

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Niniejsza procedura przekazania sprawy do wyjaśnienia dotyczy wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, w drodze procedury zdecentralizowanej, produktu Micrazym 10 000 i 25 000 j. Ph. Eur., w postaci kapsułek dojelitowych. Podstawę prawną stanowi art. 10 lit. a) dyrektywy 2001/83/WE, uznając, że podstawę wniosku o udzielenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, ze względu na uznane za wykazane utrwalone zastosowanie medyczne substancji czynnej produktu Micrazym, cechującej się uznaną skutecznością i akceptowalnym poziomem bezpieczeństwa stosowania, mogą stanowić wyniki przytoczone w literaturze naukowej.

Produkt Micrazym 10 000 i 25 000 j. Ph. Eur. ma postać dojelitowych mikropeletek zawierających enzymy z trzustki wieprzowej, zamkniętych w kapsułkach, które mają lokalne działanie w obrębie przewodu pokarmowego i do ich działania nie jest konieczne wchłanianie ogólnoustrojowe.

Proponowane wskazanie to terapia zastępcza w ramach leczenia niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki z powodu mukowiscydozy lub innych chorób trzustki (przewlekłego zapalenia trzustki, stanu po pankreatektomii, nowotworu trzustki) u osób dorosłych, młodzieży i dzieci. Głównym celem leczenia ekstraktami z trzustki jest kontrolowanie nieprawidłowego trawienia.

Główny spór między referencyjnym państwem członkowskim a wyrażającymi inną opinię zainteresowanymi państwami członkowskimi dotyczy tego, czy dane na temat rozpuszczalności produktu w warunkach *in vitro*, stanowiące podstawę do wykazania podobieństwa między produktem będącym przedmiotem wniosku a produktem, o którym mowa w literaturze, są wystarczające do potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu w przypadku tego wniosku WEU (dla utrwalonego zastosowania produktu) dotyczącego postaci dojelitowej. Wynikał on częściowo z różnego zrozumienia stosowalności wytycznych dotyczących badań równoważności w celu wykazania równoważności terapeutycznej produktów stosowanych i oddziałujących miejscowo (ang. *locally acting*, *locally applied*, LALA) w obrębie przewodu pokarmowego (wytyczne CHMP/EWP/239/95, wer. 1, kor. 1).

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Proponowana postać użytkowa zawiera podstawowe substancje pomocnicze, które nie wpływają na miejscową ekspozycję, podobnie jak w przypadku produktów stosowanych w przytoczonych badaniach opisanych w literaturze. Substancje pomocnicze powłoki dojelitowej produktu Micrazym są porównywalne z substancjami występującymi w przypadku większości produktów wspomnianych w przedłożonej literaturze. Ponadto porównanie z dopuszczonymi do obrotu i przedstawionymi w literaturze naukowej produktami leczniczymi zawierającymi enzymy trzustki ukazało, że pomimo różnic w wielkości i zawartości kapsułki wszystkie produkty wykazują ustaloną skuteczność i akceptowalny poziom bezpieczeństwa stosowania.

Dane o rozpuszczalności w warunkach *in vitro* dotyczące peletek dojelitowych wykazały, że w przypadku produktu Micrazym — podobnie jak produktu Creon, będącego jednym z produktów opisanych w literaturze naukowej — substancja czynna nie ulega uwolnieniu w pH <4,5, co zapobiega degradacji enzymów przed dotarciem do ich miejsca przeznaczenia. Ponadto wykazano porównywalną rozpuszczalność produktów Micrazym i Creon w pH 6 i 6,8 (po 2-godzinnym wstępnym poddaniu ich działaniu środowiska o pH 1,2), przy czym podane wartości pH dotyczą miejsca działania. Te dane na temat rozpuszczalności w warunkach *in vitro* wykazują, że substancja czynna zostanie uwolniona miejscowo w części przewodu pokarmowego, w której panuje pH właściwe dla miejsca działania produktu (tj. w dwunastnicy, gdzie w fizjologicznych

warunkach enzymy są wprowadzane do przewodu pokarmowego), wobec czego uznano, że dalsze badania rozpuszczalności przy innych wartościach pH nie są konieczne.

CHMP potwierdził, że mechanizm działania produktów zawierających enzymy trzustki (PEP) opiera się na enzymatycznym trawieniu składników żywności, a u pacjentów z niewydolnością trzustki może dochodzić do zmiany pH. CHMP uznał jednak, że pomiar aktywności lipolitycznej po rozpuszczeniu przy różnych wartościach pH właściwych dla tej dojelitowej postaci użytkowej oraz wykazanie działania lipolitycznego, amylolitycznego i proteolitycznego w określonym pH stanowią odpowiedni test w warunkach *in vitro* na poparcie uwalniania i aktywności w miejscu oddziaływania.

Podsumowując, CHMP uznał, że przedłożone dane, w tym opublikowana literatura naukowa i badania w warunkach *in vitro*, są w tym przypadku wystarczające do wykazania zamierzonego uwalniania i działania substancji czynnej lokalnie w przewodzie pokarmowym, a więc do wykazania porównywalnej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania. W związku z tym, uwzględniając też szerokie okno terapeutyczne w przypadku PEP, CHMP stwierdził, że w tym konkretnym przypadku nie występuje potrzeba wykonania dodatkowych testów tej działającej miejscowo biologicznej substancji czynnej w warunkach *in vivo*.

CHMP wyraził pogląd, że dane przedłożone przez wnioskodawcę w tym konkretnym przypadku są wystarczające do ustalenia podobieństwa między produktem ujętym we wniosku a produktem leczniczym opisanym w literaturze, i stwierdził, że produkty mogą być uznane za podobne pomimo występujących różnic, co stanowi spełnienie wymogów dotyczących wniosków, których podstawą jest utrwalone zastosowanie.

CHMP stwierdził, że korzyści ze stosowania produktu Micrazym przewyższają ryzyko, i zalecił dopuszczenie do obrotu produktu Micrazym 10 000 i 25 000 j. Ph. Eur. w postaci mikropuletek dojelitowych w kapsułkach we wszystkich zainteresowanych państwach członkowskich.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- Komitet rozpatrzył procedurę przekazania sprawy do wyjaśnienia na mocy art. 29 ust. 4 dyrektywy 2001/83/WE.
- Komitet rozważył całość danych przedstawionych przez wnioskodawcę, w tym publikacje naukowe i dane z badań rozpuszczalności w warunkach *in vitro*, w związku z zastrzeżeniami zgłoszonymi jako potencjalne poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.
- Komitet uznał, że przedłożone dane, w tym dane dotyczące rozpuszczalności w warunkach *in vitro*, są wystarczające do wykazania lokalnego, zamierzonego uwalniania i oddziaływania substancji czynnej w przewodzie pokarmowym.
- W tym konkretnym przypadku wniosku, którego podstawą jest utrwalone zastosowanie, Komitet wyraził pogląd, że przedstawione dane pozwalają ustalić podobieństwo między produktem Micrazym a produktem opisanym w literaturze naukowej, a więc wskazują na podobieństwo tych produktów.

Komitet uznaje zatem, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu Micrazym oraz nazw produktów związanych jest pozytywny, i dlatego zaleca udzielenie pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych wymienionych w aneksie I do opinii CHMP. Druk

informacyjny pozostaje zgodny z wersją końcową ustaloną w trakcie procedury prowadzonej przez grupę koordynacyjną, opisaną w aneksie III do opinii CHMP.