

**II priedas**  
**Mokslinēs iřvados**

## **Mokslinės išvados**

Ši kreipimosi procedūra susijusi su paraiška gauti Micrazym 10 000 ir 25 000 Ph. Eur. vienetų (skrandyje neirių kapsulių) registracijos pažymėjimą pagal decentralizuotą procedūrą. Teisinis pagrindas yra Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio a punktas, pagal kurį paraiška gauti registracijos pažymėjimą gali būti pagrįsta mokslinėje literatūroje pateiktais rezultatais, kadangi nuspręsta, kad Micrazym veikliosios medžiagos pripažintas medicininis vartojimas yra įrodytas ir kad jos veiksmingumas yra pripažintas, o saugumas – priimtino lygio.

Micrazym 10 000 ir 25 000 Ph. Eur. vienetų yra skrandyje neiros kiaulių kasos fermentų mikrogranulės kapsulėse; jos veikia vietiškai virškinamajame trakte; sisteminė absorbcija nebūtina, kad jos veiktų.

Siūloma indikacija – pakaitinė terapija mukoviscidozės (cistinės fibrozės) sukeltam suaugusiųjų, paauglių ir vaikų egzokrininiam kasos nepakankamumui ar kitoms kasos ligoms (lėtiniam pankreatitui, po pankreatektomijos, kasos vėžio) gydyti. Pagrindinis gydymo kasos ekstraktais tikslas – kontroliuoti sutrikusį virškinimą.

Pagrindinis klausimas, dėl kurio nesutarė referencinė valstybė narė ir skirtingos susijusios valstybės narės, buvo susijęs su *in vitro* tirpumo duomenų pakankamumu siekiant įrodyti sąsają, kuria būtų patvirtintas vaistinių preparatų, dėl kurių pateikta paraiška, panašumas į nurodytoje literatūroje aprašytą vaistinį preparatą, siekiant pagrįsti šioje pripažintu vartojimu pagrįstoje paraiškoje nurodyto skrandyje neirus vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą. Ši nesutarimą iš dalies lėmė skirtingas supratimas apie tai, kurie gairių dėl ekvivalentiškumo tyrimų aspektai turėtų būti taikomi siekiant įrodyti vietiškai vartojamų ir virškinamajame trakte vietiškai veikiančių vaistinių preparatų terapinį ekvivalentiškumą (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

## **CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Vertinti pateikto preparato – kaip ir literatūroje aprašytuose tyrimuose naudotų vaistinių preparatų – sudėtyje yra pagrindinių pagalbinių medžiagų, kurios neturi įtakos vietinei ekspozicijai. Micrazym sudėtyje esančios pagalbinės medžiagos, iš kurių sudaryta skrandyje neiri danga, yra panašios į daugumos pateiktoje literatūroje nurodytų vaistinių preparatų sudėtyje esančias pagalbines medžiagas. Be to, mokslinėje literatūroje pateiktu įregistruotų vaistinių preparatų su kasos fermentais palyginimu įrodyta, kad, nepaisant kapsulių dydžio ir turinio skirtumų, visų jų veiksmingumas buvo pripažintas, o saugumas – priimtino lygio.

Skrandyje neirioms granulėms taikytiniais *in vitro* tirpumo duomenimis įrodyta, kad, kaip ir iš Creon (vieno iš mokslinėje literatūroje nurodytų vaistinių preparatų), taip ir iš Micrazym veiklioji medžiaga neatpalaiduojama, kai pH yra <4,5, todėl fermentai neskyla tol, kol nepatenka į numatytą veikimo vietą. Be to, nustatyta, kad Micrazym ir Creon tirpumas yra panašus, t. y. jie tirpsta, kai pH yra atitinkamai 6 ir 6,8 (po 2 h pirminio apdorojimo esant 1,2 pH lygiui) – toks pH lygis susidaro veikimo vietoje. Iš šių *in vitro* tirpumo duomenų matyti, kad veiklioji medžiaga bus atpalaiduojama esant tokiam pH lygiui, kuris susidaro toje vietoje virškinamajame trakte, kur yra vaisto veikimo vieta (t. y. dvylikapirštėje žarnoje, kur fermentai patenka į virškinamąjį traktą fiziologinėmis aplinkybėmis), todėl nuspręsta, kad nebūtina atlikti papildomų tirpumo bandymų esant kitoms pH lygių vertėms.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pripažino, kad kasos fermentų preparatų veikimo mechanizmas pagrįstas fermentiniu maisto sudedamųjų dalių skaidymu ir kad pH sąlygas kasos nepakankamumu sergančių pacientų virškinamajame trakte galima keisti. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad lipolitinio aktyvumo po ištirpimo matavimas, esant skirtingoms pH lygio

vertėms, susijusioms su šiuo enterine danga padengtu preparatu, ir lipolitinio, amilolitinio ir proteolitinio aktyvumo esant apibrėžtam pH lygiui matavimas laikomi pagrįstu *in vitro* bandymo metodu, kurį galima taikyti siekiant pagrįsti, kad vaistas atpalaiduojamas ir veikia atitinkamoje veikimo vietoje.

Taigi, CHMP nusprendė, kad šiuo atveju pateiktų duomenų, įskaitant paskelbtą mokslinę literatūrą ir *in vitro* tyrimus, pakanka siekiant įrodyti, kad veiklioji medžiaga išsiskiria ir veikia virškinamajame trakte taip, kaip numatyta, tad ir įrodyti panašų šio vaisto veiksmingumą ir saugumą. Todėl, CHMP, be kita ko, atsižvelgdamas į platų kasos fermentų preparatų terapinį langą, nusprendė, kad šiuo konkrečiu šios vietinio poveikio biologinės veikliosios medžiagos atveju papildomų *in vivo* tyrimų atlikti nereikia.

CHMP laikėsi nuomonės, kad šiuo konkrečiu atveju pareiškėjo pateiktų duomenų pakanka siekiant įrodyti sąsają tarp paraiškoje nurodyto vaistinio preparato ir literatūroje aprašyto vaistinio preparato, ir padarė išvadą, kad, nepaisant esamų skirtumų, šiuos vaistinius preparatus galima laikyti panašiais, taigi jie atitinka pripažintu vartojimu pagrįstos paraiškos reikalavimus.

CHMP priėjo prie išvados, kad Micrazym nauda yra didesnė už jo keliamą riziką, ir rekomendavo suteikti Micrazym 10 000 ir 25 000 Ph. Eur. vienetų skrandyje neirių mikrogranulių kapsulėse registracijos pažymėjimą visose susijusiose valstybėse narėse.

### **Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė**

Kadangi

- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnio 4 dalį;
- komitetas apsvarstė visus pareiškėjo pateiktus duomenis, įskaitant paskelbtus mokslinius straipsnius ir *in vitro* tirpumo duomenis, susijusius su prieštaravimais, kurie buvo išreikšti dėl galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai;
- komitetas nusprendė, kad pateiktų duomenų, įskaitant *in vitro* tirpumo duomenis, pakanka siekiant įrodyti, kad veiklioji medžiaga atpalaiduojama ir veikia vietiškai virškinamajame trakte taip, kaip numatyta;
- konkrečiu šios pripažintu vartojimu pagrįstos paraiškos atveju komitetas laikėsi nuomonės, kad pateiktais duomenimis buvo patvirtinta sąsaja tarp Micrazym ir mokslinėje literatūroje aprašyto vaistinio preparato, todėl jais buvo įrodytas šių dviejų vaistų panašumas;

dėl šių priežasčių komitetas laikosi nuomonės, kad Micrazym ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis yra teigiamas, todėl rekomenduoja suteikti CHMP nuomonės I priede nurodytų vaistinių preparatų registracijos pažymėjimą (-us). Preparato informaciniai dokumentai paliekami tokie, kokie buvo patvirtinti Koordinavimo grupės procedūros metu kaip galutinė versija, kaip nurodyta CHMP nuomonės III priede.