PEP) välillä osoitti, että kapselin koon ja sisällön eroista huolimatta kaikilla näytti olevan tunnettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Enteropelletteihin sovellettavat in vitro -liukenemistiedot osoittivat, ettei Micrazymin, kuten ei Creoninkaan (yksi tieteellisessä kirjallisuudessa mainituista valmisteista) vaikuttava aine, vapaudu happamuudessa pH < 4,5, mikä estää entsyymejä hajoamasta ennen kuin valmiste on edennyt sille tarkoitettuun vaikutuskohtaan. Lisäksi on osoitettu, että Micrazymin ja Creonin liukeneminen on vertailukelpoista pH-arvoilla 6 ja 6,8 (esihioidosta kahden tunnin kuluttua pH-arvolla 1,2) pH-arvojen vastatessa vaikutuskohtaa. Nämä liukenemista koskevat in vitro -tiedot osoittavat, että vaikuttava aine vapautuu ruoansulatuskanavassa paikallisessa pH:ssa, joka on lääkevalmisteen vaikutuspaikka (esimerkiksi pohjukaissuolassa, jossa entsyymit pääsevät ruoansulatuskanavaan fysiologisissa olosuhteissa). Siten muita pH:n liukenemistestejä ei pidetty tarpeellisina.

Lääkevalmistekomitea totesi, että haimaentsyymivalmisteiden (PEP) vaikutusmekanismi perustuu ruoan ainesosien entsyymaattiseen hajottamiseen ja että pH-olosuhteita voidaan muuttaa haiman vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Lääkevalmistekomitea katsoi kuitenkin, että lipolyttisen aktiivisuuden mittaamista liukenemisen jälkeen eri pH-arvoissa, joilla on merkitystä tälle päällystetylle enteromuodolle, sekä lipolyttisen, amylolyttisen ja proteolyttisen aktiivisuuden

määrittämistä tietyillä pH-arvolla, pidetään pätevänä *in vitro* -testinä, joka tukee vapautumista ja tehoa vaikutuspaikalla.

Johtopäätöksenä lääkevalmistekomitea katsoi, että toimitetut tiedot, mukaan lukien julkaistu tieteellinen kirjallisuus ja *in vitro* -tutkimukset, riittävät tässä tapauksessa osoittamaan vaikuttavan aineen vapautumisen ja paikallisen vaikutuksen ruoansulatuskanavassa aiotulla tavalla ja vastaavan siten vaadittua tehoa ja turvallisuutta. Siksi lääkevalmistekomitea katsoi myös, että kun otetaan huomioon haimaentsyymivalmisteiden laaja terapeuttinen alue, muita *in vivo* -testejä ei tarvita tältä paikallisvaikutteiselta biologiselta vaikuttavalta aineelta.

Lääkevalmistekomitea piti hakijan toimittamia tietoja tässä erityistapauksessa riittävinä samankaltaisuuden osoittamiseksi haetun lääkevalmisteen ja kirjallisuudessa kuvatun lääkevalmisteen välillä, ja sen päätelmänä oli, että lääkevalmisteita voidaan pitää samankaltaisina niiden eroista huolimatta, joten vakiintuneeseen käyttöön perustuvan hakemuksen vaatimukset täyttyvät.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) katsoi, että Micrazymin hyöty on sen riskejä suurempi, ja suositteli myyntiluvan myöntämistä valmisteelle Micrazym 10 000 ja 25 000 Ph. Eur. yksikköä, enteromikropelletit kapsleissa kaikissa asianomaisissa jäsenvaltioissa.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- lääkevalmistekomitea harkitsi direktiivin 2001/83/EY 29 artiklan 4 kohdan mukaista lausuntopyyntöä,
- komitea tarkasteli kaikkia hakijan toimittamia tietoja, mukaan lukien julkaistu kirjallisuus ja liukenemisen *in vitro* -tiedot, suhteessa vastalauseisiin, joita esitettiin mahdollisena vakavana uhkana kansanterveydelle,
- komitea piti toimitettuja tietoja, mukaan lukien liukenemisen *in vitro* -tiedot, riittävinä osoittamaan, että vaikuttava aine vapautuu ja vaikuttaa paikallisesti maha-suolikanavassa aiotulla tavalla,
- tässä vakiintunutta käyttöä koskevan hakemuksen erityistapauksessa komitea katsoi, että toimitetut tiedot vahvistivat Mirazymin ja tieteellisessä kirjallisuudessa kuvatun valmisteen välisen yhteyden ja osoittivat siten niiden samankaltaisuuden.

Näin ollen komitea katsoo, että Micrazymin ja sen muiden kauppanimien riski-hyötysuhde on suotuisa, ja suosittelee myyntiluvan myöntämistä lääkevalmistekomitean lausunnon liitteessä I mainituille lääkevalmisteille. Valmistetiedot säilytetään koordinoitiryhmän menettelyn aikana muodostetun lopullisen version mukaisina, kuten on mainittu CHMP:n lausunnon liitteessä III.