

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Este procedimento de consulta diz respeito a um pedido de Autorização de Introdução no Mercado através do procedimento descentralizado para Micrazym 10 000 e 25 000 unidades da Farmacopeia Europeia, cápsulas gastrorresistentes. A base jurídica é o artigo 10.º, alínea a), da Diretiva 2001/83/CE, segundo o qual, dado que a finalidade terapêutica já explorada da substância ativa de Micrazym foi considerado demonstrada, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, o pedido de Autorização de Introdução no Mercado pode basear-se em resultados da literatura científica.

Micrazym 10 000 e 25 000 unidades da Farmacopeia Europeia são micropellets gastrorresistentes de enzimas pancreáticas de origem suína, que atuam localmente no trato gastrointestinal, não sendo necessária qualquer absorção sistémica para a sua ação.

A indicação proposta é uma terapêutica de substituição para o tratamento da insuficiência pancreática exócrina devido a mucoviscidose (fibrose quística) ou outras doenças pancreáticas (pancreatite crónica, após pancreatectomia, cancro do pâncreas) em adultos, adolescentes e crianças. O principal objetivo do tratamento com extratos pancreáticos é o controlo da má digestão.

A principal divergência entre o EMR e os EMI divergentes dizia respeito à suficiência dos dados de dissolução *in vitro* para estabelecer uma ligação que demonstre a semelhança dos medicamentos objeto do pedido e do medicamento descrito na literatura referida, para sustentar a eficácia e a segurança do medicamento no caso deste pedido de AIM, que diz respeito a uma formulação gastrorresistente. Tal baseou-se, em parte, na diferente compreensão do grau de aplicabilidade da Norma orientadora sobre os estudos de equivalência para a demonstração da equivalência terapêutica de medicamentos com ação local e aplicação local (LALA) no trato gastrointestinal (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

A formulação proposta contém excipientes essenciais que não influenciam a exposição local, como é também o caso dos medicamentos utilizados nos estudos da literatura referidos. Os excipientes de revestimento gastrorresistente contidos em Micrazym são comparáveis aos indicados na maioria dos medicamentos mencionados na literatura apresentada. Além disso, a comparação entre medicamentos autorizados que contêm enzimas pancreáticas, apresentada na literatura científica, demonstrou que, apesar de diferenças no tamanho e no conteúdo das cápsulas, todos pareciam apresentar uma eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável.

Os dados de dissolução *in vitro* aplicáveis a pellets gastrorresistentes demonstraram que, para Micrazym, tal como para Creon (um dos medicamentos referidos na literatura científica), a substância ativa não é libertada a um pH <4,5, impedindo assim a degradação das enzimas antes do local de ação previsto. Além disso, foi demonstrada uma dissolução comparável entre Micrazym e Creon a um pH de 6 e 6,8 (após 2h de pré-tratamento a pH de 1,2), níveis de pH correspondentes ao local de ação. Estes dados de dissolução *in vitro* mostram que a substância ativa será libertada no pH gastrointestinal local onde se encontra o local de ação (ou seja, no duodeno, onde as enzimas entram no trato gastrointestinal em circunstâncias fisiológicas) e que não foram considerados necessários mais ensaios de dissolução a outros níveis de pH.

O CHMP reconheceu que o mecanismo de ação dos medicamentos que contêm enzimas pancreáticas se baseia na digestão enzimática dos componentes alimentares e que as condições de pH podem ser alteradas em doentes com insuficiência pancreática. No entanto, o CHMP considerou

que a medição da atividade lipolítica após a dissolução, em diferentes pH relevantes para esta formulação entérica revestida, e a determinação da atividade lipolítica, amilolítica e proteolítica em pH definido são consideradas um ensaio *in vitro* válido para sustentar a libertação e a atividade no local de ação.

Em conclusão, o CHMP considerou que os dados apresentados, incluindo a literatura científica publicada e estudos *in vitro*, são suficientes, neste caso, para demonstrar a libertação e a ação da substância ativa localmente no trato gastrointestinal como pretendido e, por conseguinte, uma eficácia e segurança comparáveis. Por conseguinte, considerando também a ampla janela terapêutica dos medicamentos que contêm enzimas pancreáticas, o CHMP considerou que não havia necessidade de ensaios *in vivo* adicionais no caso particular desta substância ativa biológica de ação local.

O CHMP considerou que os dados apresentados pelo requerente eram suficientes neste caso específico para estabelecer a ponte entre o medicamento do pedido e o medicamento descrito na literatura e concluiu que os medicamentos podem ser considerados semelhantes apesar das diferenças existentes, cumprindo assim os requisitos para um pedido de finalidade terapêutica já explorada.

O CHMP concluiu que os benefícios de Micrazym são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o medicamento Micrazym 10 000 e 25 000 unidades da Farmacopeia Europeia, micropellets gastrorresistentes em cápsulas em todos os Estados-Membros interessados.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- O Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 29.º, n.º 4, da Diretiva 2001/83/CE.
- O Comité considerou a totalidade dos dados fornecidos pelo requerente, incluindo a literatura publicada e dados de dissolução *in vitro*, relativos às objeções levantadas sobre o risco grave potencial para a saúde pública.
- O Comité considerou que os dados fornecidos, incluindo os dados de dissolução *in vitro*, são suficientes para demonstrar a libertação e a ação da substância ativa localmente no trato gastrointestinal, tal como pretendido.
- No caso específico deste pedido de finalidade terapêutica já explorada, o Comité considerou que os dados submetidos estabelecem uma ligação entre Micrazym e o medicamento descrito na literatura científica e, por conseguinte, demonstram a sua semelhança.

O Comité considera, por conseguinte, que a relação benefício-risco de Micrazym e nomes associados é favorável e recomenda a concessão da(s) autorização(ões) de introdução no mercado para os medicamentos referidos no Anexo I do parecer do CHMP. A informação do medicamento mantém-se conforme a versão final obtida durante o procedimento do Grupo de Coordenação, conforme mencionado no Anexo III do parecer do CHMP.