

**Annexe II**  
**Conclusions scientifiques**

## **Conclusions scientifiques**

La présente saisine concerne une demande d'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure décentralisée pour Micrazym 10 000 et 25 000 unités Ph. Eur, gélules gastro-résistantes. Le fondement juridique est l'article 10, point a), de la directive 2001/83/CE, selon lequel, étant donné que l'usage médical bien établi de la substance active de Micrazym a été considéré comme démontré, avec une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité, la demande d'autorisation de mise sur le marché peut être fondée sur les résultats de la littérature scientifique.

Micrazym 10 000 et 25 000 unités Ph. Eur. sont des microgranulés gastro-résistants à base d'enzymes pancréatiques d'origine porcine en gélule, qui agissent localement dans le tractus gastro-intestinal. Aucune absorption systémique n'est nécessaire à leur action.

L'indication proposée est un traitement de substitution contre l'insuffisance pancréatique exocrine due à la mucoviscidose (fibrose kystique) ou à d'autres maladies pancréatiques (pancréatite chronique, suites de pancréatectomie, cancer du pancréas) chez les adultes, les adolescents et les enfants. Le principal objectif du traitement par extraits pancréatiques est le contrôle de la maldigestion.

Le principal point de discordance entre l'EMR et les EMC en désaccord concernait le caractère suffisant des données de dissolution in vitro pour établir un lien démontrant la similitude des produits faisant l'objet de la demande et du produit décrit dans la littérature visée, à l'appui de l'efficacité et de la sécurité du produit dans le cas de cette demande d'usage bien établi, qui concerne une formulation gastro-résistante. Ce désaccord reposait en partie sur une compréhension différente du degré d'applicabilité de la ligne directrice sur les études d'équivalence pour la démonstration de l'équivalence thérapeutique pour les médicaments à action locale appliqués localement dans le tractus gastro-intestinal (CHMP/EWP/239/95 Rev.1, Corr.1).

## **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP**

La formulation proposée contient des excipients essentiels qui n'influencent pas l'exposition locale, comme c'est également le cas pour les produits utilisés dans les études bibliographiques mentionnées. Les excipients d'enrobage gastro-résistants contenus dans Micrazym sont comparables à ceux de la plupart des produits mentionnés dans la littérature présentée. En outre, la comparaison entre les médicaments autorisés à base d'enzymes pancréatiques, présentée dans la littérature scientifique, a montré que, malgré des différences au niveau de la taille et du contenu des gélules, tous semblaient présenter une efficacité reconnue et un niveau acceptable de sécurité.

Les données de dissolution in vitro applicables aux granulés gastro-résistants ont démontré que pour Micrazym, comme pour Creon (l'un des médicaments mentionnés dans la littérature scientifique), la substance active n'est pas libérée à pH <4,5, ce qui empêche la dégradation des enzymes avant le site d'action prévu. En outre, une dissolution comparable a été démontrée entre Micrazym et Creon à pH 6 et 6,8 (après un prétraitement de 2 heures à pH 1,2), les niveaux de pH correspondant au site d'action. Ces données de dissolution in vitro montrent que la substance active sera libérée au pH gastro-intestinal local où se situe le site d'action (c'est-à-dire dans le duodénum où les enzymes entrent dans le tractus gastro-intestinal dans des circonstances physiologiques) et qu'aucun autre essai de dissolution à d'autres niveaux de pH n'a été jugé nécessaire.

Le CHMP a reconnu que le mécanisme d'action des médicaments à base d'enzymes pancréatiques repose sur la digestion enzymatique de composants alimentaires et que les conditions de pH

peuvent être modifiées chez les patients atteints d'insuffisance pancréatique. Cependant, le CHMP a estimé que la mesure de l'activité lipolytique après dissolution, à différents pH pertinents pour cette formulation à enrobage gastro-résistant, et la détermination de l'activité lipolytique, amylolytique et protéolytique à un pH défini sont considérées comme un test in vitro valable pour soutenir la libération et l'activité sur le site d'action.

En conclusion, le CHMP a considéré que les données présentées, y compris la littérature scientifique publiée et les études in vitro, sont suffisantes en l'espèce pour démontrer la libération et l'action de la substance active localement dans le tractus gastro-intestinal comme prévu, et donc une efficacité et une sécurité comparables. Par conséquent, compte tenu également de la vaste fenêtre thérapeutique des médicaments à base d'enzymes pancréatiques, le CHMP a estimé qu'il n'était pas nécessaire de procéder à des essais in vivo supplémentaires dans le cas particulier de cette substance active biologique agissant localement.

Le CHMP a estimé que les données présentées par le demandeur étaient suffisantes dans ce cas spécifique pour établir le lien entre le produit faisant l'objet de la demande et le médicament décrit dans la littérature, et a conclu que les produits peuvent être considérés comme similaires malgré les différences existantes, satisfaisant ainsi aux exigences d'une demande d'usage bien établi.

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Micrazym sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour Micrazym 10 000 et 25 000 unités Ph. Eur., microgranulés gastro-résistants en gélule, dans l'ensemble des États membres concernés.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le comité a examiné la procédure de saisine au titre de l'article 29, paragraphe 4, de la directive 2001/83/CE.
- Il a examiné la totalité des données soumises par le demandeur, y compris la littérature existante et les données de dissolution in vitro, en rapport avec les objections soulevées quant à un risque potentiel grave pour la santé publique.
- Le comité a estimé que les données fournies, y compris les données de dissolution in vitro, étaient suffisantes pour démontrer la libération et l'action de la substance active localement dans le tractus gastro-intestinal comme prévu.
- Dans le cas spécifique de cette demande d'usage bien établi, le comité était d'avis que les données soumises établissaient un lien entre Micrazym et le produit décrit dans la littérature scientifique et démontraient donc leur similitude.

En conséquence, le comité estime que le rapport bénéfice-risque de Micrazym et noms associés est favorable et a donc recommandé l'octroi de la/des autorisation(s) de mise sur le marché pour les produits médicaux mentionnés à l'annexe I de l'avis du CHMP. Les informations sur le produit restent identiques à la version finale obtenue au cours de la procédure du groupe de coordination, telle que mentionnée à l'annexe III de l'avis du CHMP.