

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Această sesizare se referă la o cerere de autorizație de punere pe piață prin intermediul procedurii descentralizate pentru Micrazym 10 000 și 25 000 de unități Ph. Eur., capsule gastrorezistente. Temeiul juridic este articolul 10a din Directiva 2001/83/CE, conform căruia, întrucât s-a considerat că utilizarea medicală bine stabilită a substanței active din Micrazym a fost demonstrată, cu o eficiență recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță, cererea de autorizație de punere pe piață poate fi bazată pe rezultatele din documentația științifică.

Micrazym 10 000 și 25 000 de unități Ph. Eur. sunt microgranule gastrorezistente de enzime pancreatice din pancreas de porc în capsule, care acționează local în tractul gastrointestinal, absorbția sistemică nefiind necesară pentru acțiunea lor.

Indicația propusă este o terapie de substituție pentru tratamentul insuficienței pancreatice exocrine cauzate de mucoviscidoză (fibroză chistică) sau de alte boli pancreatice (pancreatită cronică, după pancreatectomie, cancer pancreatic) la adulți, adolescenți și copii. Principalul obiectiv al tratamentului cu extracte pancreatice este controlul maldigestiei.

Principalul dezacord dintre statul membru de referință (SMR) și statele membre interesate (SMI) divergente se referea la suficiența datelor privind dizolvarea *in vitro* pentru a stabili o legătură care să demonstreze similaritatea produselor pentru care s-a depus cererea și a produsului descris în documentația menționată, pentru a susține eficiența și siguranța produsului în cazul acestei cereri pentru utilizare medicală bine stabilită, care se referă la un preparat gastrorezistent. La baza acestui dezacord s-a aflat parțial înțelegerea diferită a gradului de aplicabilitate a Ghidului privind studiile de echivalență pentru demonstrarea echivalenței terapeutice a produselor cu aplicare locală, cu acțiune locală (LALA) la nivelul tractului gastrointestinal (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Preparatul propus conține excipienți de bază care nu influențează expunerea locală, așa cum se întâmplă și în cazul produselor utilizate în studiile din documentația la care se face referire. Excipienții din stratul de acoperire gastrorezistent conținuți în Micrazym sunt comparabili cu cei din majoritatea produselor menționate în documentația furnizată. În plus, comparația dintre medicamentele autorizate care conțin enzime pancreatice prezentate în documentația științifică a demonstrat că, în pofida diferențelor de mărime și conținut al capsulelor, toate au părut să prezinte o eficiență recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță.

Datele privind dizolvarea *in vitro* aplicabile granulelor gastrorezistente au demonstrat că, în cazul Micrazym, la fel ca în cazul Creon (unul din produsele menționate în documentația științifică), substanța activă nu este eliberată la pH < 4,5, împiedicând astfel degradarea enzimelor înainte de locul de acțiune vizat. În plus, a fost demonstrată o dizolvare comparabilă între Micrazym și Creon la pH 6 și 6,8 (după 2 ore de pretratament la pH 1,2), nivelurile de pH fiind corespunzătoare locului de acțiune. Aceste date privind dizolvarea *in vitro* arată că substanța activă va fi eliberată la pH-ul gastrointestinal local unde este locul de acțiune (și anume în duoden, unde enzimele intră în tractul gastrointestinal în condiții fiziologice) și nu au fost considerate necesare teste suplimentare de dizolvare la alte niveluri ale pH-ului.

CHMP a confirmat că mecanismul de acțiune al produselor pe bază de enzime pancreatice (PEP) se bazează pe digestia enzimatică a componentelor alimentare, iar condițiile de pH pot fi modificate la pacienții cu insuficiență pancreatică. Cu toate acestea, CHMP a considerat că măsurarea activității lipolitice după dizolvare, la diferite pH-uri relevante pentru acest preparat gastrorezistent, precum

și determinarea activității lipolitice, amilolitice și proteolitice la un pH definit sunt considerate un test *in vitro* valabil care să susțină eliberarea și activitatea la locul de acțiune.

În concluzie, CHMP a considerat că datele prezentate, inclusiv documentația științifică publicată și studiile *in vitro*, sunt suficiente în acest caz pentru a demonstra eliberarea și acțiunea substanței active la nivel local în tractul gastrointestinal, astfel cum s-a intenționat, și, prin urmare, o eficiență și o siguranță comparabile. Prin urmare, având în vedere, de asemenea, fereastra terapeutică generală a PEP, CHMP a considerat că nu este necesară testarea *in vivo* suplimentară în cazul particular al acestei substanțe active biologice cu acțiune locală.

CHMP a considerat că datele prezentate de solicitant au fost suficiente în acest caz specific pentru a stabili legătura dintre produsul pentru care s-a depus cererea și medicamentul descris în documentație și a concluzionat că produsele pot fi considerate similare în pofida diferențelor existente, îndeplinind astfel cerințele pentru o cerere de utilizare bine stabilită.

CHMP a concluzionat că beneficiile Micrazym sunt mai mari decât riscurile asociate și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru Micrazym 10 000 și 25 000 de unități Ph. Eur. microgranule gastrorezistente sub formă de capsule în toate statele membre interesate.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul a luat în considerare sesizarea în temeiul articolului 29 alineatul (4) din Directiva 2001/83/CE,
- Comitetul a analizat toate datele prezentate de solicitant, inclusiv documentația publicată și datele privind dizolvarea *in vitro*, în legătură cu obiecțiile formulate privind potențialul risc grav pentru sănătatea publică,
- Comitetul a considerat că datele prezentate, inclusiv datele privind dizolvarea *in vitro*, sunt suficiente pentru a demonstra eliberarea și acțiunea substanței active la nivel local în tractul gastrointestinal, astfel cum s-a intenționat,
- În cazul specific al acestei cereri de utilizare bine stabilită, comitetul a considerat că datele prezentate au stabilit o legătură între Micrazym și produsul descris în documentația științifică și, prin urmare, demonstrează similaritatea acestora,

În consecință, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Micrazym și denumirile asociate este favorabil și, prin urmare, recomandă acordarea autorizației (autorizațiilor) de punere pe piață pentru medicamentele menționate în Anexa I la avizul CHMP. Informațiile referitoare la medicament rămân conforme cu versiunea finală stabilită în cadrul procedurii Grupului de coordonare, astfel cum se menționează în Anexa III la avizul CHMP.