

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES
DOSAGES DES MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES
DEMANDEUR LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Autriche		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Autriche		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Autriche		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Belgique		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Belgique		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Belgique		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Belgique		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Allemagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Allemagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Allemagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Italie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Italie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Italie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Italie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Pays-Bas		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Pays-Bas		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Pays-Bas		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Helm	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Helm	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Helm	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Portugal		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Helm	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique

<u>État membre UE/EEE</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u> <u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovénie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Slovénie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Slovénie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Slovénie		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Espagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Espagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Espagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique
Espagne		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Allemagne	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Dispositif transdermique	Voie transdermique

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE FENTRIX ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (voir annexe I)

Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse de la famille des dérivés de la pipéridine; il est chimiquement apparenté à la péthidine. Le fentanyl est 75 à 100 fois plus puissant que la morphine par voie parentérale. L'action analgésique et sédative du fentanyl s'exercerait principalement par l'intermédiaire des récepteurs μ -opioïdes. Le fentanyl est commercialisé comme anesthésique IV depuis les années 1960. De nos jours, le fentanyl est largement utilisé comme anesthésique et analgésique. Le fentanyl est hautement soluble dans les lipides, ce qui permet une administration transdermique.

La technologie du patch transdermique de fentanyl est utilisée en clinique pour produire une analgésie depuis 1991. Les patches transdermiques sont appliqués sur une peau intacte, pour libérer à une vitesse constante le principe actif dans la circulation systémique. Une fois le patch appliqué sur la peau, le médicament diffuse dans les tissus sous-cutanés et constitue un réservoir. La demi-vie d'élimination est donc plus longue par comparaison avec d'autres voies d'administration, avec environ 17 h pour le fentanyl après administration transdermique, contre 7 h pour le médicament administré par voie parentérale et transmuqueuse. La libération du médicament à partir du patch est contrôlée sans membrane. L'étape de contrôle de la vitesse de l'absorption du médicament est en général la perméation à travers la peau.

La base juridique de cette demande est l'article 10, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Le médicament de référence est Dorogesic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$, (titulaire de l'autorisation de mise sur le marché: Janssen-Cilag, Neuss, Allemagne).

Cependant, l'État membre concerné (EMC) ayant soulevé des objections a considéré que l'autorisation du médicament Fentrix, patch transdermique, peut présenter un risque potentiel grave pour la santé publique pour des raisons de sécurité non clinique et clinique. La question a été transmise au groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées (CMD(h)) et une évaluation a été réalisée par l'État membre de référence (EMR). Compte tenu qu'aucun accord n'a été trouvé au bout du 60^e jour, la procédure a été renvoyée au comité des médicaments à usage humain (CHMP). Le CHMP a évalué le dossier et les données disponibles, notamment les aspects soulevés par l'EMC en cause.

- Aspects non cliniques

Le demandeur a reconnu que seules des études non cliniques à dose unique ont été réalisées, bien que le paragraphe 4.2 «Test de la tolérance dermique» de la note d'orientation relative aux tests non cliniques de la tolérance des médicaments (CPMP/SWP/2145/00) indique que la tolérance dermique est testée par l'administration d'une dose unique et répétée ainsi que par une évaluation du pouvoir sensibilisant. La justification du demandeur a été que l'évaluation de la tolérance locale après administration d'une dose répétée a été effectuée au cours de l'étude de bioéquivalence à doses multiples menée chez l'homme.

Le point de vue des États membres (EM) ayant soulevé des objections était cependant que les excipients mentionnés dans cette demande sont qualitativement différents de ceux du médicament de référence et que le demandeur a utilisé la version monocouche au lieu de la version bicouche du patch dans certaines investigations non cliniques. Il a par conséquent été soutenu que des études spécifiques d'irritation cutanée sont requises, conformément aux lignes directrices mentionnées ci-dessus.

Pour évaluer l'applicabilité de cette objection, le CHMP a pris en compte les points ci-dessous.

L'actuel patch bicouche diffère de la formulation monocouche antérieure uniquement par l'insertion supplémentaire d'une couche réservoir. Ce réservoir a été introduit entre la couche en contact avec la peau (couche donneuse) et le film de support. La couche donneuse cruciale présente néanmoins une composition identique dans les deux types de patches, monocouche et bicouche. De ce fait, il a été soutenu que les études non cliniques visant à tester la version monocouche devaient également être prises en compte lors de l'évaluation de la tolérabilité locale.

La tolérabilité cutanée de l'actuelle formulation du patch bicouche a fait l'objet d'une analyse non clinique par comparaison au médicament de référence «Dorogesic 25» chez le lapin, dans le cadre des études pharmacocinétiques A/PK 02-P012 et A/PK 02-P013. Dans l'étude A/PK 02-P013, les réactions cutanées ont été évaluées conformément aux orientations existantes relatives aux tests uniques de tolérance cutanée (CPMP/SWP/2145/00) et le résultat était «négligeable à légèrement irritant» tant pour l'article à tester que pour le patch de référence. Ces résultats ont été corroborés par un profil de tolérabilité comparable, déterminé dans le cadre d'études cliniques (voir ci-dessous).

En principe, les données non cliniques sur la tolérance locale du patch bicouche auraient dû être complétées par une analyse de son pouvoir de sensibilisation. Toutefois, les composants prédominants du patch - principalement deux des adhésifs, ne se sont pas avérés sensibilisants pour la peau de cobayes quand ils étaient testés seuls conformément aux lignes directrices CPMP/SWP/2145/00 et OCDE 406 (méthode de Buehler). Comme il est également bien connu que le principe actif et tous les autres composants du patch n'ont pas de pouvoir sensibilisant et que cela a pu être confirmé cliniquement (voir ci-dessous), on peut raisonnablement s'attendre à ce que des études animales supplémentaires n'apportent aucune nouvelle information.

La ligne directrice relative aux investigations non cliniques de la tolérance locale a été élaborée avant l'introduction des systèmes transdermiques. Par conséquent, les exigences énoncées dans ces réglementations ont été considérées par le passé par les États membres et les demandeurs européens comme des recommandations plutôt que comme des exigences absolues.

Tenant compte de l'ensemble de ces aspects, le CHMP a accepté l'argument que les données non cliniques disponibles démontrent suffisamment que Fentrix et Dorogesic présentent une tolérabilité locale comparable. C'est la raison pour laquelle il a été considéré qu'il était raisonnable de supposer que de nouvelles investigations n'apporteraient rien de plus à ce profil de sécurité favorable et qu'elles doivent par conséquent être évitées pour des raisons de bien-être des animaux, comme cela est déjà devenu une pratique courante dans d'autres procédures européennes.

- Aspects cliniques

Tolérance locale

Le demandeur a reconnu que seules des études non cliniques à dose unique ont été réalisées. Cela a été justifié par le fait que l'évaluation de la tolérance locale après administration d'une dose répétée avait été réalisée au cours de l'étude de bioéquivalence à doses multiples menée chez l'homme.

L'EMR a estimé qu'il était raisonnable et éthique d'évaluer la tolérabilité cutanée des patches transdermiques contenant de l'opioïde dans le cadre d'études comparatives de la biodisponibilité. Cette approche est généralement acceptée et approuvée par d'autres autorités de l'Union européenne (UE) et également de pays non communautaires.

L'EM ayant soulevé des objections a argumenté que bien que cette étude ne fût ni conçue ni mise en œuvre pour évaluer le profil de tolérabilité, ses résultats suggèrent un profil de sécurité moins favorable pour le produit testé.

Comme actuellement aucun document d'orientation communautaire explicite n'est disponible pour l'évaluation de la tolérabilité locale des systèmes transdermiques et compte tenu de l'expérience passée en matière d'autorisations de mise sur le marché de plusieurs autres patches transdermiques dans l'UE, le CHMP a fait remarquer que la tolérabilité cutanée avait toujours été évaluée dans le cadre des études pharmacocinétiques. Les deux études cliniques pharmacocinétiques, à dose unique (DU) et à

doses multiples (DM), ont confirmé que le patch Fentrix est en général bien toléré quand il est appliqué sur la peau humaine.

Pouvoir d'irritation locale

Initialement, le demandeur a soumis les données comparant les événements indésirables sans aucune analyse statistique et une comparaison statistique a été demandée. Le test de McNemar a alors été utilisé pour chercher si l'on observait ou non des différences significatives entre le produit testé et le médicament de référence quant au nombre de patients souffrant d'événements indésirables. Ce test ne prend pas en compte l'évolution temporelle des événements, mais uniquement le fait que le sujet souffrait d'événements indésirables avec le produit à tester ou avec le médicament de référence, ou avec les deux, ou avec aucun.

Les EM ayant soulevé des objections estimaient que les résultats de l'étude devaient faire l'objet d'une nouvelle analyse, parce qu'initialement les données d'irritation n'avaient pas été évaluées correctement. Il a donc été argumenté qu'elles ne pouvaient pas être utilisées pour étayer une similitude en matière de profil de sécurité, comme l'exige la ligne directrice. Au contraire, l'inspection visuelle des données suggérait un pouvoir irritant pour la peau moins favorable.

Étude à dose unique: le score moyen était de 0,39 pour le produit à tester et de 0,25 pour le médicament de référence.

Étude à doses multiples: le nombre d'observations d'une irritation de la peau de score supérieur à 1 était de 77 pour le produit à tester et de 56 pour le médicament de référence, chez le même nombre de sujets (26) présentant une irritation de la peau.

Par conséquent, l'EMC ayant soulevé des objections a réalisé une nouvelle analyse statistique basée sur un modèle mixte de régression logistique, dans lequel la probabilité d'avoir un événement indésirable dépendait à la fois du nombre d'observations et de traitements (effets fixes) et du sujet (effet aléatoire). Les réactions cutanées de score 1 n'ont pas été incluses dans l'analyse, parce qu'elles sont très légères et pouvaient se produire avec n'importe quel produit transdermique du marché. La réalisation de ce modèle a fait apparaître des différences statistiquement significatives entre les traitements dans les deux études (à dose unique et à doses multiples) et le point estimé pour l'*odds ratio* (OR, rapport des probabilités) était de 8,35 dans l'étude à dose unique et de 1,45 dans l'étude à doses multiples. Les EM ayant soulevé des objections ont donc estimé que la différence était non seulement statistiquement significative, mais qu'elle était aussi considérée comme cliniquement importante.

Suivant l'approche de Kuss (Kuss O: *How to use SAS for logistic regression with correlated data. SAS User Group International (SUGI) Conference Proceedings 27, Paper 261-27 (2002)* - Comment utiliser le logiciel SAS pour la régression logistique avec des données corrélées), le demandeur a recalculé le modèle logistique mixte en utilisant la procédure NLMIXED du logiciel SAS (version 9.1.3). Le choix du critère binaire d'évaluation («réaction cutanée > 1») incluait le traitement (produit à tester vs. médicament de référence) et l'observation (en h à partir de la première administration) comme variables explicatives fixes et un effet sujet aléatoire. Les résultats que le demandeur a obtenus pour l'effet traitement en utilisant ce modèle sont les suivants:

Dose unique: OR estimé: 5,67, IC à 95 % [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Doses multiples: OR estimé: 1,41, IC à 95 % [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Les OR estimés sont proches de ceux mentionnés par l'EMC ayant soulevé des objections, bien que non exactement identiques. Cela peut être attribué à différents algorithmes/spécifications du modèle ou à des raisons similaires. Point plus important, le demandeur a reproduit l'effet significatif produit statistiquement pour l'étude à dose unique ($p = 0,0371$), alors que pour l'étude à doses multiples les différences n'étaient pas statistiquement significatives ($p = 0,0716$).

Pour clarifier l'importance clinique de ces problèmes et pour évaluer la signification de l'analyse statistique réalisée par l'EMC, les points suivants ont été examinés par le CHMP:

- chacune des études cliniques pharmacocinétiques (à dose unique (DU) et à doses multiples (DM)), a confirmé que pour le patch Fentrix, le pourcentage de scores 0 pour l'irritation cutanée (aucune irritation) et de scores 1 (érythème minime, à peine perceptible, évalué sur l'échelle du document d'orientation de la FDA pour l'industrie, *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products* (Tests de l'irritation et de la sensibilisation cutanées pour les produits transdermiques génériques) atteignait plus de 90 %. Par expérience, ces valeurs ont été considérées comme étant bien en concordance avec les résultats d'autres patches génériques contenant du fentanyl;
- dans l'analyse statistique réalisée par l'EMC ayant soulevé des objections, seul un petit pourcentage d'incidences d'irritations cutanées, calculé à 3,28 % (DU)/8,46 % (DM) pour le patch Fentrix et à 0,64 % (DU)/5,93 % (DM) pour le patch de référence, ont été incluses pour évaluer la comparabilité du profil de sécurité. S'il est possible d'accepter que des scores d'irritations égaux ou inférieurs à 1 sont sans importance clinique et que plus de 90 % des incidences signalées sont bien comprises dans cet intervalle accepté, il serait erroné de fonder la décision concernant un risque potentiel grave uniquement sur une petite partie (moins de 4 % (DU) respectivement 9 % (DM)) de la totalité.

Le fait qu'avec la thérapie transdermique, un score d'irritation de 1 soit courant et sans autre importance clinique, est une réalité clinique acceptée. En raison du stress mécanique produit au moment du détachement de la couche adhésive de la surface de la peau, une irritation est inévitable; l'usage répété de patches transdermiques induit donc toujours une légère irritation cutanée. Sur la base des études de bioéquivalence, la comparabilité des patches Fentrix avec ceux du médicament de référence, Dorogestic SMAT, a été confirmée. Cela prouve que même la légère augmentation de l'incidence des irritations cutanées révélées par l'inspection visuelle n'a manifestement aucune autre influence sur la perméabilité de la substance médicamenteuse, comparée à celle du médicament de référence. L'efficacité et la tolérabilité systémique du principe actif restent donc inchangées.

MOTIFS DE L'AVIS POSITIF

Considérant

- qu'il a été jugé raisonnable et éthique d'évaluer la tolérabilité cutanée des patches contenant de l'opioïde dans le cadre d'études comparatives de la biodisponibilité;
- qu'il a été montré que le patch transdermique Fentrix est bien toléré et comparable au médicament de référence Dorogestic,

le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice restent identiques aux versions finales obtenues au cours de la procédure du groupe de coordination, comme mentionné à l'annexe III pour Fentrix et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE ET NOTICE

La validité du Résumé des Caractéristiques du Produit, de l'étiquetage et de la notice sont les versions finales réalisées au cours de la procédure du Groupe de coordination.