

Prilog II
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Ovaj postupak upućivanja odnosi se na zahtjev za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet decentraliziranim postupkom lijeka Micrazym 10000 i 25000 Ph. Eur. jedinica, u obliku želučanootpornih kapsula. Pravna je osnova članak 10.a Direktive 2001/83/EZ, u skladu s kojim se, s obzirom na to da se provjerena medicinska uporaba djelatne tvari lijeka Micrazym smatra dokazanom, uz poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti primjene, zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet može temeljiti na rezultatima iz znanstvene literature.

Lijek Micrazym 10000 i 25000 Ph. Eur. jedinica dostupan je u obliku želučanootpornih mikropuleta enzima gušterače svinja u kapsulama koje djeluju lokalno u gastrointestinalnom sustavu, pa za njihovo djelovanje nije potrebna sistemska apsorpcija.

Predložena je indikacija nadomjesna terapija za liječenje egzokrine insuficijencije gušterače zbog mukoviscidoze (cistične fibroze) ili drugih bolesti gušterače (kroničnog pankreatitisa, nakon pankreatektomije, raka gušterače) u odraslih osoba, adolescenata i djece. Glavni je cilj liječenja ekstraktima gušterače kontrola loše probave.

Glavni razlog neslaganja između referentne države članice i država članica na koje se odnosi zahtjev bila je dostatnost podataka o otapanju in vitro kako bi se uspostavila poveznica kojom se dokazuje sličnost lijekova za koje je podnesen zahtjev i lijeka opisanog u navedenoj literaturi i tako potkrijepili navodi o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka u slučaju ovog zahtjeva na temelju provjerene uporabe, koji se odnosi na želučanootpornu formulaciju. To se djelomično temeljilo na različitom tumačenju stupnja primjenjivosti Smjernica o ispitivanjima ekvivalentnosti za dokazivanje terapijske ekvivalentnosti za lokalno primijenjene lijekove s lokalnim djelovanjem u gastrointestinalnom sustavu (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP)

Predložena formulacija sadržava osnovne pomoćne tvari koje ne utječu na lokalnu izloženost, kao što je slučaj i s proizvodima koji se koriste u navedenim studijama iz literature. Pomoćne tvari u želučanootpornoj ovojnici sadržane u lijeku Micrazym usporedive su s onima u većini lijekova navedenih u dostavljenoj literaturi. Nadalje, usporedba odobrenih lijekova koji sadrže enzime gušterače iznesena u znanstvenoj literaturi pokazala je da, unatoč razlikama u veličini i sadržaju kapsula, svi oni imaju poznatu djelotvornost i prihvatljivu razinu sigurnosti.

Podatci o otapanju in vitro koji se odnose na želučanootporne pelete pokazuju da se u slučaju lijeka Micrazym, kao i lijeka Creon (jednog od lijekova navedenih u znanstvenoj literaturi) djelatna tvar ne oslobađa pri pH < 4,5, čime se sprječava razgradnja enzima prije predviđenog mjesta djelovanja. Nadalje, usporedivo otapanje dokazano je za lijekove Micrazym i Creon pri pH 6 i 6,8 (nakon 2 sata prethodnog liječenja pri pH 1,2), a to su pH-vrijednosti koje odgovaraju mjestu djelovanja. Ti podatci o otapanju in vitro pokazuju da će se djelatna tvar otpustiti pri lokalnoj pH-vrijednosti u gastrointestinalnom sustavu, gdje je i mjesto djelovanja (tj. u dvanaesniku, a to je mjesto na kojem, u fiziološkim okolnostima, enzimi ulaze u gastrointestinalni sustav) te se smatra da nisu potrebna dodatna ispitivanja otapanja pri drugim razinama pH-vrijednosti.

CHMP je potvrdio da se mehanizam djelovanja lijekova koji sadrže enzime gušterače temelji na enzimskoj razgradnji sastojaka hrane i da se pH uvjeti mogu promijeniti u bolesnika s insuficijencijom gušterače. Međutim, CHMP je smatrao da se mjerenje lipolitičke aktivnosti nakon otapanja, pri različitim pH vrijednostima relevantnima za tu formulaciju u obliku želučanootpornih kapsula, te određivanje lipolitičke, amilolitičke i proteolitičke aktivnosti pri definiranoj

pH vrijednosti smatraju valjanim in vitro testom kojim se potkrepljuje otpuštanje i djelovanje na predviđenom mjestu.

Zaključno, CHMP je smatrao da su dostavljeni podatci, koji uključuju objavljenu znanstvenu literaturu i rezultate in vitro ispitivanja, u ovom slučaju dostatni kako bi se dokazalo predviđeno lokalno oslobađanje i djelovanje djelatne tvari u gastrointestinalnom sustavu, pa stoga i usporediva djelotvornost i sigurnost. Stoga je CHMP, uzimajući u obzir i široku terapijsku primjenu lijekova koji sadrže enzime gušterače, smatrao da u konkretnom slučaju nema potrebe za dodatnim in vivo ispitivanjima predmetne biološke djelatne tvari koja djeluje lokalno.

CHMP je smatrao da su podatci koje je dostavio podnositelj zahtjeva u ovom konkretnom slučaju dostatni za utvrđivanje poveznice između lijeka za koji je podnesen zahtjev i lijeka opisanog u literaturi te je zaključio da se ti lijekovi mogu smatrati sličnima unatoč postojećim razlikama, a time su ispunjeni uvjeti u pogledu zahtjeva za izdavanje odobrenja u slučaju provjerene uporabe.

CHMP je zaključio da koristi od lijeka Micrazym nadmašuju s njim povezane rizike te je preporučio izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova Micrazym 10000 i 25000 Ph. Eur. jedinica, u obliku želučanootpornih mikropeleta u kapsulama u svim državama članicama na koje se za zahtjev odnosi.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Odbor je razmotrio predmet upućivanja u skladu s člankom 29. stavkom 4. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je razmotrio sve podatke koje je dostavio podnositelj zahtjeva, uključujući objavljenu literaturu i podatke o otapanju djelatne tvari in vitro, koji se odnose na iznesene primjedbe o potencijalnom ozbiljnom riziku za javno zdravlje.
- Odbor je smatrao da su dostavljeni podatci, uključujući podatke o otapanju *in vitro*, dostatni za dokazivanje oslobađanja i djelovanja djelatne tvari lokalno u gastrointestinalnom sustavu, kako je predviđeno.
- U konkretnom slučaju zahtjeva za izdavanje odobrenja na temelju provjerene uporabe, Odbor je smatrao da se dostavljenim podacima uspostavlja poveznica između lijeka Micrazym i lijeka opisanog u znanstvenoj literaturi te da se stoga može dokazati njihova sličnost.

Shodno tomu, Odbor smatra da je omjer koristi i rizika od lijeka Micrazym i pridruženih imena povoljan te stoga preporučuje izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka navedenog u Prilogu I. mišljenju CHMP-a. Informacije o lijeku ostaju u skladu s konačnom verzijom utvrđenom tijekom postupka Koordinacijske skupine, kako je navedeno u Prilogu III. mišljenju CHMP-a.