

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Toto postúpenie veci sa týka žiadosti o povolenie na uvedenie na trh prostredníctvom decentralizovaného postupu pre Micrazym 10 000 a 25 000 jednotiek Ph. Eur., gastrorezistentné kapsuly. Právnym základom je článok 10a) smernice 2001/83/ES, podľa ktorého, keďže osvedčené lekárske použitie liečiva lieku Micrazym sa považovalo za preukázané, s uznanou účinnosťou a prijateľnou úrovňou bezpečnosti, môže byť žiadosť o povolenie na uvedenie na trh založená na výsledkoch z odbornej literatúry.

Micrazym 10 000 a 25 000 jednotiek Ph. Eur. sú gastrorezistentné mikropelety pankreatických enzýmov ošípanej v kapsulách, ktoré pôsobia lokálne v gastrointestinálnom trakte a na ich účinok nie je potrebná systémová absorpcia.

Navrhovanou indikáciou je substitučná liečba exokrinnej pankreatickej insuficiencie spôsobenej mukoviscidózou (cystickou fibrózou) alebo inými ochoreniami pankreasu (chronickou pankreatitídou, stavom po pankreatektómii, rakovinou pankreasu) u dospelých, dospievajúcich a detí. Hlavným cieľom liečby pankreatickými extraktmi je kontrola maldigestie.

Hlavný rozpor medzi referenčným členským štátom a rôznymi dotknutými členskými štátmi sa týkal dostatočnosti údajov o rozpúšťaní *in vitro* na vytvorenie premostenia preukazujúceho podobnosť liekov, ktorých sa žiadosť týka, a lieku opísaného v uvedenej literatúre na podporu účinnosti a bezpečnosti lieku v prípade tejto žiadosti o osvedčené lekárske použitie, ktorá sa týka gastrorezistentnej formy. Čiastočne to vychádzalo z rozdielného chápania miery uplatniteľnosti usmernenia o štúdiách rovnocennosti na preukázanie terapeutickú rovnocennosti lokálne aplikovaných, lokálne pôsobiacich (LALA) liekov v gastrointestinálnom trakte (CHMP/EWP/239/95 rev.1, kor.1).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Navrhovaná forma obsahuje základné pomocné látky, ktoré nemajú vplyv na lokálnu expozíciu, ako je to aj v prípade liekov použitých v uvedených štúdiách opísaných v literatúre.

Gastrorezistentné potiahnuté pomocné látky obsiahnuté v lieku Micrazym sú porovnateľné s tými, ktoré sú zmienené vo väčšine liekov uvedených v predloženej literatúre. Porovnanie povolených liekov obsahujúcich pankreatické enzýmy uvedených v odbornej literatúre navyše preukázalo, že napriek rozdielom vo veľkosti a obsahu kapsúl sa zdá, že všetky vykazujú uznávanú účinnosť a prijateľnú úroveň bezpečnosti.

Údaje o rozpúšťaní *in vitro*, ktoré sa vzťahujú na gastrorezistentné pelety, preukázali, že v prípade lieku Micrazym, podobne ako v prípade lieku Creon (jeden z liekov uvedených v odbornej literatúre), sa liečivo neuvolňuje pri pH < 4,5, čím sa zabraňuje degradácii enzýmov pred zamýšľaným miestom účinku. Okrem toho sa preukázalo porovnateľné rozpúšťanie liekov Micrazym a Creon pri pH 6 a 6,8 (po 2 hodinách predbežnej úpravy pri pH 1,2), čo sú hodnoty pH zodpovedajúce miestu účinku. Tieto údaje o rozpúšťaní *in vitro* dokazujú, že liečivo sa bude uvoľňovať pri lokálnom gastrointestinálnom pH, kde je miesto účinku (t. j. v dvanástniku, kde sa enzýmy dostávajú do gastrointestinálneho traktu za fyziologických okolností), a žiadne ďalšie testy rozpúšťania pri iných hodnotách pH sa nepovažovali za potrebné.

Výbor CHMP uznal, že mechanizmus účinku liekov obsahujúcich pankreatické enzýmy (PEP) je založený na enzymatickom trávení zložiek potravy a že podmienky pH môžu byť u pacientov s pankreatickou insuficienciou zmenené. Výbor CHMP však usúdil, že meranie lipolytickej aktivity po rozpustení pri rôznych hodnotách pH relevantných pre túto enterickú potiahnutú formu a

stanovenie lipolytickej, amylolytickej a proteolytickej aktivity pri definovanom pH sa považujú za platný test *in vitro* na podporu uvoľňovania a aktivity v mieste účinku.

V závere CHMP usúdil, že predložené údaje vrátane uverejnenej odbornej literatúry a štúdií *in vitro* sú v tomto prípade dostatočné na preukázanie uvoľňovania a pôsobenia liečiva lokálne v gastrointestinálnom trakte tak, ako sa predpokladá, a teda porovnateľnej účinnosti a bezpečnosti. Preto aj vzhľadom na široké terapeutické okno PEP výbor CHMP usúdil, že v konkrétnom prípade tohto lokálne pôsobiaceho biologického liečiva nie je potrebné ďalšie testovanie *in vivo*.

Výbor CHMP dospel k názoru, že údaje, ktoré predložil žiadateľ, boli v tomto konkrétnom prípade dostatočné na stanovenie prepojenia medzi liekom, v prípade ktorého bola podaná žiadosť, a liekom opísaným v literatúre, a dospel k záveru, že napriek existujúcim rozdielom možno lieky považovať za podobné, čím boli splnené požiadavky na žiadosť o osvedčené lekárske použitie.

Výbor CHMP dospel k záveru, že prínosy lieku Micrazym prevažujú nad jeho rizikami, a odporučil vydať povolenie na uvedenie lieku Micrazym 10 000 a 25 000 jednotiek Ph. Eur., gastrorezistentné mikropulety v kapsuliach, na trh vo všetkých dotknutých členských štátoch.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže:

- Výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 29 ods. 4 smernice 2001/83/ES.
- Výbor zvážil všetky údaje, ktoré predložil žiadateľ, vrátane uverejnenej literatúry a údajov o rozpúšťaní *in vitro*, v súvislosti so vznesenými námietkami týkajúcimi sa potenciálne závažného rizika pre verejné zdravie.
- Výbor usúdil, že poskytnuté údaje vrátane údajov o rozpúšťaní *in vitro* sú dostatočné na preukázanie lokálneho uvoľňovania a pôsobenia liečiva v gastrointestinálnom trakte tak, ako sa zamýšľa.
- V konkrétnom prípade tejto žiadosti o zaužívané liečebné použitie dospel výbor k názoru, že predložené údaje vytvorili prepojenie medzi liekom Micrazym a liekom opísaným v odbornej literatúre, a preto dokazujú ich podobnosť.

Výbor preto usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Micrazym a súvisiacich názvov je priaznivý, a preto odporúča vydať povolenie (povolenia) na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I k stanovisku výboru CHMP. Informácie o lieku ostávajú podľa konečnej verzie dosiahnutej počas postupu koordinačnej skupiny, ako sa uvádza v prílohe III k stanovisku výboru CHMP.