

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR AFSLAG

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF MYDERISON

Tolperison er et centralt virkende muskelafslappende middel, som er indiceret ved spasticitet i skeletmuskulaturen. Originalpræparatet er Mydeton, som er udviklet af Gedeon Richter, Ltd.

Denne sag vedrører en ansøgning baseret på bibliografiske data for tolperison filmovertrukne tabletter med Ungarn som referencemedlemsstat i forbindelse med proceduren for gensidig anerkendelse (MRP). Indehaveren af markedsføringstilladelsen, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., ansøgte om markedsføringstilladelse for Myderison i Den Tjekkiske Republik, Tyskland, Litauen, Polen, Rumænien og Slovakiet.

Ansøgningen om markedsføringstilladelse for Myderison blev indgivet i henhold til WEU-retsgrundlaget (almindelig anerkendt anvendelse).

Den Tjekkiske Republik, Litauen og Slovakiet gjorde opmærksom på en potentiel alvorlig risiko for folkesundheden.

CHMP udfærdigede en høringsliste med spørgsmål og en yderligere liste med uafklarede spørgsmål til indehaveren af markedsføringstilladelsen for at afklare betænelighederne vedrørende virkninger (herunder terapeutisk indikation og den optimale daglige dosis), sikkerhed (lægemiddelinteraktioner), kinetiske egenskaber og omfanget af anvendelse af tolperison.

For at underbygge de indsendte data yderligere henviste indehaveren af markedsføringstilladelsen til produktresuméet for det godkendte originalpræparat (Mydeton). Publikationerne var grupperet i tre kapitler efter indikationer:

- a./ øget tonus og spasticitet i skeletmuskulatur som følge af organiske neurologiske lidelser.
- b./ muskulær hypertension og muskelspasme i forbindelse med lokomotoriske sygdomme
- c./ revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi.

Spørgsmål 1 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at påvise virkning og sikkerhed ved den angivne indikation.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indsendte seks sammendrag af udvalgte publikationer til støtte for den angivne indikation *øget tonus og spasticitet i skeletmuskulatur som følge af organiske neurologiske lidelser*. Af disse 6 dokumenter var kun et (Stamenova et al. 2005) publiceret i et internationalt tidsskrift med peer review. Undersøgelsen var en placebokontrolleret, randomiseret, dobbeltblindet, dosistitreringsundersøgelse af høj standard. Artiklen har videnskabelig værdi og synes at støtte effekten af tolperison til mindskelse af spasticitet i skeletmuskulatur som følge af postapopleksi. I denne undersøgelse havde de fleste af patienterne imidlertid taget tolperison i højere doser end anbefalet i originalpræparatets produktresumé. De øvrige dokumenter refererer kun til observationsundersøgelser, kongresrapporter eller gennemgange (publiceret på ungarsk) og har derfor begrænset videnskabelig værdi.

Desuden indsendte indehaveren af markedsføringstilladelsen en række publikationer om originalpræparatet for yderligere at underbygge den angivne indikation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde 15 sammendrag om indikationen "*muskulær hypertension og muskelspasme i forbindelse med lokomotoriske sygdomme*". Af disse 15 publikationer var kun en (Pratzel et al 1996) publiceret i et internationalt tidsskrift med peer review, som havde en acceptabel standard og videnskabelig værdi (dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret).

I denne undersøgelse viste tolperison i en dosis a 300 mg dagligt sig at være signifikant bedre end placebo til behandling af smertefulde refleksmuskelspasmer hos patienter med sygdomme i rygsøjlen eller proksimale led. Der var dog ingen signifikant forskel i mobilitet hos patienter behandlet med tolperison i forhold til patienter behandlet med placebo.

Af de øvrige publikationer rapporterede seks om resultaterne af sammenlignende, men dog åbne undersøgelser, og tolperison blev anvendt som tillæg til en meget kompliceret (medicinsk og fysisk) kombinationsbehandling. De øvrige dokumenter indeholder resultater af forskellige observationsundersøgelser, kongresrapporter og andre undersøgelser (publiceret på ungarsk).

Den tredje indikation for Mydeton, *revalidering efter ortopæd- og traumekirurgi*, støttes kun af to observationsundersøgelser. Den videnskabelige værdi af disse dokumenter er ret begrænset.

Tolperisons sikkerhedsprofil blev ikke analyseret i detaljer af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Nogle oplysninger om tolperisons sikkerhed kan kun indsamles fra publikationer, som er indsendt til støtte for anvendelse af tolperison til udvalgte indikationer som nævnt ovenfor. Disse data viser, at tolperison var veltolereret ved klinisk anvendelse, og at de bivirkninger (generel slaphed i kroppen, træthed og svimmelhed), som blev observeret i disse kliniske undersøgelser, normalt var milde eller moderate og ikke nødvendiggjorde seponering af behandlingen.

13 tilfælde af mere alvorlige bivirkninger (allergiske reaktioner/overfølsomhedsreaktioner) er også publiceret i litteraturen. Den detaljerede analyse af tolperisons sikkerhedsprofil, herunder disse alvorlige bivirkninger, mangler i den indleverede dokumentation. Der er ikke indsendt data vedrørende epidemiologiske undersøgelser af tolperisons sikkerhed ved klinisk anvendelse.

Ud fra de indsendte data kan der ikke ses bort fra, at tolperison kan udgøre en effektiv og relativt sikker behandlingsmulighed for spasticitet og smertefulde refleksspasmer som følge af organiske neurologiske sygdomme eller ledsagende lokomotoriske sygdomme, men den dårlige kvalitet af de kliniske undersøgelser og datapræsentationer gør det vanskeligt generelt at anbefale en korrekt anvendelse af tolperison til den indikation, som angives af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP mener ikke, at den dokumentation, som er indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, er tilstrækkelig til at dokumentere tolperisons virkning og sikkerhed.

Spørgsmål 2 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle indsende tilstrækkelige oplysninger om tolperisonhydrochlorids farmakokinetik og kommentere relevansen af de indsendte bibliografiske data, som vedrører et andet lægemiddel end Myderison.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde en ny undersøgelsesrapport, MDTP-T20091B, som var en farmakokinetisk undersøgelse sponsoreret af Meditop og udført på 48 raske frivillige forsøgspersoner. Denne undersøgelse bekræftede ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen de relevante publikationers farmakokinetiske parametre. De farmakokinetiske parametre blev sammenlignet med originalpræparatet, men resultaterne af den farmakokinetiske undersøgelse er ikke medtaget.

I lyset af antallet af tolperisonformuleringer på markedet bad CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at uddybe forskellen i tolperisons biotilgængelighed mellem de forskellige fremstillingsprocedurer. Indehaveren af markedsføringstilladelsen sagde efter vurdering af egne farmakokinetiske data, at der *ikke var observeret nogen signifikant forskel i de relevante gennemgåede bibliografiske data om tilsvarende lægemidler med tolperison*.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen hævdede, at den farmakokinetiske variabilitet skyldtes genetisk polymorfisme af lægemiddelmetaboliserende enzymer uden at fremlægge pålidelige data vedrørende dette argument. Den meget varierende farmakokinetik skal undersøges nøje, da de potentielle implikationer for virkning og sikkerhed er store.

Sammenfattende foreligger der ingen data om PK/PD-forhold, ingen bekræftelse af tilstrækkelig virkning og sikkerhed i en så variabel farmakokinetik, og doseringen er heller ikke valgt korrekt. Den kliniske

relevans af interindividuel variabilitet af tolperisons farmakokinetik og den potentielle indvirkning af lægemidlets CYP2D6-polymorfisme er ukendt.

CHMP er således af den opfattelse, at svaret fra indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke er tilstrækkeligt til at give pålidelige oplysninger om Myderisons farmakokinetiske egenskaber.

Spørgsmål 3 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at indsende data fra den videnskabelige litteratur, som begrundet den dosering, der anbefales i det foreslåede produktresumé.

De fleste kliniske undersøgelser med tolperison er udført i et dosisinterval på 150-450 mg/dag. Et tilsvarende interval anbefales i produktinformationen i de fleste lande. Indehaveren af markedsføringstilladelsen havde ikke til hensigt at gøre krav på et andet dosisinterval og en anden dosering.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremførte, at der ikke var udført specifikt udformede dosisrespons-/dosistitreringsundersøgelser for tolperison. Men en af de undersøgelser, som blev udført af Stamonova et al (2005), var en dosisinterval-/dosistitreringsundersøgelse.

Der er ikke dokumenteret noget forhold mellem dosis og respons. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anvendte som hovedreference produktresuméet for Mydeton, DRUGDEX og andre uspecificerede lægemidler til at begrunde doseringen af Myderison.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen understregede de interindividuelle forskelle i AUC og C_{max} for lægemidlet, som var variable efter oral behandling med tolperison. Desuden kunne der være behov for at individualisere den orale dosis inden for det anbefalede dosisinterval på 150-450 mg/dag alt efter klinisk behov.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en tre gange højere dosis end den, som er godkendt i den tyske produktinformation for originalpræparatet.

CHMP erkendte, at der mangler pålidelige dosisfindingsundersøgelser i offentligt tilgængelige kilder, men fandt ikke tilstrækkelige begrundelser for at støtte anbefalingen af den angivne daglige dosis.

Spørgsmål 4 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at indsende data fra den videnskabelige litteratur om mulige lægemiddel/lægemiddel-interaktioner, især med lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6-enzymet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen indrømmede, at der ikke er udført nogen formelle eller specifikke lægemiddelinteraktionsundersøgelser med tolperison, og at der kun er begrænsede kliniske rapporter fra flere publikationer.

Tolperison metaboliseres af cytokrom P450-systemet, især CYP2D6. Det betyder, at alle lægemidler, hvis metabolisme afhænger af dette systems aktivitet, potentielt kan interagere med tolperison eller vice versa. CHMP bemærkede, at der ikke er udført formelle eller specifikke lægemiddelinteraktionsundersøgelser. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde kun en liste over lægemidler, som anvendes i kombination eller parallelt med tolperison, og sagde, at der ikke foreligger indberetninger om uønsket interaktion med tolperison i de kliniske undersøgelser. Ifølge de publicerede data kan tolperison administreres sammen med sedativer, hypnotika og NSAID'er uden relevante eller uønskede lægemiddelinteraktioner.

CHMP bemærkede, at indehaveren af markedsføringstilladelsen i sit svar henviser til in vitro-undersøgelser, som fokuserer på de enzymer, der er involveret i metabolismen af tolperison. I forhold til tolperisons metaboliske profil kan in vitro-dataene, som behandles i svardokumentet, ikke erstatte in vivo-interaktionsundersøgelser, og de tillader ikke afgørende konklusioner vedrørende mulige farmakokinetiske eller farmakodynamiske lægemiddel/lægemiddel-interaktioner.

I lyset af ovenstående mente CHMP, at de oplysninger, som kunne begrunde det foreslåede punkt 4.5 i produktresuméet, manglede og kunne derfor ikke nå frem til nogen konklusioner i den henseende.

Spørgsmål 5 – Indehaveren af markedsføringstilladelsen blev anmodet om at fremlægge de kvantitative aspekter af anvendelsen af stoffet i samfundet.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde som svar omfanget af anvendelsen af tolperison i nogle europæiske lande. Kilderne var ikke valideret, ikke alle indehavere af markedsføringstilladelser og data vedrørende ikke-forskellige generiske lægemidler var medtaget.

CHMP mente ikke, at det var klart, om tolperison også er registreret i andre EU-lande eller kun i de lande, som blev nævnt af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP bemærkede, at de indsendte data vedrørende omfanget af brugen af tolperison i Europa ikke var fyldestgørende.

Benefit/risk-vurdering

I svardokumentet på CHMP's høringsliste med spørgsmål fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke den fulde tekst af de videnskabelige artikler, som skulle evalueres. Indehaveren af markedsføringstilladelsen besluttede at indsende et sæt sammendrag med faglig debat i relation hertil. Ingen af CHMP's spørgsmål var tilstrækkeligt besvaret.

CHMP konkluderede ud fra de data, som blev indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, at benefit/risk-forholdet for klinisk anvendelse af tolperison er negativt.

CHMP fastholdt sine betænkeligheder vedrørende virkning (herunder terapeutisk indikation og optimal daglig dosis), sikkerhed (lægemiddelinteraktioner), kinetiske egenskaber og omfanget af anvendelse af tolperison.

CHMP mener, at svarene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen på de rejste spørgsmål er utilstrækkelige til at støtte WEU-ansøgningen for Myderison.

BEGRUNDELSE FOR AFSLAG

CHMP konkluderede, at "almindelig anerkendt anvendelse" i overensstemmelse med artikel 10, stk. 1, litra a), i direktiv 2001/83/EF for Myderison ikke er dokumenteret.

Ud fra følgende betragtninger:

- den indsendte dokumentation er ikke tilstrækkelig til dække alle aspekter af virknings- og sikkerhedsvurderingen af tolperison, især med hensyn til at begrunde den angivne terapeutiske indikation og dosis.
- indehaveren af markedsføringstilladelsen forklarede ikke relevansen af indsendte farmakokinetiske data om et andet lægemiddel end Myderison.
- oplysningerne om lægemiddel/lægemiddel-interaktionen manglede
- indehaveren af markedsføringstilladelsen har ikke været i stand til tydeligt at påvise, at brugen af tolperison er udbredt.

anbefalede CHMP, at der gives afslag på markedsføringstilladelse i de berørte medlemsstater, og at markedsføringstilladelsen for Myderison tilbagekaldes i de medlemsstater, hvor lægemidlet er godkendt på nuværende tidspunkt.