

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER ABLEHNUNG

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON MYDERISON

Tolperison ist ein zentral wirkendes Muskelrelaxans, das bei Spastizität der Skelettmuskeln indiziert ist. Das Arzneimittelursprungsprodukt ist Mydeton und wurde von Gedeon Richter, Ltd. entwickelt.

Dieses Verfahren betrifft einen bibliografischen Antrag für Tolperison-Filmtabletten mit Ungarn als Referenzmitgliedstaat bei dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (Mutual Recognition Procedure, MRP). Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., beantragte Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Myderison in der Tschechischen Republik, Deutschland, Litauen, Polen, Rumänien und der Slowakei.

Der Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Myderison wurde auf rechtlicher Basis der allgemeinen medizinischen Verwendung (Well Established Use, WEU) eingereicht.

Von der Tschechischen Republik, Litauen und der Slowakei wurde auf ein mögliches ernstes Risiko für die öffentliche Gesundheit hingewiesen.

Der CHMP übermittelte dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine Liste von Fragen und eine weitere Liste mit offenen Fragen zur Klärung der Bedenken in Bezug auf folgende Sachverhalte: Wirksamkeit (einschließlich therapeutische Indikation und die optimale Tagesdosis), Sicherheit (Arzneimittelwechselwirkungen), kinetische Eigenschaften und Umfang der Anwendung von Tolperison.

Zur weiteren Rechtfertigung der eingereichten Daten verwies der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des genehmigten Ursprungsprodukts (Mydeton). Die Veröffentlichungen wurden entsprechend den Indikationen in drei Kapitel gruppiert:

- a./ erhöhter Tonus und Spastizität der Skelettmuskulatur infolge organischer neurologischer Erkrankungen.
- b./ muskuläre Hypertonie und Muskelspasmen als Begleiterscheinung von lokomotorischen Krankheiten
- c./Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff.

Frage 1 – Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, Wirksamkeit und Sicherheit bei der beanspruchten Indikation aufzuzeigen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte sechs Kurzzusammenfassungen (Abstracts) ausgewählter Veröffentlichungen ein, um die beanspruchte Indikation „*erhöhter Tonus und Spastizität der Skelettmuskulatur infolge organischer neurologischer Erkrankungen*“ zu untermauern. Von diesen 6 Aufsätzen wurde lediglich einer (Stamenova et al. 2005) in einer einem Peer Review unterzogenen Fachzeitschrift veröffentlicht. Bei der Prüfung handelte es sich um eine placebokontrollierte, randomisierte, doppelblinde Dosistitrationsstudie von hohem Standard. Der Aufsatz ist wissenschaftlich fundiert und scheint die Wirksamkeit von Tolperison bei der Verringerung von Spastizität der Skelettmuskulatur infolge eines post-zerebralen Schlaganfalls zu belegen. Allerdings haben die meisten Patienten in dieser Studie Tolperison in einer höheren Dosis angewendet als in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Ursprungsprodukts empfohlen wird. Die anderen Aufsätze beziehen sich nur auf Beobachtungsstudien, Kongressberichte oder Übersichtsarbeiten (in ungarischer Sprache veröffentlicht) mit eingeschränktem wissenschaftlichem Wert.

Zur weiteren Unterstützung der beanspruchten Indikation reichte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zusätzlich eine Reihe von Veröffentlichungen über das Ursprungsprodukt ein. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen präsentierte 15 Kurzzusammenfassungen zu der Indikation „*muskuläre Hypertonie und Muskelspasmen als Begleiterscheinung von lokomotorischen*“

Krankheiten“. Von diesen 15 Veröffentlichungen wurde nur eine (Pratzel et al. 1996) in einer internationalen, einem Peer Review unterzogenen Fachzeitschrift mit akzeptablem Standard und wissenschaftlichen Wert veröffentlicht (doppelblind, randomisiert, placebokontrolliert).

In dieser Studie erwies sich Tolperison in einer Dosis von täglich 300 mg bei der Behandlung schmerzhafter Reflexmuskelspasmen bei Patienten mit Krankheiten der Wirbelsäule oder der proximalen Gelenke als dem Placebo signifikant überlegen. Allerdings wurden hinsichtlich der Mobilität keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten festgestellt, die mit Tolperison behandelt worden waren, und solchen, die das Placebo erhalten hatten.

Von den anderen Veröffentlichungen berichteten sechs über die Ergebnisse vergleichender, aber offener Studien, bei denen Tolperison zusätzlich zu einer sehr komplexen (medizinischen und physischen) Kombinationstherapie angewendet wurde. Die übrigen Aufsätze enthalten Ergebnisse verschiedener Beobachtungsstudien, Kongressberichte oder Übersichtsarbeiten (in ungarischer Sprache veröffentlicht).

Die dritte Indikation von Mydeton, „*Rehabilitation nach einem orthopädischen und traumatologischen chirurgischen Eingriff*“ wird nur von zwei Beobachtungsstudien gestützt. Der wissenschaftliche Wert dieser Aufsätze ist relativ begrenzt.

Das Sicherheitsprofil von Tolperison wurde vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht im Detail analysiert. Einige Informationen über die Sicherheit von Tolperison können nur den Veröffentlichungen entnommen werden, die zur Unterstützung der Anwendung von Tolperison bei oben genannten, ausgewählten Indikationen eingereicht wurden. Diese Daten zeigen, dass Tolperison in der klinischen Anwendung gut verträglich war und die in diesen klinischen Studien beobachteten Nebenwirkungen (generalisierte Körperschwäche, Müdigkeit und Schwindelgefühl) in der Regel leicht oder mittelschwer waren und kein Absetzen der Behandlung erforderlich machten.

In der Fachliteratur sind außerdem dreizehn Fälle schwererer Nebenwirkungen (allergische Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen) veröffentlicht worden. Die eingereichte Dokumentation enthält keine detaillierte Analyse des Sicherheitsprofils von Tolperison, einschließlich dieser schweren Nebenwirkungen. Es sind keine Daten aus epidemiologischen Studien zur Sicherheit von Tolperison in der klinischen Anwendung vorgelegt worden.

Ausgehend von den eingereichten Daten ist nicht von der Hand zu weisen, dass Tolperison eine wirksame und relativ sichere Behandlungsoption bei Spastizität und schmerzhaftem Reflexspasmus infolge organischer neurologischer Erkrankungen oder als Begleiterscheinung lokomotorischer Krankheiten sein könnte, aber die schlechte Qualität der klinischen Prüfungen und Datendarstellungen erschwert die Erteilung einer allgemeinen Empfehlung zur korrekten Anwendung von Tolperison bei der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beanspruchten Indikation.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Dokumentation nicht ausreichend ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Tolperison aufzuzeigen.

Frage 2 – Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, ausreichende Informationen zur Pharmakokinetik von Tolperisonhydrochlorid vorzulegen und sich zur Relevanz eingereichter bibliografischer Daten, die ein anderes Produkt als Myderison betreffen, zu äußern.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen präsentierte einen neuen Studienbericht, MDTP-T20091B, bei dem es sich um eine von Meditop in Auftrag gegebene und mit 48 gesunden Freiwilligen durchgeführte pharmakokinetische (PK-)Studie handelte. Dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zufolge bestätigte diese Studie die PK-Parameter der einschlägigen Veröffentlichungen. Die PK-Parameter wurden mit dem Innovatorprodukt verglichen, allerdings wurden die Ergebnisse der pharmakokinetischen Studie nicht beigelegt.

In Anbetracht der Zahl an Tolperisonformulierungen, die sich im Verkehr befinden, ersuchte der CHMP den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, näher auf den Unterschied zwischen den

verschiedenen Herstellungsverfahren hinsichtlich der Bioverfügbarkeit von Tolperison einzugehen. Nach Angaben des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde nach Bewertung eigener pharmakokinetischer Daten *in den einschlägigen bibliografischen Daten, was ähnliche Produkte betrifft, die Tolperison enthalten, kein signifikanter Unterschied festgestellt.*

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gab an, dass die PK-Variabilität auf genetische Polymorphismen wirkstoffmetabolisierender Enzyme zurückzuführen sei, ohne jedoch zuverlässige Daten für die Argumentation vorzulegen. Die hoch variable Pharmakokinetik muss sorgfältig geprüft werden, da die potenziellen Konsequenzen für Wirksamkeit und Sicherheit hoch sind.

Zusammenfassend gibt es keine Daten zum PK/PD-Zusammenhang, keine Bestätigung einer ausreichenden Wirksamkeit und Sicherheit bei einer solch variablen PK, und auch die Dosierung wurde nicht korrekt gewählt. Die klinische Relevanz einer interindividuellen Variabilität der Pharmakokinetik von Tolperison und die mögliche Bedeutung des CYP2D6-Polymorphismus des Wirkstoffes sind unbekannt.

Schlussfolgernd ist der CHMP der Ansicht, dass die Antwort des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht ausreicht, um zuverlässige Informationen über die pharmakokinetischen Merkmale von Myderison zu erhalten.

Frage 3 – Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, Daten aus der wissenschaftlichen Fachliteratur vorzulegen, welche die in der vorgeschlagenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlene Dosis rechtfertigen.

Die Mehrzahl der klinischen Studien mit Tolperison wurde im Dosisbereich von 150-450 mg pro Tag durchgeführt. In den meisten Ländern wird in den Fachinformationen ein ähnlicher Bereich empfohlen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beabsichtigte nicht, einen anderen Dosisbereich und eine andere Dosierung anzugeben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass keine speziell konzipierte Dosis-Wirkungs-/Dosisitrationsstudie mit Tolperison durchgeführt worden ist. Bei einer der von Stamonova et al. (2005) durchgeführten Studien handelte es sich aber um eine Dosisbereichs-/Dosisitrationsstudie.

Es wurde keine Dosis-Wirkungsbeziehung aufgestellt. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verwendete als Hauptverweis zur Rechtfertigung der Dosierung von Myderison die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Mydeton, DRUGDEX und anderen unspezifischen Produkten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen betonte die interindividuellen Unterschiede der AUC- und C_{max}-Werte des Wirkstoffes, die nach oraler Behandlung mit Tolperison schwankten. Darüber hinaus muss die orale Dosis möglicherweise im empfohlenen Dosisbereich von 150-540 mg pro Tag je nach dem klinischen Bedarf individuell eingestellt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug eine 3 Mal höhere Dosis vor, als in den genehmigten deutschen Fachinformationen für das Innovatorpräparat angegeben ist.

Der CHMP verwies darauf, dass in öffentlich zugänglichen Quellen ein Mangel an zuverlässigen Dosisfindungsstudien besteht, fand aber nicht genügend Begründungen für die beanspruchte Tagesdosisempfehlung.

Frage 4 – Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, Daten aus der wissenschaftlichen Literatur zu möglichen Arzneimittelwechselwirkungen vorzulegen, insbesondere mit Wirkstoffen, die vom CYP2D6-Enzymsystem metabolisiert werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen räumte ein, dass keine formellen oder spezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien mit Tolperison durchgeführt worden und nur begrenzte klinische Berichte aus einigen Veröffentlichungen verfügbar sind.

Tolperison wird vom Cytochrom P450-System metabolisiert, insbesondere von CYP2D6. Das bedeutet, dass alle Wirkstoffe, deren Metabolismus von der Aktivität dieses Systems abhängen, möglicherweise in eine Wechselwirkung mit Tolperison treten bzw. sich eine entgegengesetzte Wechselwirkung ergibt. Der CHMP stellte fest, dass keine formellen oder spezifischen Arzneimittelwechselwirkungsstudien durchgeführt worden sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte lediglich eine Liste von Arzneimitteln vor, die in Kombination oder gleichzeitig mit Tolperison angewendet worden sind, und verwies darauf, dass in den klinischen Studien keinerlei unerwünschte Wechselwirkungen mit Tolperison berichtet wurden. Den veröffentlichten Daten zufolge kann Tolperison mit Sedativa, Narkotika und NSAID gleichzeitig angewendet werden, ohne dass relevante bzw. unerwünschte Arzneimittelwechselwirkungen auftreten.

Der CHMP stellte fest, dass sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in seiner Antwort auf *In-vitro*-Studien bezieht, welche sich schwerpunktmäßig mit Enzymen befassen, die am Metabolismus von Tolperison beteiligt sind. Was das metabolische Profil von Tolperison anbelangt, so sind die *In-vitro*-Daten, die im Antwortdokument erläutert werden, kein Ersatz für die *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien und erlauben keine Schlussfolgerung hinsichtlich möglicher pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Arzneimittelwechselwirkungen.

In Anbetracht des oben Genannten war der CHMP der Ansicht, dass Daten zur Begründung des Antrags für Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels fehlen und diesbezüglich keine Schlussfolgerungen getroffen werden konnten.

Frage 5 – Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde gebeten, die quantitativen Aspekte der Anwendung der Substanz innerhalb der Gemeinschaft vorzulegen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte in seiner Antwort den Umfang der Anwendung von Tolperison in einigen europäischen Ländern dar. Die Quellen waren nicht geprüft, und es waren nicht alle Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Daten in Bezug auf nicht-variiierende generische Produkte aufgeführt.

Nach Ansicht des CHMP sei nicht klar, ob Tolperison auch in anderen EU-Ländern oder nur in den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen erwähnten Ländern registriert ist.

Der CHMP verwies darauf, dass die zum Umfang der Anwendung von Tolperison in Europa vorgelegten Daten nicht schlüssig sind.

Nutzen/Risiko-Bewertung

In der Beantwortung der Fragenliste des CHMP präsentierte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht den vollständigen Text der zu prüfenden wissenschaftlichen Aufsätze. Er entschied dafür, eine Reihe von Kurzzusammenfassungen mit allen maßgeblichen wissenschaftlichen Erläuterungen vorzulegen. Keine der Fragen des CHMP wurde in ausreichendem Maß beantwortet.

In Anbetracht der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis der klinischen Anwendung von Tolperison negativ ist.

Der CHMP hielt seine Einwände aufrecht bezüglich: Wirksamkeit (therapeutische Indikation und optimale Tagesdosis), Sicherheit (Arzneimittelwechselwirkungen), kinetische Eigenschaften und Umfang der Anwendung von Tolperison.

Der CHMP ist der Ansicht, dass die Antworten des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf die aufgeworfenen Fragen nicht ausreichend sind, um den Antrag wegen allgemeiner medizinischen Verwendung (Well Established Use, WEU) von Myderison zu befürworten.

BEGRÜNDUNG DER ABLEHNUNG

Der CHMP war der Auffassung, dass die „allgemeine medizinische“ Verwendung nach Artikel 10 Buchstabe a) der Richtlinie 2001/83/EG für Myderison nicht aufgezeigt worden ist.

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Die eingereichte Dokumentation ist nicht ausreichend, um alle Aspekte der Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tolperison abzudecken, insbesondere im Hinblick auf eine Begründung der therapeutischen Anwendungsgebiete und Dosierung.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte keine Erklärung der Relevanz der pharmakokinetischen Daten vor, die zu einem anderen Produkt als Myderison eingereicht wurden,
- Die Daten zu Arzneimittelwechselwirkungen fehlten.
- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen konnte nicht eindeutig aufzeigen, dass Tolperison allgemein medizinisch verwendet wird –

hat der CHMP die Ablehnung der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Myderison in den betroffenen Mitgliedstaaten sowie den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Myderison in den Mitgliedstaaten, in denen das Produkt derzeit genehmigt ist, empfohlen.