

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM,
STYRKER, INDGIVELSESVej, ANSØGERE, INDEHAVERE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Østrig		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Østrig		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Østrig		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Belgien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentrix 25 µ/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	depotplaster	transdermal

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland				anvendelse
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Tyskland		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Italien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Nederlandene		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
		20097 Hamburg Tyskland				
Nederlandene		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Nederlandene		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Nederlandene		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Helm	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse

<u>Medlemsstat EU/EØS</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
		Tyskland				
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Slovenien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse
Spanien		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Tyskland	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	depotplaster	transdermal anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF FENTRIX OG TILKNYTTETE NAVNE (SE BILAG I)

Fentanyl er et syntetisk opioidanalgetikum, der hører under piperidinderivaterne, og som er kemisk forbundet med petidin. Fentanyl er 75-100 gange stærkere end parenteral morfin. Fentanyls smertestillende og beroligende effekt foreslås medieret hovedsagelig gennem μ -opioid-receptorer. Fentanyl er blevet markedsført som intravenøs bedøvelse siden 1960'erne. I dag anvendes fentanyl i udbredt grad som bedøvende og smertestillende middel. Fentanyl har en høj lipid opløselighed, hvilket gør det velegnet til transdermal indgivelse.

Teknologien med fentanyldepotplastre er blevet anvendt til klinisk smertelindring siden 1991. Depotplastret påsættes den intakte hud, hvorved det aktive stof med konstant hastighed afgives til det systemiske kredsløb. Når plastret er påsat huden, breder lægemidlet sig i det subkutane væv og danner et reservoir. Derfor er eliminationshalveringstiden længere sammenlignet med andre indgivelsesveje. Den er omkring 17 timer for fentanyl efter transdermal indgivelse sammenlignet med parenterale lægemidler og lægemidler, der indgives via slimhinderne, hvor den er på syv timer. Frigivelsen af lægemidlet fra plastret kontrolleres uden membran. Det hastighedskontrollerende trin i forbindelse med absorptionstiden for lægemidlet er typisk hudens permeabilitet.

Retsgrundlaget for denne ansøgning er artikel 10, stk. 1, i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. Referencelægemidlet er Dorogesic 25-100 $\mu\text{g/h}$, (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Tyskland).

Den berørte medlemsstat, der havde gjort indsigelser, var dog af den opfattelse, at godkendelsen af lægemidlet Fentrix, depotplastre, kan udgøre en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden for så vidt angår ikkeklinisk og klinisk sikkerhed. Sagen blev henvist til den humanmedicinske koordineringsgruppe CMD(h), og en vurdering blev gennemført af referencemedlemsstaten. Da der ikke var opnået enighed på dag 60, blev sagen henvist til CHMP. CHMP vurderede dossieret og de tilgængelige data, herunder de spørgsmål, der var rejst af de berørte medlemsstater, der havde gjort indsigelse.

- Ikkekliniske aspekter

Ansøgeren erkendte, at der kun er blevet udført ikkekliniske enkeltdosisundersøgelser, til trods for at punkt 4.2 "Dermal tolerance testing" i "Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products" (CPMP/SWP/2145/00) angiver, at dermal tolerance skal testes med enkelte og gentagne doser samt en vurdering af risikoen for overfølsomhed. Ansøgerens begrundelse var, at vurderingen af den lokale tolerance efter gentagne doser er blevet udført under flerdosisbioækvivalensundersøgelsen hos mennesker.

De medlemsstater, der havde gjort indsigelser, mente dog, at hjælpestofferne i denne ansøgning afviger kvalitativt fra referenceproduktets hjælpestoffer, og at ansøgeren havde anvendt enkeltlags- i stedet for dobbeltlagsudgaven af plastret i visse ikkekliniske undersøgelser. Det blev derfor fremført, at specifikke undersøgelser af dermal irritation er påkrævet i henhold til de retningslinjer, der henvises til i det ovenstående.

Med henblik på at bedømme denne indsigelses anvendelighed overvejede CHMP nedenstående punkter:

Det nuværende dobbeltlagsplaster afviger kun fra de tidligere enkeltlagsplastre i kraft af det ekstra reservoirlag. Dette reservoir er lagt ind mellem det lag, der er i kontakt med huden (donorlaget) og filmen på bagsiden. Det afgørende donorlag er dog fuldstændig identisk i enkeltlags- og dobbeltlagsplastre. Derfor blev det fremført, at der også bør tages højde for de ikkekliniske undersøgelser af enkeltlagsudgaven, når den lokale tolerabilitet vurderes.

Det nuværende dobbeltlagsplasters dermale tolerabilitet blev i en ikkeklinisk analyse sammenlignet med referencelægemidlet "Dorogesic 25" hos kaniner som en del af de farmakokinetiske undersøgelser A/PK 02-P012 og A/PK 02-P013. I undersøgelsen A/PK 02-P013 blev en række hudreaktioner vurderet i overensstemmelse med de aktuelle retningslinjer for enkelte test af dermal tolerance (CPMP/SWP/2145/00) og blev bedømt som negligerbare til let irriterende for både testobjektet og referenceplastret. Disse resultater er blevet bekræftet af en sammenlignelig tolerabilitetsprofil, som er fastlagt gennem kliniske undersøgelser (se nedenfor).

I princippet skulle de ikkekliniske data om lokal tolerance af dobbeltlagsplastret have været suppleret af en analyse af risikoen for overfølsomhed. Plastrets fremherskende bestanddele – hovedsageligt to af klæbestofferne – virkede ikke irriterende på marsvins hud, når de blev testet alene i henhold til retningslinjerne CPMP/SWP/2145/00 og OECD 406 (Buehlermetoden). Da det er fastslået, at der ikke er risiko for hudoverfølsomhed ved det aktive stof og alle andre af plastrets hjælpestoffer, hvilket blev bekræftet under kliniske forhold (se nedenfor), kan der ikke forventes at fremkomme flere oplysninger fra yderligere dyreforsøg.

Retningslinjerne for ikkekliniske undersøgelser af lokal tolerance blev udviklet, før transdermale systemer blev indført. Derfor er de krav, der er indeholdt i disse bestemmelser, blevet betragtet som anbefalinger snarere end deciderede krav af de europæiske medlemsstater og ansøgere.

CHMP medtog alle disse aspekter i sine overvejelser og godtog argumentet om, at de tilgængelige kliniske data i tilstrækkelig grad påviser den sammenlignelige lokale tolerabilitet hos Fentrix og Dorogesic. Derfor blev det vurderet som sikkert at antage, at yderligere undersøgelser ikke ville bibringe væsentlige nye oplysninger til denne positive sikkerhedsprofil, og derfor burde de undgås af hensyn til dyrevelfærden, som det har været almindelig praksis ved andre europæiske procedurer gennem tiden.

- Kliniske aspekter

Lokal tolerance

Ansøgeren erkendte, at der kun er blevet udført ikkekliniske enkeltdosisundersøgelser. Begrundelsen for dette var, at vurderingen af den lokale tolerance efter gentagne doser var blevet udført under flerdosisbioækvivalensundersøgelsen hos mennesker.

Referencemedlemsstaten vurderede, at det var rimeligt og etisk at vurdere hudtolerabilitet for depotplastre indeholdende opioider som en del af sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelser. Denne tilgang er generelt accepteret og understøttet af myndigheder i både andre EU- og ikke-EU-lande.

De medlemsstater, der havde gjort indsigelser, fremførte, at selv om denne undersøgelse hverken var udformet eller havde tilstrækkelig statistisk styrke til at vurdere tolerabilitetsprofilen, tyder dens resultater på en dårligere sikkerhedsprofil for testproduktet.

Da der på nuværende tidspunkt ikke findes nogen specifikke europæiske retningslinjer for vurderingen af transdermale systemers lokale tolerabilitet, og set i lyset af den tidligere erfaring med markedsføringstilladelser for flere andre depotplastre i EU, bemærkede CHMP, at hudtolerabilitet altid var blevet vurderet som en del af de farmakokinetiske undersøgelser. Begge kliniske farmakokinetiske undersøgelser, enkeltdosis- såvel som flerdosisundersøgelser, bekræftede, at Fentrixplastret generelt er veltolereret på menneskelig hud.

Risiko for lokal irritation

Indledningsvis indsendte ansøgeren data, der sammenlignede bivirkningerne uden nogen statistisk analyse, og der blev anmodet om en statistisk sammenligning. McNemartesten blev derefter anvendt til at undersøge, hvorvidt der blev observeret signifikante forskelle mellem testproduktet og referenceproduktet i forhold til antallet af patienter, der led af bivirkninger. Testen tager ikke højde for hændelsernes tidsmæssige udvikling, men kun for, om forsøgspersonen led af bivirkninger i forbindelse med testproduktet, referenceproduktet, begge produkter eller ingen af produkterne.

De medlemsstater, der havde gjort indsigelser, var af den opfattelse, at undersøgelsesresultaterne skulle analyseres på ny, fordi irritationsdataene oprindelig ikke var blevet vurderet tilstrækkelig grundigt. Det blev derfor fremført, at de ikke kunne anvendes som understøttelse af en lignende sikkerhedsprofil, som det kræves i retningslinjerne. Tværtimod antydede den visuelle inspektion af dataene en større risiko for hudirritation.

Enkeltdosisundersøgelse: Den gennemsnitlige score var 0,39 for testproduktet og 0,25 for referenceproduktet.

Flerdosisundersøgelse: Antallet af observationer af hudirritation med en score over 1 var 77 for testproduktet og 56 for referenceproduktet, hvor antallet af forsøgspersoner med hudirritation var det samme (26).

Derfor udførte de berørte medlemsstater, der havde gjort indsigelse, en ny statistisk analyse baseret på en blandet logistisk regressionsmodel, hvor sandsynligheden for at få en bivirkning afhang af både antallet af observationer og behandlinger (faste effekter) og forsøgsperson (som en randomiseret effekt). Hudreaktioner med en score på 1 blev ikke medtaget i analysen, da disse er meget milde og kunne ses ved et hvilket som helst transdermalt produkt på markedet. Under udførelsen af denne model blev der fundet statistiske forskelle mellem behandlingerne i begge undersøgelser (enkeltdosisundersøgelsen og flerdosisundersøgelsen), og pointoverslaget over odds ratioen var 8,35 i enkeltdosisundersøgelsen og 1,45 i flerdosisundersøgelsen. De medlemsstater, der havde gjort indsigelser, var derfor af den overbevisning, at forskellen ikke kun var statistisk signifikant, men at forskellen også var klinisk relevant.

Baseret på Kuss' tilgang (Kuss, O.: "How to use SAS for logistic regression with correlated data", SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)) genbereggede ansøgeren den blandede logistiske model i henhold til SAS-proceduren NLMIXED (SAS Version 9.1.3). Valget af det binære endepunkt ("hudreaktioner > 1") indeholdt behandling (testprodukt over for referenceprodukt) og observation (i timer fra første indgivelse) som faste forklarende variabler og en randomiseret effekt på forsøgspersonerne. De resultater, som ansøgeren opnåede for behandlingseffekten ved hjælp af denne model, er som følger:

Enkeltdosis: OR-estimat: 5,67, 95 % CI [1,12; 28,78] p=0,0371

Flerdosis: OR-estimat: 1,41, 95 % CI [0,97; 2,05] p=0,0716

OR-estimaterne ligger tæt på dem, der er rapporteret af de berørte medlemsstater, der havde gjort indsigelse, men er dog ikke helt identiske med dem. Dette kan muligvis tilskrives modellens forskellige algoritmer/specifikationer eller lignende årsager. Det er vigtigt at understrege, at ansøgeren genskabte den statistisk signifikante produkteffekt for enkeltdosisundersøgelsen (p=0,0371), mens forskellene for flerdosisundersøgelsen ikke var statistisk signifikante (p=0,0716).

For at klarlægge disse betænkeligheders kliniske relevans og vurdere signifikansen af den statistiske analyse udført af de berørte medlemsstater blev følgende punkter taget i betragtning af CHMP:

- I hver af de kliniske farmakokinetiske undersøgelser (enkeltdosis- såvel som flerdosisundersøgelsen) bekræftedes det, at for Fentriplastret var procentdelen af en hudirritationsscore på 0 (ingen irritation), og scoren 1 (minimalt erytem, næsten ikke synligt, scoren beregnes i henhold til FDA's branchevejledning "Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products") nået op på over 90 %. Disse værdier anses på baggrund af de gængse erfaringer for at være i overensstemmelse med resultaterne for andre generiske plastre indeholdende fentanyl.
- I den statistiske analyse udført af de berørte medlemsstater, der havde gjort indsigelse, er kun en lille procentdel af forekomsterne af hudirritation, beregnet til 3,28 % (enkeltdosis)/8,46 % (flerdosis) for Fentriplastret og 0,64 % (enkeltdosis)/5,93 % (flerdosis) for referenceplastrer,

medtaget i vurderingen af sikkerhedsprofilens sammenlignelighed. Hvis der kan opnås enighed om, at irritationsscorer på eller under 1 er uden klinisk relevans, og at mere end 90 % af de rapporterede forekomster ligger inden for dette godkendte interval, ville det som en følge heraf være fejlagtigt udelukkende at basere beslutningen om en potentiel alvorlig risiko på en lille andel (mindre end 4 % (enkeltdosis) henholdsvis 9 % (flerdosis)) af enheden.

Det er en almindeligt anerkendt klinisk realitet, at når det gælder transdermal terapi, er en hudirritationsscore på 1 almindelig og uden videre klinisk relevans. På grund af den mekaniske belastning under fjernelse af det klæbende lag fra overhuden er irritation uundgåelig, hvorfor en smule hudirritation altid vil forekomme ved gentagen anvendelse af depotplastre. På baggrund af biotilgængelighedsundersøgelserne blev det påvist, at Fentrixplastre er sammenlignelige med referencelægemidlet Dorogesic SMAT. Dette beviser, at selv den visuelt påviste mindre stigning i forekomsterne af hudirritation tydeligvis ikke har nogen indvirkning på lægemiddelstoffets permeabilitet i sammenligning med referencelægemidlet. Det aktive stofs effekt og systemiske tolerabilitet forbliver således uændret.

BEGRUNDELSER FOR POSITIV UDTALELSE

Ud fra følgende betragtninger:

- Det blev betragtet som rimeligt og etisk at vurdere hudtolerabilitet for depotplastre indeholdende opioider som en del af sammenlignende biotilgængelighedsundersøgelser.

- Det blev påvist, at Fentrix depotplastre var veltolererede og sammenlignelige med referencelægemidlet Dorogesic -

anbefaler CHMP, at der udstedes markedsføringstilladelse for Fentrix og tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel er de endelige udgaver, der er fremkommet under koordinationsgruppens procedure, og fremgår af bilag III.

BILAG III

**PRODUKTRESUME,
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

Det gyldige produktresumé, etiketteringen og indlægssedlen er de endelige versioner, der er opnået under koordinationsgruppens procedure.