

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Dan ir-riferiment jikkonċerna applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq permezz tal-proċedura decentralizzata għal Micrazym 10 000 u 25 000 Ph. Eur. unità, kapsuli gastroreżistenti. Il-bażi ġuridika hija l-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/83/KE, fejn, minhabba li l-użu mediċinali stabbilit sew tas-sustanza attiva ta' Micrazym kien ikkunsidrat li ntwer, b'effikaċja rikonossuta u livell aċċettabbli ta' sigurtà, l-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq tista' tkun ibbażata fuq riżultati mil-letteratura xjentifika.

Micrazym 10 000 u 25 000 Ph. Eur. unità huma mikropellets gastroreżistenti ta' enzimi tal-frixa tal-ħnieżer f'kapsuli, li jaġixxu lokalment fl-apparat gastrointestinali u mhuwa meħtieġ l-ebda assorbiment sistemiku għall-azzjoni tagħhom.

L-indikazzjoni proposta hija terapija ta' sostituzzjoni għat-trattament ta' insuffiċjenza pankreatika eżokina minhabba mukoviskidożi (fibrozi ċistika) jew mard pankreatiku ieħor (pankreatite kronika, wara pankreatektomija, kanċer tal-frixa) fl-adulti, fl-adolesxenti u fit-tfal. L-għan ewlieni tat-trattament b'estratti tal-frixa huwa l-kontroll tad-diġestjoni ħażina.

In-nuqqas ta' qbil ewlieni bejn l-RMS u s-CMSs diverġenti kien jikkonċerna s-suffiċjenza ta' *data* ta' dissoluzzjoni *in vitro* biex tiġi stabbilita rabta li turi s-similarità tal-prodotti li saret applikazzjoni għalihom u l-prodott deskritt fil-letteratura msemija, biex tappoġġa l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott fil-każ ta' din l-applikazzjoni tal-UEP, li tikkonċerna formulazzjoni gastroreżistenti. Dan kien parzjalment ibbażat fuq fehim differenti tal-grad ta' applikabbiltà tal-Linja Gwida dwar studji ta' ekwivalenza għad-dimostrazzjoni ta' ekwivalenza terapewtika għal prodotti applikati lokalment, li jaġixxu lokalment (LALA) fl-apparat gastrointestinali (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Korr.1).

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mis-CHMP

Il-formulazzjoni proposta fiha eċċipjenti ewlenin li ma jinfluenzawx l-esponiment lokali, kif inhu l-każ ukoll għall-prodotti użati fl-istudji tal-letteratura msemija. L-eċċipjenti tal-kisja gastroreżistenti li jinsabu f'Micrazym huma komparabbli ma' dawg fil-biċċa l-kbira tal-prodotti msemija fil-letteratura sottomessa. Barra minn hekk, it-tqabbil bejn il-prodotti mediċinali awtorizzati tal-enzimi tal-frixa ppreżentati fil-letteratura xjentifika wera li, minkejja d-differenzi fid-daqsijiet u fil-kontenut tal-kapsuli, kollha dehru li jipprezentaw effikaċja rikonossuta u livell aċċettabbli ta' sigurtà.

Data ta' dissoluzzjoni *in vitro* applikabbli għal pellets gastroreżistenti wriet li għal Micrazym, bħal fil-każ ta' Creon (wieħed mill-prodotti msemija fil-letteratura xjentifika), is-sustanza attiva ma tiġix rilaxxata f'pH ta' < 4.5, u b'hekk tiġi evitata d-degradazzjoni tal-enzimi qabel is-sit ta' azzjoni maħsub. Barra minn hekk, intweriet dissoluzzjoni komparabbli bejn Micrazym u Creon f'pH ta' 6 u 6.8 (wara trattament minn qabel ta' sagħtejn b'pH ta' 1.2), bil-livelli tal-pH li jikkorrispondu għas-sit ta' azzjoni. Din id-*data* ta' dissoluzzjoni *in vitro* turi li s-sustanza attiva se tiġi rilaxxata fil-pHs gastrointestinali lokali fejn huwa l-post ta' azzjoni (jiġifieri fid-duwodenu fejn l-enzimi jidhru fl-apparat gastrointestinali f'ċirkostanzi fiżjoloġiċi) u ma kien ikkunsidrat li huwa meħtieġ l-ebda test ta' dissoluzzjoni ulterjuri f'livelli oħrajn tal-pH.

Is-CHMP irrikonossa li l-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-prodotti tal-enzimi tal-frixa (PEP) huwa bbażat fuq id-diġestjoni enzimatika tal-komponenti tal-ikel u li l-kundizzjonijiet tal-pH jistgħu jinbidlu f'pazjenti b'insuffiċjenza pankreatika. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra li l-kejl tal-attività lipolitika wara d-dissoluzzjoni, f'pHs differenti rilevanti għal din il-formulazzjoni miksija b'mod enteriku, u d-determinazzjoni tal-attività lipolitika, amilolitika u proteolitika f'pH definit huma kkunsidrati bħala test *in vitro* validi biex jappoġġa r-rilaxx u l-attività fil-post tal-azzjoni.

Bħala konklużjoni, is-CHMP ikkunsidra li d-*data* sottomessa, inkluż letteratura xjentifika pubblikata u studji *in vitro*, hija biżżejjed f'dan il-każ biex turi r-rilaxx u l-azzjoni tas-sustanza attiva lokalment fl-apparat gastrointestinali kif maħsub, u għalhekk effikaċja u sigurtà komparabbli. Għalhekk, meta tiġi kkunsidrata wkoll il-medda terapewtika wiesgħa tal-PEP, is-CHMP ikkunsidra li ma kien hemm l-ebda ħtieġa ta' ttestjar *in vivo* addizzjonali fil-każ partikolari ta' din is-sustanza attiva bijoloġika li taġixxi lokalment.

Is-CHMP kien tal-fehma li d-*data* sottomessa mill-applikant kienet biżżejjed f'dan il-każ speċifiku biex tiġi stabbilita r-rabta bejn il-prodott li saret applikazzjoni għalih u l-prodott mediċinali deskritt fil-letteratura, u kkonkluda li l-prodotti jistgħu jiġu kkunsidrati bħala simili minkejja d-differenzi eżistenti, u b'hekk jissodisfaw ir-rekwiżiti għal applikazzjoni għal użu stabbilit sew.

Is-CHMP ikkonkluda li l-benefiċċji ta' Micrazym jegħlbu r-riskji tiegħu, u rrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Micrazym 10 000 u 25 000 Ph. Eur. Unità ta' mikropellets gastroreżistenti f'kapsuli fl-Istati Membri kollha kkonċernati.

Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 29(4) tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-Kumitat ikkunsidra t-totalità tad-*data* sottomessa mill-applikant, inkluż letteratura pubblikata u *data* ta' dissoluzzjoni *in vitro*, fir-rigward tal-oġġezzjonijiet imqajma bħala riskju serju potenzjali għas-saħħa pubblika.
- Il-Kumitat ikkunsidra li d-*data* pprovduta inkluż *data* ta' dissoluzzjoni *in vitro* hija biżżejjed sabiex turi r-rilaxx u l-azzjoni tas-sustanza attiva lokalment fl-apparat gastrointestinali kif maħsub.
- Fil-każ speċifiku ta' din l-applikazzjoni għal użu stabbilit sew, il-Kumitat kien tal-fehma li d-*data* sottomessa stabbiliet rabta bejn Micrazym u l-prodott deskritt fil-letteratura xjentifika u għalhekk turi s-similarità tagħhom.

B'konsegwenza, il-Kumitat, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Micrazym u ismijiet assoċjati huwa favorevoli u għalhekk jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali msemmija fl-Anness I tal-opinjoni tas-CHMP. L-informazzjoni dwar il-prodott tibqa' kif inhi fil-verżjoni finali miksuba matul il-proċedura tal-grupp ta' Koordinazzjoni kif imsemmi fl-Anness III tal-opinjoni tas-CHMP.