

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Šī pārskatīšanas procedūra attiecas uz Micrazym 10 000 un 25 000 Ph. Eur. vienību zarnās šķīstošo kapsulu reģistrācijas pieteikumu, izmantojot decentralizēto procedūru. Juridiskais pamats ir Direktīvas 2001/83/EK 10. panta a) punkts, saskaņā ar kuru, tā kā Micrazym aktīvās vielas plaša lietošana medicīnā tika uzskatīta par pierādītu ar atzītu iedarbīgumu un pieņemamu drošuma līmeni, reģistrācijas pieteikumu var balstīt uz zinātniskās literatūras rezultātiem.

Micrazym 10 000 un 25 000 Ph. Eur. vienību ir zarnās šķīstošas cūku aizkuņģa dziedzera enzīmu mikrogranulas kapsulās, kas iedarbojas lokāli kuņģa un zarnu traktā, un to darbībai nav nepieciešama sistēmiska uzsūkšanās.

Ierosinātā indikācija ir aizstājterapija mukoviscidozes (cistiskās fibrozes) vai citu aizkuņģa dziedzera slimību (hroniska pankreatīta, pankreatektomijas, aizkuņģa dziedzera vēža) izraisītas eksokrīnas aizkuņģa dziedzera mazspējas ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem. Ārstēšanas ar aizkuņģa dziedzera ekstraktiem galvenais mērķis ir nepietiekamas gremošanas kontrole.

Galvenās domstarpības starp atsauces dalībvalsti un dažādām ieinteresētajām dalībvalstīm attiecas uz in vitro šķīdības datu pietiekamību, lai izveidotu saikni, kas pierādītu pieteikto zāļu un minētajā literatūrā aprakstīto zāļu līdzību, atbalstot zāļu iedarbīgumu un drošumu šī RES pieteikuma gadījumā attiecībā uz zarnās šķīstošu zāļu formu. Daļēji tas bija saistīts ar atšķirīgu izpratni par to, kā piemērojamas pamatnostādnes par ekvivalences pētījumiem, lai pierādītu terapeitisko ekvivalenci lokāli lietotām lokālas iedarbības (LALA) zālēm kuņģa-zarnu traktā (CHMP/EWP/239/95 1. red., 1. corr.).

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Ierosinātā zāļu forma satur galvenās palīgvielas, kas neietekmē vietējo iedarbību, līdzīgi kā zālēm, kas tiek izmantotas minētajos literatūras pētījumos. Micrazym sastāvā esošās zarnās šķīstošā apvalka palīgvielas ir līdzīgas tām, ko satur lielākā daļa iesniegtajā literatūrā minēto zāļu. Turklāt zinātniskajā literatūrā sniegtais reģistrēto aizkuņģa dziedzera enzīmus saturošo zāļu salīdzinājums liecināja, ka, neraugoties uz kapsulu izmēru un satura atšķirībām, visiem šiem preparātiem piemīt atzīts iedarbīgums un ir pieņemams drošuma līmenis.

Dati par šķīdību in vitro apstākļos, kas piemērojami zarnās šķīstošām granulām, pierādīja, ka Micrazym, tāpat kā Creon (vienas no zinātniskajā literatūrā minētajām zālēm) aktīvā viela neizdalās, ja pH ir <4,5, tādējādi novēršot enzīmu noārdīšanos pirms paredzētās iedarbības vietas. Turklāt ir pierādīta līdzīga Micrazym un Creon šķīdība pie pH 6 un 6,8 (pēc 2 h priekšterapijas pie pH 1,2), kas atbilst pH līmenim iedarbības vietā. Šie in vitro šķīdības dati liecina, ka aktīvā viela izdalīsies pie iedarbības vietai raksturīga pH lokāli kuņģa un zarnu traktā (t. i., divpadsmitpirkstu zarnā, kur fizioloģiskos apstākļos enzīmi nonāk kuņģa un zarnu traktā), un netika uzskatīts, ka būtu vajadzīgi turpmāki šķīdības testi pie citiem pH līmeņiem.

CHMP atzina, ka aizkuņģa dziedzera enzīmus saturošo zāļu (AESZ) darbības mehānisma pamatā ir pārtikas komponentu enzimatiska noārdīšana un ka pacientiem ar aizkuņģa dziedzera mazspēju var būt izmainīts pH līmenis. Tomēr CHMP uzskatīja, ka lipolītiskās aktivitātes mērīšana pēc šķīdināšanas pie dažādiem pH, kas attiecas uz šo zāļu formu ar zarnās šķīstošu apvalku, un lipolītiskās, amilolītiskās un proteolītiskās aktivitātes noteikšana pie noteikta pH ir uzskatāma par derīgu in vitro testu, lai pamatotu izdalīšanos un aktivitāti iedarbības vietā.

Tātad CHMP uzskatīja, ka iesniegtie dati, tostarp publicētā zinātniskā literatūra un in vitro pētījumi šajā gadījumā ir pietiekami, lai pierādītu aktīvās vielas izdalīšanos un iedarbību lokāli kuņģa-zarnu

traktā, kā paredzēts, un līdz ar to arī līdzīgu iedarbīgumu un drošumu. Tāpēc, ņemot vērā arī AESZ plašo terapeitiskās darbības diapazonu, CHMP uzskatīja, ka papildu in vivo testi ar šo konkrēto lokālas darbības bioloģisko aktīvo vielu nav jāveic.

CHMP uzskatīja, ka pieteikuma iesniedzēja iesniegtie dati šajā konkrētajā gadījumā ir pietiekami, lai noteiktu saikni starp zālēm, par kurām iesniegts pieteikums, un literatūrā aprakstītajām zālēm, un secināja, ka, neraugoties uz pastāvošajām atšķirībām, zāles var uzskatīt par līdzīgām, tādējādi izpildot prasības attiecībā uz plaši lietotu zāļu pieteikumu.

CHMP secināja, ka Micrazym ieguvumi pārsniedz šo zāļu radīto risku, un ieteica izsniegt Micrazym 10 000 un 25 000 Ph. Eur. vienību zarnās šķīstošo mikrogranulu kapsulās reģistrācijas apliecību visās iesaistītajās dalībvalstīs.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Komiteja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 29. panta 4. punktu izskatīja pārskatīšanas pieprasījumu,
- Komiteja izvērtēja visus pieteikuma iesniedzēja iesniegtos datus, tostarp publicēto literatūru un in vitro šķīdības datus, saistībā ar paustajiem iebildumiem par potenciāli nopietnu risku sabiedrības veselībai.
- Komiteja uzskatīja, ka iesniegtie dati, tostarp *in vitro* šķīdības dati, ir pietiekami, lai pierādītu aktīvās vielas izdalīšanos un iedarbību lokāli kuņģa un zarnu traktā, kā paredzēts.
- Konkrētajā gadījumā, kad tiek iesniegts plaši lietotu zāļu pieteikums, Komiteja uzskatīja, ka iesniegtie dati veido saikni starp Micrazym un zinātniskajā literatūrā aprakstītajām zālēm un tādējādi pierāda to līdzību.

Tāpēc komiteja uzskata Micrazym un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecību par pozitīvu un attiecīgi iesaka piešķirt reģistrācijas apliecību(-as) CHMP atzinuma I pielikumā minētajām zālēm. Zāļu informācija paliek tāda pati kā galīgajā versijā, par kuru vienojās Koordinācijas grupas procedūrā, kas minēta CHMP atzinuma III pielikumā.