

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El presente procedimiento de arbitraje se refiere a una solicitud de autorización de comercialización a través del procedimiento de autorización descentralizado para Micrazym 10 000 y 25 000 unidades Ph. Eur. en cápsulas gastrorresistentes. El fundamento jurídico es el artículo 10, letra a), de la Directiva 2001/83/CE, en virtud del cual, dado que se consideró demostrado el uso medicinal bien establecido del principio activo de Micrazym, con una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad, la solicitud de autorización de comercialización puede basarse en los resultados de la literatura científica.

Micrazym 10 000 y 25 000 unidades Ph. Eur. consiste en microgránulos gastrorresistentes de enzimas pancreáticas porcinas en cápsulas, que actúan localmente en el tracto gastrointestinal y no precisan absorción sistémica para ejercer su acción.

La indicación propuesta es el tratamiento sustitutivo de la insuficiencia pancreática exocrina debida a mucoviscidosis (enfermedad fibroquística del páncreas) u otras enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica, después de una pancreatectomía, cáncer de páncreas) en adultos, adolescentes y niños. El principal objetivo del tratamiento con extractos pancreáticos es el control de una mala digestión.

El principal desacuerdo entre el Estado miembro de referencia y los Estados miembros afectados divergentes se refería a la suficiencia de los datos de disolución *in vitro* para establecer una extrapolación que demostrara la similitud entre los productos para los que se presenta la solicitud y el producto descrito en la bibliografía mencionada, a fin de apoyar la eficacia y la seguridad del producto en el caso de la presente solicitud basada en un uso médico suficientemente comprobado, que se refiere a una formulación gastrorresistente. Esto se basó en parte en la diferente comprensión del grado de aplicabilidad de la Directriz sobre estudios de equivalencia para la demostración de equivalencia terapéutica de los productos de aplicación local y acción local (LALA) en el tracto gastrointestinal (CHMP/EWP/239/95 Rev. 1, Corr. 1).

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

La formulación propuesta contiene excipientes clave que no influyen en la exposición local, como es también el caso de los productos utilizados en los estudios de la bibliografía a los que se hace referencia. Los excipientes del recubrimiento gastrorresistente de Micrazym son comparables a los de la mayoría de los productos mencionados en la bibliografía presentada. Además, la comparación entre los medicamentos autorizados correspondientes a productos de enzimas pancreáticas que se presentan en la literatura científica mostró que, a pesar de las diferencias en el tamaño y el contenido de las cápsulas, todos parecían presentar una eficacia reconocida y un nivel aceptable de seguridad.

Los datos de disolución *in vitro* aplicables a los gránulos gastrorresistentes demostraron que, en el caso de Micrazym, al igual que en el de Creon (uno de los productos mencionados en la literatura científica), el principio activo no se libera a pH <4,5, lo que impide la degradación de las enzimas antes de llegar al lugar de acción previsto. Además, se ha demostrado una disolución comparable entre Micrazym y Creon a pH 6 y 6,8 (después de 2 h de pretratamiento a pH 1,2), niveles de pH correspondientes al lugar de acción. Estos datos de disolución *in vitro* muestran que el principio activo se liberará en presencia del pH gastrointestinal local correspondiente al lugar de acción (es decir, el duodeno, donde las enzimas pasan al tracto gastrointestinal en circunstancias fisiológicas) y no se consideró necesario realizar más ensayos de disolución a otros niveles de pH.

El CHMP reconoció que el mecanismo de acción de los productos de enzimas pancreáticas (PEP) se basa en la digestión enzimática de los componentes de los alimentos, y que las condiciones del pH pueden alterarse en pacientes con insuficiencia pancreática. Sin embargo, el CHMP consideró que la medición de la actividad lipolítica tras la disolución, a diferentes pH de interés para esta formulación con recubrimiento entérico, y la determinación de la actividad lipolítica, amilolítica y proteolítica a un pH definido, se consideran un ensayo *in vitro* válido para respaldar la liberación y la actividad en el lugar de acción.

En conclusión, el CHMP consideró que los datos presentados, incluida la literatura científica publicada y los estudios *in vitro*, son suficientes en este caso para demostrar la liberación y la acción del principio activo a nivel local en el tracto gastrointestinal según lo previsto y, por tanto, una eficacia y seguridad comparables. Por lo tanto, teniendo también en cuenta el amplio margen terapéutico de los PEP, el CHMP consideró que no era necesario realizar ensayos *in vivo* adicionales en el caso particular de esta sustancia biológica de acción local.

El CHMP consideró que los datos presentados por el solicitante eran suficientes en este caso específico para establecer la relación entre el producto para el que se presenta la solicitud y el medicamento descrito en la bibliografía, y concluyó que los productos pueden considerarse similares a pesar de las diferencias existentes, y que por tanto se cumplen los requisitos para la solicitud basada en un uso médico suficientemente comprobado.

El CHMP concluyó que los beneficios de Micrazym son mayores que sus riesgos y recomendó la concesión de la autorización de comercialización para Micrazym 10 000 y 25 000 unidades Ph. Eur. de microgránulos gastrorresistentes en cápsulas en todos los Estados miembros afectados.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 29, apartado 4 de la Directiva 2001/83/CE.
- El Comité ha examinado la totalidad de los datos presentados por el solicitante, incluidos la literatura publicada y los datos de disolución *in vitro*, en relación con las objeciones planteadas como un riesgo potencial grave para la salud pública.
- El Comité consideró que los datos facilitados, incluidos los datos de disolución *in vitro*, bastan para demostrar la liberación y la acción de la sustancia activa a nivel local en el tracto gastrointestinal según lo previsto.
- En el caso concreto de esta solicitud basada en un uso médico suficientemente comprobado, el Comité consideró que los datos presentados establecían una relación entre Micrazym y el producto descrito en la literatura científica y, por tanto, demostraban su similitud.

En consecuencia, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Micrazym y denominaciones asociadas es favorable, por lo que recomienda la concesión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que se citan en el anexo I del dictamen del CHMP. Se mantiene la información sobre el producto según la versión final acordada durante el procedimiento del Grupo de Coordinación que se menciona en el anexo III del dictamen del CHMP.