

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Ta napotitev se nanaša na vlogo za pridobitev dovoljenja za promet po decentraliziranem postopku z zdravilom Micrazym 10 000 in 25 000 enot Ph. Eur. gastrozistentne kapsule. Pravna podlaga je člen 10(a) Direktive 2001/83/ES, v skladu s katerim lahko vloga za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom temelji na rezultatih iz znanstvene literature, saj se je štelo, da je dobro uveljavljena medicinska uporaba učinkovine zdravila Micrazym dokazana s priznano učinkovitostjo in sprejemljivo ravno varnosti.

Zdravilo Micrazym 10 000 in 25 000 enot Ph. Eur. so gastrozistentni mikropoleti encimov trebušne slinavke prašičev v kapsulah, ki delujejo lokalno v prebavilih in za njihovo delovanje ni potrebna sistemska absorpcija.

Predlagana indikacija je nadomestno zdravljenje eksokrine insuficience trebušne slinavke zaradi mukovidoze (cistične fibroze) ali drugih bolezni trebušne slinavke (kroničnega pankreatitisa po pankreatektomiji, raka trebušne slinavke) pri odraslih, mladostnikih in otrocih. Glavni cilj zdravljenja z izvlečki trebušne slinavke je obvladovanje slabe presnove.

Glavno nesoglasje med referenčno državo članico in različnimi zadevnimi državami članicami se je nanašalo na zadostnost podatkov o raztapljanju in vitro za določitev povezave, ki dokazuje podobnost zdravil, za katere je bila vložena vloga, in zdravila, opisanega v navedeni literaturi, v podporo učinkovitosti in varnosti zdravila v primeru te vloge, ki zadeva gastrozistentno formulacijo. To je deloma temeljilo na različnem razumevanju stopnje uporabnosti smernic o študijah ekvivalence za dokaz terapevtske ekvivalence lokalno uporabljenih, lokalno delujočih zdravil (LALA) v prebavilih (CHMP/EWP/239/95 rev.1, popr.1).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja, ki ga je opravil odbor CHMP

Predlagana formulacija vsebuje osnovne pomožne snovi, ki ne vplivajo na lokalno izpostavljenost, kot to velja tudi za zdravila, ki se uporabljajo v navedenih študijah literature. Pomožne snovi za gastrozistentne obloge, ki jih vsebuje zdravilo Micrazym, so primerljive s tistimi v večini izdelkov, navedenih v predloženi literaturi. Poleg tega je primerjava med dovoljenimi zdravili za pankreasne encime, predstavljenimi v znanstveni literaturi, pokazala, da kljub razlikam v velikosti in vsebini kapsul vsi kažejo priznano učinkovitost in sprejemljivo raven varnosti.

Podatki o raztapljanju in vitro, ki veljajo za gastrozistentne pelete, so pokazali, da se pri zdravilu Micrazym, tako kot pri zdravilu Creon (enem od zdravil, navedenih v znanstveni literaturi) učinkovina ne sprosti pri pH < 4,5, kar prepreči razgradnjo encimov pred predvidenim mestom delovanja. Poleg tega je bilo dokazano primerljivo raztapljanje med zdraviloma Micrazym in Creon pri pH 6 in 6,8 (po dveh predhodnih zdravljenjih pri pH 1,2), ravni pH pa ustrezajo mestu delovanja. Ti podatki o raztapljanju in vitro kažejo, da se bo učinkovina sprostila pri lokalnih vrednostih pH v prebavilih, kjer je mesto delovanja (tj. v dvanajstniku, kjer encimi v fizioloških okoliščinah vstopijo v prebavila), nadaljnji preskusi raztapljanja pri drugih ravneh pH pa niso bili potrebni.

Odbor CHMP je potrdil, da mehanizem delovanja zdravil s pankreasnimi encimi (PEP) temelji na encimski prebavi sestavin živil in da se lahko pri bolnikih s pomanjkljivim delovanjem trebušne slinavke spremenijo pogoji pH. Vendar je odbor CHMP menil, da merjenje lipolitične dejavnosti po raztapljanju, pri različnih vrednostih pH, pomembnih za to formulacijo z enterično oblogo, in določanje lipolitične, amilolitične in proteolitične dejavnosti pri določeni vrednosti pH štejejo za veljaven test in vitro, ki podpira sproščanje in dejavnost na mestu delovanja.

Odbor CHMP je tako sklenil, da predloženi podatki, vključno z objavljeno znanstveno literaturo in študijami *in vitro*, v tem primeru zadostujejo za dokazovanje sproščanja in delovanja učinkovine lokalno v prebavilih, kot je predvideno, ter s tem primerljivo učinkovitost in varnost. Zato je odbor CHMP tudi ob upoštevanju širokega terapevtskega okna PEP menil, da v posebnem primeru te lokalno delujoče biološke učinkovine ni potrebe po dodatnem testiranju *in vivo*.

Odbor CHMP je menil, da podatki, ki jih je predložil predlagatelj, v tem specifičnem primeru zadoščajo za vzpostavitev povezave med zdravilom, za katero je vložena vloga, in zdravilom, opisanim v literaturi, ter zaključil, da se zdravili lahko štejeta za podobni kljub obstoječim razlikam, s čimer so izpolnjene zahteve za vlogo na osnovi dobro uveljavljene rabe.

Odbor CHMP je zaključil, da so koristi zdravila Micrazym večje od z njim povezanih tveganj, in priporočil, da se izda dovoljenje za promet z zdravilom Micrazym 10 000 in 25 000 enot Ph. Eur. gastrozistentni mikropoleti v kapsulah v vseh zadevnih državah članicah.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 29(4) Direktive 2001/83/ES;
- odbor je proučil vse podatke, ki jih je predložil predlagatelj, vključno z objavljeno literaturo in podatki o raztapljanju *in vitro*, v odziv na zadržke glede morebitnih resnih tveganj za javno zdravje;
- odbor je menil, da predloženi podatki, vključno s podatki o raztapljanju *in vitro*, zadostujejo za dokazovanje sproščanja in delovanja učinkovine lokalno v prebavilih, kot je predvideno;
- v posebnem primeru te vloge na osnovi dobro uveljavljene rabe je odbor menil, da predloženi podatki vzpostavljajo povezavo med zdravilom Micrazym in zdravilom, opisanim v znanstveni literaturi, in tako dokazujejo njuno podobnost.

Odbor zato ocenjuje, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Micrazym in povezanih imen ugodno, in priporoča izdajo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, navedenimi v Prilogi I k mnenju odbora CHMP. Informacije o zdravilu ostajajo take, kot so v končni različici, pripravljeni v postopku skupine za usklajevanje, kakor je navedeno v Prilogi III k mnenju odbora CHMP.