

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORME
FARMACEUTICHE, DEL DOSAGGIO, DELLA VIA DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTI, DEL TITOLARE DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 25 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 50 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 75 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Austria		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 100 Mikrogramm/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Belgio		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 25µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Belgio		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 50µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Belgio		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 75µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif transdermique/transdermales Pflaster	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Belgio		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg	Fentanyl Helm Pharmaceuticals 100µg/h Pleister voor transdermaal gebruik/Dispositif	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
		Germania	transdermique/transdermales Pflaster			
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 25 µg/h Transdermales Pflaster	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 50 µg/h Transdermales Pflaster	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 75 µg/h Transdermales Pflaster	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Germania		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 100 µg/h Transdermales Pflaster	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 25 µg/h cerotto transdermico	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 50 µg/h cerotto transdermico	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 75 µg/h cerotto transdermico	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Italia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanyl Helm 100 µg/h cerotto transdermico	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazio ne all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
		20097 Hamburg Germania				
Paesi Bassi		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 25 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Paesi Bassi		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 50 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Paesi Bassi		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 75 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Paesi Bassi		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentrix 100 µg/h Pleister voor transderaal gebruik	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Portogallo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Portogallo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Portogallo		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Helm	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Portogallo		Helm Pharmaceuticals GmbH	Fentanilo Helm	100 µg/h	Cerotto	Uso transdermico

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u> <u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
		Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania			transdermico	
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 25 mikrogramov/h transdermalni obliži	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 50 mikrogramov/h transdermalni obliži	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 75 mikrogramov/h transdermalni obliži	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Slovenia		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanil HELM 100 mikrogramov/h transdermalni obliži	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Spagna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 25 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	25 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Spagna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 50 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	50 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico
Spagna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 75 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	75 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico

<u>Stato membro UE/SEE</u>	<u>Titolare dell'autorizzazio ne all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Spagna		Helm Pharmaceuticals GmbH Nordkanalstrasse 28 20097 Hamburg Germania	Fentanilo Matrix Helm 100 microgramos/hora parches transdérmicos EFG	100 µg/h	Cerotto transdermico	Uso transdermico

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI DEL PARERE FAVOREVOLE

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI FENTRIX E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Il fentanil è un analgesico oppioide sintetico appartenente alla classe dei derivati della piperidina ed è chimicamente correlato alla petidina. Il fentanil è da 75 a 100 volte più potente della morfina parenterale. Si ipotizza che l'azione analgesica e sedativa del fentanil venga mediata principalmente attraverso i recettori oppioidi μ . Il fentanil è in commercio quale anestetico per via intramuscolare fin dagli anni Sessanta. Attualmente viene largamente impiegato come anestetico e analgesico. Il fentanil è altamente liposolubile, il che lo rende idoneo per la somministrazione transdermica.

Fin dal 1991, i cerotti transdermici al fentanil vengono usati in ambito clinico per ottenere analgesia. Il cerotto viene applicato sulla cute intatta in modo da immettere il principio attivo nel circolo sistemico a velocità costante. Una volta applicato il cerotto, il farmaco si diffonde ai tessuti sottocutanei e va a costituire un cosiddetto "serbatoio". Pertanto l'emivita di eliminazione è più lunga rispetto ad altre vie di somministrazione, ovvero circa 17 ore per il fentanil somministrato per via transdermica rispetto alle 7 ore della somministrazione parenterale e transmucosale. L'erogazione del farmaco dal cerotto avviene in modo controllato senza membrana. La fase di regolazione della velocità di assorbimento del farmaco è costituita di norma dalla permeazione attraverso la cute.

La base giuridica della domanda è costituita dalla direttiva 2001/83/CE, articolo 10 paragrafo 1 e successive modifiche. Il medicinale di riferimento è Dorogesic 25 - 100 $\mu\text{g/h}$, (MAH Janssen-Cilag, Neuss, Germania).

Tuttavia lo Stato membro interessato dissenziente ha ritenuto che l'autorizzazione del medicinale in oggetto, Fentrix cerotto transdermico, possa presentare un potenziale grave rischio per la salute pubblica in termini di sicurezza non clinica e clinica. La questione è stata deferita al CMD(h) e lo Stato membro di riferimento ha condotto una valutazione. Non essendo stato raggiunto un accordo al giorno 60, la procedura è stata deferita al CHMP. Il CHMP ha valutato il fascicolo e i dati a disposizione, compresi i timori sollevati dallo Stato membro interessato dissenziente.

- Aspetti non clinici

Il richiedente ha riconosciuto che sono stati effettuati solo studi non clinici con dose singola, nonostante nel paragrafo 4.2 sui test di tolleranza dermica della "Note for Guidance on Non-clinical Tolerance Testing of Medicinal Products" (nota guida sui test non clinici di tolleranza dei prodotti medicinali, CPMP/SWP/2145/00) venga indicato che la tolleranza dermica va testata tramite somministrazione sia singola sia ripetuta e tramite una valutazione del potenziale sensibilizzante. La giustificazione del richiedente era che la valutazione della tolleranza locale dopo somministrazione ripetuta della dose era stata effettuata nel corso dello studio umano di bioequivalenza a dose multipla.

Tuttavia gli Stati membri dissenzienti erano del parere che gli eccipienti di cui alla presente domanda fossero qualitativamente diversi da quelli del prodotto di riferimento e che il richiedente avesse utilizzato la versione a strato singolo e non doppio del cerotto in alcune sperimentazioni non cliniche. Si è pertanto ritenuto che fossero necessari specifici studi sull'irritazione dermica conformemente alle linee guida innanzi richiamate.

Al fine di valutare la pertinenza di tale obiezione il CHMP ha preso in considerazione i punti esposti in seguito.

L'attuale cerotto a strato doppio si differenzia dalla precedente versione a strato singolo solo per l'inserimento di uno strato serbatoio. Tale serbatoio è stato inserito tra lo strato a contatto con la pelle (strato donatore) e la pellicola di rivestimento. Ciononostante lo strato donatore, che è il più importante, ha composizione identica sia nel cerotto a strato singolo sia in quello a strato doppio. Per tale motivo si è ritenuto che anche gli studi non clinici condotti con la versione a strato singolo siano validi per la valutazione della tollerabilità locale.

La tollerabilità dermica dell'attuale formulazione a doppio strato è stata analizzata a livello non clinico su conigli rispetto al prodotto di riferimento "Dorogesic 25" negli studi di farmacocinetica A/PK 02-P012 e A/PK 02-P013. Nello studio A/PK 02-P013 le reazioni cutanee sono state valutate conformemente all'attuale nota guida relativa ai test di tolleranza dermica con somministrazione singola (CPMP/SWP/2145/00) e sono state classificate da trascurabili a leggermente irritanti sia per il cerotto di test sia per quello di riferimento. Tali risultanze sono state confortate dalla comparabilità del profilo di tollerabilità emersa negli studi clinici (cfr. più avanti).

In linea di principio i dati non clinici sulla tolleranza locale del cerotto a doppio strato avrebbero dovuto essere integrati da un'analisi del potenziale di sensibilizzazione. Tuttavia i costituenti principali del cerotto - principalmente due degli adesivi - non sono risultati sensibilizzanti per la cute delle cavie quando sono stati testati da soli conformemente alle linee guida CPMP/SWP/2145/00 e OCSE 406 (metodo di Buehler). Essendo noto che il principio attivo e tutti gli altri eccipienti del cerotto sono privi di potenziale sensibilizzante, come confermato a livello clinico (cfr. più avanti), non sono ragionevolmente da attendersi nuovi dati da ulteriori studi condotti sugli animali.

La linea guida sulle sperimentazioni non cliniche della tolleranza locale è stata elaborata prima dell'introduzione dei sistemi transdermici, pertanto in passato gli Stati membri europei e i richiedenti hanno considerato i requisiti ivi previsti più come raccomandazioni che non come requisiti inderogabili.

Prendendo in considerazione tutti questi aspetti il CHMP ha accolto la giustificazione secondo la quale i dati non clinici disponibili dimostrano sufficientemente che Fentrix e Dorogesic hanno tollerabilità locale simile. Per tale motivo si è ritenuto fondato presumere che ulteriori studi non avrebbero aggiunto alcunché d'importante a conforto del profilo di sicurezza favorevole esistente e che andavano per ciò evitati per motivi attinenti al benessere degli animali, secondo la prassi consolidata in altre procedure a livello europeo.

- Aspetti clinici

Tolleranza locale

Il richiedente ha riconosciuto il fatto che siano stati condotti solo studi non clinici con dose singola. Ciò è stato giustificato con il fatto che la valutazione della tolleranza locale dopo somministrazione ripetuta della dose era stata effettuata nel corso dello studio umano di bioequivalenza a dose multipla.

Lo Stato membro di riferimento ha ritenuto ragionevole e giustificato sul piano etico che la tolleranza cutanea dei cerotti transdermici a base di oppioidi venisse valutata negli studi di confronto sulla biodisponibilità. Tale approccio è stato accettato e sostenuto in generale da altre autorità comunitarie ed extracomunitarie.

Lo Stato membro dissenziente ha sostenuto che, sebbene lo studio non fosse né disegnato né calibrato per valutare il profilo di tolleranza, i suoi risultati suggerivano che il profilo di sicurezza del prodotto in esame fosse peggiore.

Non esistendo attualmente una linea guida esplicita a livello comunitario sulla valutazione della tollerabilità locale dei sistemi transdermici e considerando le esperienze precedenti maturate con le autorizzazioni all'immissione sul mercato comunitario di vari altri cerotti transdermici, il CHMP ha osservato che la tollerabilità cutanea è sempre stata valutata nell'ambito degli studi di farmacocinetica. Entrambi gli studi clinici sulla farmacocinetica, sia a dose singola sia a dose multipla, hanno confermato che il cerotto Fentrix è generalmente ben tollerato se applicato sulla cute umana.

Potenziale di irritazione locale

Inizialmente il richiedente aveva presentato dati di confronto degli eventi avversi senza un'analisi statistica ed è stato pertanto richiesto un confronto statistico. È stato impiegato il test di McNemar per vedere se fossero osservabili o meno differenze significative tra prodotto di test e prodotto di riferimento in quei pazienti in cui si erano avuti eventi avversi. Il test non esamina l'andamento temporale degli eventi ma solo se il paziente ha avuto eventi avversi con il prodotto di test, il prodotto di riferimento, con entrambi o nessuno dei due.

Gli Stati membri dissenzienti erano del parere che i risultati dello studio dovessero essere rianalizzati in quanto inizialmente i dati sull'irritazione non erano stati valutati in modo corretto. Si è pertanto sostenuto che non potessero essere usati per confermare che il profilo di sicurezza era comparabile, come richiesto dalla linea guida. Al contrario il controllo visivo dei dati suggeriva l'esistenza di un potenziale maggiore di irritazione cutanea.

Studio a dose singola: il punteggio medio del prodotto di test e del prodotto di riferimento è risultato rispettivamente 0,39 e 0,25.

Studio a dose multipla: il numero di irritazioni cutanee con punteggio maggiore di 1 era di 77 casi per il prodotto di test e 56 per il prodotto di riferimento, osservati negli stessi pazienti (26) con irritazione cutanea.

Pertanto lo Stato membro interessato e dissenziente ha condotto una nuova analisi statistica utilizzando un modello misto a regressione logistica in cui le probabilità di evento avverso dipendevano sia dal numero delle osservazioni e dei trattamenti (effetti fissi) sia dal paziente (come effetto random). Le reazioni cutanee con punteggio 1 non sono state inserite nell'analisi in quanto si tratta di reazioni molto lievi riscontrabili con qualsiasi prodotto transdermico in commercio. In entrambi gli studi (a dose singola e a dose multipla) il modello ha messo in evidenza differenze statistiche significative tra i trattamenti, con stima puntuale del rapporto incrociato pari ai 8,35 per lo studio con dose singola e a 1,45 per lo studio con dose multipla. Pertanto gli Stati membri dissenzienti erano del parere che la differenza fosse non solo statisticamente significativa ma anche clinicamente rilevante.

Applicando il metodo di 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)), il richiedente ha ricalcolato il modello logistico misto secondo la procedura NLMIXED del SAS (SAS versione 9.1.3). Con la scelta dell'endpoint binario ("reazione cutanea > 1") sono stati considerati le due variabili esplicative fisse di trattamento (prodotto di test rispetto a p. di riferimento) e osservazione (in ore dalla prima somministrazione), e un effetto random sul paziente. I risultati ottenuti dal richiedente con questo modello per quanto riguarda l'effetto del trattamento sono i seguenti:

Dose singola - stima OR: 5,67, IC 95% [1,12; 28,78] $p = 0,0371$

Dose multipla - stima OR: 1,41, IC 95% [0,97; 2,05] $p = 0,0716$

Le stime OR sono prossime a quelle segnalate dagli Stati membri interessati dissenzienti, anche se non perfettamente identiche. Ciò può forse essere attribuito a differenze degli algoritmi o delle specifiche del modello o a ragioni analoghe. Fatto ancor più importante, il richiedente ha riprodotto l'effetto statisticamente significativo del prodotto per lo studio con dose singola ($p = 0,0371$), mentre per quanto riguarda lo studio a dose multipla le differenze non erano statisticamente significative ($p = 0,0716$).

Per chiarire la rilevanza clinica di tali dubbi e per valutare significato dell'analisi statistica effettuata dallo Stato membro interessato, il CHMP ha preso in considerazione i seguenti punti:

- Tutti gli studi clinici sulla farmacocinetica (sia a dose singola sia a dose multipla) hanno confermato che la percentuale dei punteggi di irritazione cutanea 0 (nessuna irritazione) e 1 (eritema minimo, appena percettibile, in base al punteggio del documento guida dell'FDA valido per il settore, *Skin Irritation and Sensitization Testing of Generic Transdermal Products*) del cerotto Fentrix superava il 90%. In base all'esperienza, tali valori sono stati giudicati perfettamente in linea con i risultati di altri cerotti generici a base di fentanil.
- Nell'analisi statistica effettuata dagli Stati membri interessati dissenzienti solo una piccola percentuale di incidenze di irritazioni cutanee, calcolate nella misura di 3,28% (dose singola)/8,46% (dose multipla) per il cerotto Fentrix e di 0,64% (dose singola)/5,93% (dose multipla) per il cerotto di riferimento, è stata inclusa nella valutazione della comparabilità dei

profili di sicurezza. Se si accetta che i punteggi di irritazione pari o inferiori a 1 non hanno rilevanza clinica e che oltre il 90% delle incidenze segnalate rientrano ampiamente in tale range accettato, sarebbe errato basare la decisione su un potenziale grave rischio esclusivamente su una piccola percentuale (meno del 4% per dose singola e del 9% per dose multipla).

È un fatto clinicamente accettato che nelle terapie transdermiche un punteggio di irritazione cutanea di 1 sia comune e non abbia ulteriore rilevanza clinica. A causa della sollecitazione meccanica esercitata durante la separazione dello strato adesivo dalla parte più esterna della cute, una certa irritazione è inevitabile. Pertanto un uso ripetuto di cerotti transdermici induce sempre una lieve irritazione cutanea. Sulla base degli studi di bioequivalenza è stato confermato che i cerotti Fentrix sono paragonabili al prodotto di riferimento Dorogesic SMAT. Questo dimostra che anche l'incidenza leggermente maggiore rilevata visivamente delle irritazioni cutanee non ha alcun ulteriore effetto sulla permeabilità del principio attivo rispetto al prodotto di riferimento. Pertanto non vi sono conseguenze per l'efficacia e la tollerabilità sistemica del principio attivo.

MOTIVAZIONI PER UN PARERE FAVOREVOLE

Considerato che:

- si è ritenuto ragionevole e giustificato sul piano etico che la tolleranza cutanea dei cerotti transdermici a base di oppioidi venisse valutata negli studi di confronto sulla biodisponibilità;
- il cerotto transdermico Fentrix si è dimostrato ben tollerato e paragonabile al medicinale di riferimento Dorogesic;

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per la quale vengono mantenute le versioni finali del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglio illustrativo concordate nel corso della procedura del gruppo di coordinamento, come menzionato nell'allegato III per Fentrix e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO,
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, le etichette e il foglietto illustrativo in vigore, sono le versioni finali validati nel corso della procedura di coordinamento del gruppo.