

PŘÍLOHA II
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU MYDERISON

Tolperison je centrálně působící svalové relaxans indikované u spasticity kosterních svalů. Referenčním léčivým přípravkem je přípravek Mydeton a byl vyvinut společností Gedeon Richter, Ltd.

Toto řízení se týká bibliografické žádosti potahovaných tablet tolperisonu s Maďarskem jako referenčním členským státem v postupu vzájemného uznávání (MRP). Držitel rozhodnutí o registraci, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., žádal o udělení registrace pro přípravek Myderison v České republice, Německu, Litvě, Polsku, Rumunsku a Slovensku.

Žádost o udělení registrace přípravku Myderison byla předložena na právním základě dobře zavedeného použití (WEU).

Otázka možného závažného rizika pro veřejné zdraví byla vznesena Českou republikou, Litvou a Slovenskem.

Výbor CHMP zaslal seznam otázek a dále seznam nevyřešených problémů držiteli rozhodnutí o registraci, aby vyjasnil otázky týkající se účinnosti (včetně terapeutických indikací a optimální denní dávky), bezpečnosti (lékových interakcí), kinetických vlastností a rozsahu užívání tolperisonu.

Pro další odůvodnění předložených údajů držitel rozhodnutí o registraci odkázal na souhrn údajů o přípravku referenčního přípravku (Mydeton). Publikace byly rozděleny do tří kapitol podle indikací:

- a) zvýšený tonus a spasticita kosterních svalů v důsledku organického neurologického onemocnění.
- b) svalová hypertenze a svalový spasmus provázející onemocnění pohybového ústrojí
- c) rehabilitace po ortopedické a poúrazové operaci

Otázka 1 – Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby prokázal účinnost a bezpečnost u požadované indikace.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil šest abstrakt vybraných publikací na podporu požadované indikace *zvýšený tonus a spasticita kosterních svalů v důsledku organického neurologického onemocnění*. Z těchto 6 dokumentů byl pouze jeden (Stamenova et al. 2005) publikován v mezinárodním odborném časopise. Klinická studie byla placebem kontrolovaná, randomizovaná, dvojitě zaslepená s titrací dávky a měla vysoký standard. Článek má vědeckou hodnotu a zdá se, že dokládá účinnost tolperisonu při snižování spasticity kosterního svalstva v důsledku cévní mozkové příhody. Většina pacientů v této studii nicméně užívala tolperison ve vyšší dávce, nežli je dávka doporučená v souhrnu údajů o přípravku referenčního přípravku. Další dokumenty pouze odkazují na observační studie, kongresové zprávy nebo recenze (publikované v maďarštině) s omezeným vědeckým významem.

K dalšímu doložení požadované indikace předložil držitel rozhodnutí o registraci řadu publikací o referenčním přípravku. Držitel rozhodnutí o registraci předložil 15 abstrakt týkajících se indikace *„svalová hypertenze a svalový spasmus provázející onemocnění pohybového ústrojí“*. Z těchto 15 publikací byla pouze jedna (Pratzel et al. 1996) publikována v mezinárodním vědeckém časopise a měla přijatelný standard a vědeckou hodnotu (dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná). V této studii bylo prokázáno, že je tolperison v dávce 300 mg denně významně lepší než placebo v rámci léčby bolestivého svalového spasmu u pacientů s onemocněním páteře nebo proximálních kloubů. V hybnosti pacientů léčených tolperisonem nebo placebem však nebyl významný rozdíl.

Z dalších publikací jich šest uvádělo výsledky komparativních, nicméně otevřených studií a tolperison byl používán v kombinaci s velmi komplexní (lékařskou a fyzikální) kombinovanou léčbou. Další dokumenty obsahují výsledky různých observačních studií, kongresových zpráv a přehledů (publikovaných v maďarštině).

Třetí indikaci přípravku Mydeton, *rehabilitace po ortopedické a poúrazové operaci*, dokládají pouze dvě observační studie. Vědecká hodnota těchto dokumentů je dosti omezená.

Bezpečnostní profil tolperisonu nebyl držitelem rozhodnutí o registraci podrobněji analyzován. Některé informace o bezpečnosti tolperisonu lze získat pouze z publikací předložených k doložení používání tolperisonu ve vybraných indikacích uvedených výše. Z těchto údajů vyplývá, že tolperison byl při klinickém použití dobře snášen a vedlejší účinky (celková tělesná slabost, únava a závrat') pozorované v těchto klinických studiích byly obvykle mírné nebo střední a nevedly k přerušení léčby.

Třináct případů závažnějších vedlejších účinků (alergické reakce/reakce přecitlivělosti) bylo rovněž publikováno v literatuře; podrobnější analýza bezpečnostního profilu tolperisonu, včetně těchto závažných vedlejších reakcí, v předložené dokumentaci chybí. Nebyly předloženy žádné údaje z epidemiologických studií týkající se bezpečnosti tolperisonu při klinickém použití.

Podle předložených údajů nelze opomenout, že tolperison může představovat účinnou a relativně bezpečnou možnost léčby spasticity a bolestivého reflexního spasmu v důsledku organických neurologických onemocnění nebo doprovázejících onemocnění pohybového ústrojí, ale nedostatečná kvalita klinických studií a prezentovaných údajů znesnadňují vydání obecného doporučení pro správné užívání tolperisonu v indikaci navržené držitelem rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP je toho názoru, že dokumentace předložená držitelem rozhodnutí o registraci není dostatečná k prokázání účinnosti a bezpečnosti tolperisonu.

Otázka 2 – Držitel rozhodnutí o registraci měl poskytnout dostatečné informace o farmakokinetice tolperisonu hydrochloridu a podat vysvětlení k relevanci předložených bibliografických údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku Myderison.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil novou zprávu o studii, MDTP-T20091B, což je studie farmakokinetiky, která byla provedena na 48 zdravých dobrovolnících a jejímž zadavatelem je společnost Meditop. Podle držitele rozhodnutí o registraci potvrdila tato studie FK parametry z příslušných publikací. Farmakokinetické parametry byly porovnány s inovovaným přípravkem, nebyly však zahrnuty výsledky studie farmakokinetiky.

Vzhledem k počtu přípravků s tolperisonem na trhu vyzval výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby důkladně zpracoval odlišnosti v biologické dostupnosti tolperisonu mezi různými výrobními procesy. Držitel rozhodnutí o registraci po zhodnocení vlastních PK údajů uvedl, že *nebyl pozorován žádný významný rozdíl v příslušných bibliografických údajích týkajících se obdobných přípravků obsahujících tolperison*.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že farmakokinetická variabilita se objevila z důvodu genetického polymorfismu enzymů metabolizujících danou látku, aniž by pro tuto argumentaci předložil věrohodné údaje. Vysoce variabilní FK je nutno pečlivě prozkoumat, neboť může mít značné důsledky pro účinnost a bezpečnost.

Souhrnně tedy nejsou k dispozici žádné údaje o vztahu FK/FD, žádné potvrzení účinnosti a bezpečnosti při tak variabilních hodnotách FK a dávkování nebylo rovněž vhodně zvoleno. Klinický význam interindividuální variability FK tolperisonu a možný vliv polymorfismu CYP2D6 daného léčiva nejsou známy.

Výbor CHMP dospěl tedy nakonec k názoru, že odpověď držitele rozhodnutí o registraci je nedostatečná a neposkytuje spolehlivé informace o FK vlastnostech přípravku Myderison.

Otázka 3 – Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby poskytl údaje z vědecké literatury odůvodňující doporučené dávkování v navrhovaném souhrnu údajů o přípravku.

Většina klinických studií s tolperisonem byla prováděna s dávkami v rozmezí 150 – 450 mg/den. Stejně rozmezí se doporučuje v údajích o přípravku ve většině zemí. Držitel rozhodnutí o registraci nezamýšlel požadovat odlišné rozmezí dávek a dávkování.

Držitel rozhodnutí o registraci uvedl, že žádná specificky navržená studie reakce na dávku a titrace dávky nebyla pro tolperison provedena. Jedna ze studií, kterou provedli Stamonova et al. (2005), nicméně byla studií rozmezí dávky a titrace dávky.

Nebyl stanoven žádný vztah dávka-reakce; držitel rozhodnutí o registraci použil v odůvodnění dávkování přípravku Myderison jako hlavní odkaz souhrn údajů o přípravku pro přípravek Mydeton, DRUGDEX a další blíže neurčené přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci zdůraznil interindividuální rozdíly v AUC a Cmax léčiva, které byly po perorální léčbě tolperisonem variabilní. Kromě toho je třeba uvést, že perorální dávku může být potřeba v doporučeném dávkovém rozmezí 150 – 450 mg/den individuálně upravit podle klinických potřeb.

Držitel rozhodnutí o registraci navrhl pro inovovaný přípravek dávku 3krát vyšší, nežli je dávka uvedená ve schválených německých údajích o přípravku.

Výbor CHMP uznal, že ve veřejně dostupných zdrojích je nedostatek věrohodných studií zaměřených na určení optimálního dávkování, nenalezl však dostatečná zdůvodnění, jimiž by doložil jím požadované doporučení denní dávky.

Otázka 4 – Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby předložil údaje z vědecké literatury týkající se možných lékových interakcí, především s léky metabolizovanými enzymatickým systémem CYP2D6.

Držitel rozhodnutí o registraci připustil, že žádné formální nebo specifické studie interakcí s tolperisonem nebyly provedeny a že jsou dostupné pouze omezené klinické zprávy z několika publikací.

Tolperison je metabolizován systémem cytochromu P450, zejména CYP2D6. To znamená, že všechny léky, jejichž metabolismus závisí na aktivitě tohoto systému, se mohou potenciálně s tolperisonem vzájemně ovlivňovat. Výbor CHMP vzal na vědomí, že žádné formální nebo specifické studie interakcí nebyly provedeny. Držitel rozhodnutí o registraci pouze předložil seznam léků používaných v kombinaci nebo současně s tolperisonem a uvedl, že žádné nežádoucí interakce s tolperisonem nebyly v klinických studiích hlášeny. Podle publikovaných údajů může být tolperison podáván spolu se: sedativy, hypnotiky a nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID) bez významných nebo nežádoucích lékových interakcí.

Výbor CHMP konstatoval, že držitel rozhodnutí o registraci ve své odpovědi odkazuje na studie in vitro zaměřené na enzymy zapojené do metabolismu tolperisonu. Vzhledem k metabolickému profilu tolperisonu nenahrazují údaje získané in vitro, které jsou uvedené v dokumentu s odpověďmi, studie interakcí in vivo a neumožňují činit závěry o možných FK nebo FD vzájemných lékových interakcích.

Vzhledem k výše uvedenému se výbor CHMP domnívá, že informace, které by zdůvodnily navržený bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku, nebyly poskytnuty, a že s ohledem na to tudíž nebylo možné učinit žádné závěry.

Otázka 5 – Držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván, aby představil kvantitativní hlediska používání dané látky v populaci.

Držitel rozhodnutí o registraci představil ve své odpovědi rozsah užívání tolperisonu v některých evropských zemích. Zdroje nebyly ověřeny, nebyli zahrnuti všichni držitelé rozhodnutí o registraci a nebyly začleněny údaje vztahující se jen k některým generickým přípravkům.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že není jasné, zda tolperison byl registrován i v dalších zemích EU, nebo pouze v zemích, které držitel rozhodnutí o registraci zmínil.

Výbor CHMP konstatoval, že předložené údaje o rozsahu užívání tolperisonu v Evropě jsou nepřesvědčivé.

Hodnocení poměru přínosů a rizik

V dokumentu s odpověďmi na seznam otázek výboru CHMP držitel rozhodnutí o registraci nepředložil k posouzení úplná znění vědeckých článků. Držitel rozhodnutí o registraci se rozhodl předložit soubor abstrakt se souvisejícími vědeckými diskusemi. Žádná z otázek výboru CHMP nebyla dostatečně zodpovězena.

Na základě údajů předložených držitelem rozhodnutí o registraci došel výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik klinického použití tolperisonu je nepříznivý.

Výbor CHMP má i nadále obavy týkající se účinnosti (léčebné indikace a optimální denní dávky), bezpečnosti (lékových interakcí), kinetických vlastností a rozsahu užívání tolperisonu.

Výbor CHMP je toho názoru, že odpovědi držitele rozhodnutí o registraci na vznesené otázky nepostačují k tomu, aby doložily WEU žádost pro přípravku Myderison.

ZDŮVODNĚNÍ ZAMÍTNUTÍ

Výbor CHMP rozhodl, že „dobře zavedené“ použití v souladu s článkem 10 písm. a) směrnice 2001/83/ES nebylo pro přípravek Myderison prokázáno.

Vzhledem k tomu že,

- předložená dokumentace nepostačuje k tomu, aby pokryla všechny aspekty hodnocení účinnosti a bezpečnosti tolperisonu, zejména pak nepostačuje ke zdůvodnění požadované léčebné indikace a požadovaného dávkování,
- držitel rozhodnutí o registraci nevysvětlil relevanci předložených farmakokinetických údajů týkajících se přípravku odlišného od přípravku Myderison,
- chyběly údaje o vzájemných lékových interakcích,
- držitel rozhodnutí o registraci nebyl schopen jasně prokázat, že tolperison je široce používán.

Výbor CHMP doporučil zamítnutí udělení rozhodnutí o registraci v dotčených členských státech a zrušení rozhodnutí o registraci přípravku Myderison tam, kde je přípravek v současné době registrován.