

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il presente rinvio riguarda una domanda di autorizzazione all'immissione in commercio mediante procedura decentrata per Micrazym 10 000 e 25 000 unità Ph. Eur. capsule gastroresistenti. La base giuridica è l'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/83/CE, in virtù della quale, poiché l'impiego medico ben noto del principio attivo di Micrazym è considerato dimostrato, con una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza, la domanda di autorizzazione all'immissione in commercio può essere fondata sui risultati della letteratura scientifica.

Micrazym 10 000 e 25 000 unità Ph. Eur. è disponibile sotto forma di capsule contenenti microgranuli pellettati gastroresistenti di enzimi pancreatici suini, che agiscono localmente nel tratto gastrointestinale senza necessitare di assorbimento sistemico.

L'indicazione proposta è una terapia sostitutiva per il trattamento dell'insufficienza pancreatica esocrina dovuta a mucoviscidosi (fibrosi cistica) o ad altre malattie pancreatiche (pancreatite cronica, post-pancreasectomia, tumore pancreatico) in adulti, adolescenti e bambini. L'obiettivo principale del trattamento con estratti pancreatici è il controllo della maldigestione.

Il principale disaccordo tra lo Stato membro di riferimento e gli Stati membri interessati divergenti riguardava la sufficienza dei dati sulla dissoluzione *in vitro* per stabilire un collegamento in grado di dimostrare la somiglianza tra i prodotti oggetto della domanda e il prodotto descritto nella letteratura citata, a sostegno dell'efficacia e della sicurezza del prodotto nel caso di questa domanda basata sull'impiego ben noto riguardante una formulazione gastroresistente. Il disaccordo si basava in parte sulla diversa interpretazione del grado di applicabilità delle linee guida sugli studi di equivalenza per la dimostrazione dell'equivalenza terapeutica di prodotti ad applicazione locale e azione locale (*locally applied, locally acting, LALA*) nel tratto gastrointestinale (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

La formulazione proposta contiene eccipienti principali che non incidono sull'esposizione locale, come avviene anche per i prodotti utilizzati negli studi di letteratura ai quali si fa riferimento. Gli eccipienti del rivestimento gastroresistente contenuti in Micrazym sono comparabili a quelli della maggior parte dei prodotti citati nella letteratura presentata. Inoltre, il confronto tra i medicinali a base di enzimi pancreatici autorizzati presentati nella letteratura scientifica ha evidenziato che, nonostante le differenze in termini di dimensioni e contenuto delle capsule, tutti sembravano presentare una riconosciuta efficacia e un livello accettabile di sicurezza.

I dati di dissoluzione *in vitro* applicabili ai granuli pellettati gastroresistenti hanno dimostrato che per Micrazym, come per Creon (uno dei prodotti citati nella letteratura scientifica), il principio attivo non viene rilasciato a pH < 4,5, impedendo in tal modo la degradazione degli enzimi prima che raggiungano il sito di azione previsto. Inoltre, è stata dimostrata una dissoluzione paragonabile tra Micrazym e Creon a pH 6 e 6,8 (dopo 2 ore di pretrattamento a pH 1,2), i livelli di pH corrispondenti al sito di azione. Da questi dati di dissoluzione *in vitro* si evince che il principio attivo verrà rilasciato al pH gastrointestinale locale dove si trova il sito di azione (cioè nel duodeno, dove gli enzimi entrano nel tratto gastrointestinale in circostanze fisiologiche) e non sono stati ritenuti necessari ulteriori test di dissoluzione ad altri livelli di pH.

Il CHMP ha riconosciuto che il meccanismo d'azione dei prodotti a base di enzimi pancreatici (PEP) si basa sulla digestione enzimatica dei componenti alimentari e che le condizioni del pH possono essere alterate nei pazienti affetti da insufficienza pancreatica. Tuttavia, il CHMP ha ritenuto che la misurazione dell'attività lipolitica dopo la dissoluzione, ai diversi pH pertinenti per questa

formulazione gastroresistente, e la determinazione dell'attività lipolitica, amilolitica e proteolitica a un pH definito siano da considerarsi un test *in vitro* valido a sostegno del rilascio e dell'attività nel sito di azione.

In conclusione, il CHMP ha ritenuto che i dati presentati, compresi la letteratura scientifica pubblicata e gli studi *in vitro*, siano sufficienti in questo caso a dimostrare il rilascio e l'azione del principio attivo a livello locale nel tratto gastrointestinale nelle modalità previste e quindi un'efficacia e una sicurezza comparabili. Pertanto, anche in considerazione dell'ampia finestra terapeutica del PEP, il CHMP ha ritenuto che non fosse necessario effettuare ulteriori test *in vivo* nel caso particolare di questo principio attivo biologico ad azione locale.

Il CHMP era del parere che i dati presentati dal richiedente fossero sufficienti, in questo caso specifico, a stabilire il collegamento tra il prodotto oggetto della domanda e il medicinale descritto in letteratura e ha concluso che i prodotti possono essere considerati simili nonostante le differenze esistenti, soddisfacendo in tal modo i requisiti per una domanda basata su un impiego ben noto.

Il CHMP ha concluso che i benefici di Micrazym superano i rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Micrazym 10 000 e 25 000 unità Ph. Eur. microgranuli pellettati gastroresistenti, in capsule, in tutti gli Stati membri interessati.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che il comitato

- ha preso in esame il rinvio ai sensi dell'articolo 29, paragrafo 4, della direttiva 2001/83/CE;
- ha esaminato la totalità dei dati presentati dal richiedente, compresi la letteratura pubblicata e i dati sulla dissoluzione *in vitro*, in relazione alle obiezioni espresse relative a un potenziale grave rischio per la salute pubblica;
- ha ritenuto che i dati forniti, compresi i dati sulla dissoluzione *in vitro*, siano sufficienti a dimostrare il rilascio e l'azione del principio attivo a livello locale nel tratto gastrointestinale nelle modalità previste;
- era del parere, nel caso specifico di questa domanda basata sull'impiego ben noto, che i dati presentati stabilissero un collegamento tra Micrazym e il prodotto descritto nella letteratura scientifica e pertanto ne dimostrassero la somiglianza,

il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Micrazym e denominazioni associate sia favorevole e raccomanda pertanto il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I del parere del CHMP. Le informazioni sul prodotto restano quelle della versione definitiva risultante dalla procedura del gruppo di coordinamento di cui all'allegato III del parere del CHMP.