

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ MYDERISON

Η τολπερισόνη είναι μυοχαλαρωτικό κεντρικής δράσης που ενδείκνυται για την σπαστικότητα των σκελετικών μυών. Το αρχικό φαρμακευτικό προϊόν είναι το Mydeton και παρασκευάστηκε από την Gedeon Richter, Ltd.

Η παρούσα διαδικασία αφορά μια αίτηση βάσει βιβλιογραφίας για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τολπερισόνης όπου η Ουγγαρία παρουσιάζεται ως κράτος μέλος αναφοράς στη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ), η Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., υπέβαλε αίτηση για άδειες κυκλοφορίας για το Myderison στην Τσεχική Δημοκρατία, στη Γερμανία, στη Λιθουανία, στην Πολωνία, στη Ρουμανία και στη Σλοβακία.

Η αίτηση άδειας κυκλοφορίας του Myderison υποβλήθηκε υπό τη νομική βάση επαρκώς τεκμηριωμένης χρήσης.

Η Τσεχική Δημοκρατία, η Λιθουανία και η Σλοβακία ήγειραν ζήτημα δυνητικού σοβαρού κινδύνου για τη δημόσια υγεία.

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) υπέβαλε στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας έναν κατάλογο ερωτημάτων καθώς και έναν κατάλογο σημαντικών ζητημάτων προκειμένου να διασαφηνίσει θέματα σχετικά με: την αποτελεσματικότητα (συμπεριλαμβανομένης της θεραπευτικής ένδειξης και της βέλτιστης ημερήσιας δόσης), την ασφάλεια (αλληλεπιδράσεις φαρμάκων), τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθώς και το εύρος χρήσης της τολπερισόνης.

Για περαιτέρω τεκμηρίωση των υποβληθέντων στοιχείων, ο ΚΑΚ παρέπεμψε στην περίληψη των χαρακτηριστικών του αρχικού προϊόντος (Mydeton) που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας. Οι δημοσιεύσεις ταξινομήθηκαν σε τρία κεφάλαια, ανάλογα με τις ενδείξεις:

α./ αυξημένος τόνος και σπαστικότητα των σκελετικών μυών εξαιτίας οργανικών νευρολογικών διαταραχών.

β./ μυϊκή υπέρταση και μυϊκός σπασμός ως συνοδά συμπτώματα κινητικών παθήσεων

γ./ αποκατάσταση μετά από ορθοπεδική και τραυματολογική χειρουργική επέμβαση.

Ερώτημα 1 – Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για την αιτούμενη ένδειξη.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε έξι περιλήψεις επιλεγμένων δημοσιεύσεων για να υποστηρίξει την αιτούμενη ένδειξη *αυξημένος τόνος και σπαστικότητα των σκελετικών μυών εξαιτίας οργανικών νευρολογικών διαταραχών*. Από αυτές τις 6 εργασίες μόνο μία (Stamenova et al. 2005) ήταν δημοσιευμένη σε έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό. Η δοκιμή συνίστατο σε ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή μελέτη τιτλοποίησης της δόσης υψηλών προδιαγραφών. Το άρθρο έχει επιστημονική αξία και φαίνεται ότι υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα της τολπερισόνης στη μείωση της σπαστικότητας των σκελετικών μυών μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο. Ωστόσο, στην εν λόγω δοκιμή η πλειονότητα των ασθενών είχαν λάβει μεγαλύτερη δόση τολπερισόνης από τη δόση που συνιστάται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του αρχικού προϊόντος. Οι υπόλοιπες δημοσιεύσεις αναφέρονται μόνο σε μελέτες παρατήρησης, σε αναφορές συνεδρίων ή σε επιθεωρήσεις (δημοσιευμένες στην ουγγρική γλώσσα) με περιορισμένη επιστημονική αξία.

Επιπροσθέτως, για περαιτέρω υποστήριξη της αιτούμενης ένδειξης ο ΚΑΚ υπέβαλε μια σειρά δημοσιεύσεων σε σχέση με το αρχικό προϊόν. Ο ΚΑΚ παρουσίασε 15 περιλήψεις σχετικά με την ένδειξη *«μυϊκή υπέρταση και μυϊκός σπασμός ως συνοδά συμπτώματα κινητικών παθήσεων»*. Από τις 15 αυτές δημοσιεύσεις μόνο μία (Pratzel et al 1996) ήταν δημοσιευμένη σε έγκριτο διεθνές επιστημονικό περιοδικό

αποδεκτής πρότυπης και επιστημονικής αξίας (διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο).

Στη συγκεκριμένη δοκιμή, η τολπερισόνη σε ημερήσια δόση 300 mg αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά ανώτερη του εικονικού φαρμάκου για την αντιμετώπιση του επώδυνου ανακλαστικού μυϊκού σπασμού σε ασθενείς με παθήσεις της σπονδυλικής στήλης ή των εγγύς αρθρώσεων. Ωστόσο, δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κινητικότητα μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει τολπερισόνη ή εικονικό φάρμακο.

Μεταξύ των υπόλοιπων δημοσιεύσεων, οι έξι ανέφεραν τα αποτελέσματα συγκριτικών αλλά ανοιχτών μελετών, και η τολπερισόνη χρησιμοποιήθηκε ως προσθήκη σε εξαιρετικά σύνθετη (φαρμακευτική και σωματική) συνδυαστική θεραπεία. Οι υπόλοιπες δημοσιεύσεις περιέχουν αποτελέσματα διαφόρων μελετών παρατήρησης, εκθέσεων συνεδρίων και ερευνών (δημοσιευμένων στην συγγική γλώσσα).

Η τρίτη ένδειξη του Mydeton, *αποκατάσταση μετά από ορθοπεδική και τραυματολογική χειρουργική επέμβαση*, υποστηρίζεται μόνο από δύο μελέτες παρατήρησης. Η επιστημονική αξία των εν λόγω εργασιών είναι σχετικά περιορισμένη.

Το προφίλ ασφάλειας της τολπερισόνης δεν αναλύθηκε λεπτομερώς από τον ΚΑΚ. Πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια της τολπερισόνης μπορούν να συλλεχθούν μόνο από τις δημοσιεύσεις που υποβλήθηκαν για την τεκμηρίωση της χρήσης της τολπερισόνης στις επιλεγμένες ενδείξεις που αναφέρθηκαν ανωτέρω. Αυτά τα στοιχεία αποδεικνύουν ότι η τολπερισόνη ήταν καλά ανεκτή στην κλινική χρήση και ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες (γενικευμένη σωματική αδυναμία, κόπωση και ζάλη) που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και δεν ήταν απαραίτητη η διακοπή της θεραπείας.

Στη βιβλιογραφία δημοσιεύονται και δεκατρία περιστατικά που εκδήλωσαν σοβαρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (αλλεργικές αντιδράσεις/ αντιδράσεις υπερευαισθησίας). Στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε δεν περιέχεται λεπτομερής ανάλυση του προφίλ ασφάλειας της τολπερισόνης, συμπεριλαμβανομένων αυτών των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Δεν υποβλήθηκαν στοιχεία επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την ασφάλεια της τολπερισόνης στην κλινική πρακτική.

Βάσει των υποβληθέντων στοιχείων δεν μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι η τολπερισόνη μπορεί να αποτελεί αποτελεσματική και σχετικά ασφαλή επιλογή θεραπείας της σπαστικότητας και του επώδυνου ανακλαστικού σπασμού εξαιτίας νευρολογικών διαταραχών ή ως συνοδό σύμπτωμα κινητικών παθήσεων, όμως η ανεπαρκής ποιότητα των κλινικών δοκιμών και των δεδομένων που παρουσιάστηκαν καθιστούν δύσκολη την έγκριση γενικής σύστασης για την ορθή χρήση της τολπερισόνης στην αιτούμενη από τον ΚΑΚ ένδειξη.

Η CHMP κρίνει ότι η τεκμηρίωση που υπέβαλε ο ΚΑΚ δεν είναι επαρκής για να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της τολπερισόνης.

Ερώτημα 2 – Ο ΚΑΚ όφειλε να παράσχει επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της υδροχλωρικής τολπερισόνης και να σχολιάσει τη συνάφεια των βιβλιογραφικών δεδομένων που υποβλήθηκαν και τα οποία αφορούν προϊόν διαφορετικό του Myderison.

Ο ΚΑΚ παρουσίασε την έκθεση μιας νέας μελέτης, της MDTP-T20091B, η οποία είναι μια φαρμακοκινητική μελέτη με χορηγία της Meditor που πραγματοποιήθηκε σε 48 υγιείς εθελοντές. Η συγκεκριμένη μελέτη, σύμφωνα με τον ΚΑΚ, επιβεβαιώνει τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους των σχετικών δημοσιεύσεων. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι συγκρίθηκαν με το πρωτότυπο προϊόν, αλλά δεν είχαν περιληφθεί τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής μελέτης.

Δεδομένου του αριθμού των διαθέσιμων σκευασμάτων τολπερισόνης στην αγορά, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να αναλύσει τη διαφορά της βιοδιαθεσιμότητας της τολπερισόνης μεταξύ των διαφόρων διαδικασιών παρασκευής. Ο ΚΑΚ δήλωσε, μετά την αξιολόγηση ιδίων στοιχείων φαρμακοκινητικής, ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα σχετικά βιβλιογραφικά στοιχεία που εξετάστηκαν αναφορικά με συναφή προϊόντα που περιέχουν τολπερισόνη.

Ο ΚΑΚ υποστήριξε ότι η φαρμακοκινητική μεταβλητότητα προκύπτει λόγω του γενετικού πολυμορφισμού των ενζύμων μεταβολισμού του φαρμάκου χωρίς να παράσχει αξιόπιστα στοιχεία που να στηρίζουν το επιχείρημά του. Οι έντονα μεταβλητές φαρμακοκινητικές ιδιότητες πρέπει να αντιμετωπιστούν με ιδιαίτερη προσοχή καθώς συνεπάγονται σοβαρές δυνητικές επιπτώσεις στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

Εν κατακλείδι, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη σχέση φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων, δεν επιβεβαιώνεται η επαρκής αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε τόσο μεταβλητή φαρμακοκινητική ούτε και έχει επιλεγεί ορθά η δοσολογία. Η κλινική συνάφεια της φαρμακοκινητικής της τολπερισόνης μεταξύ των ασθενών και οι δυνητικές επιπτώσεις του πολυμορφισμού του CYP2D6 του φαρμάκου είναι άγνωστες.

Συμπερασματικά, η CHMP κρίνει ότι η απάντηση του ΚΑΚ δεν είναι επαρκής ώστε να έχει αξιόπιστες πληροφορίες σχετικά με τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του Myderison.

Ερώτημα 3 – Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παρουσιάσει στοιχεία από την επιστημονική βιβλιογραφία που να αιτιολογούν τη δοσολογία που συνιστάται στην προτεινόμενη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Η πλειονότητα των κλινικών μελετών για την τολπερισόνη διενεργήθηκαν με χρήση δοσολογίας σε εύρος 150–450 mg/ημερησίως. Παρόμοιο εύρος δοσολογίας συνιστάται στις πληροφορίες του προϊόντος στις περισσότερες χώρες. Ο ΚΑΚ δεν προτίθετο να υποστηρίξει διαφορετικό εύρος δοσολογίας.

Ο ΚΑΚ προέβλεπε το επιχείρημα ότι δεν υπάρχει ειδική μελέτη δόσης-απόκρισης/τιτλοποίησης δόσης για την τολπερισόνη. Ωστόσο, μια από τις μελέτες που διενεργήθηκε από τους Stamonova et al (2005) ήταν μελέτη εύρους δόσης και τιτλοποίησης δόσης.

Δεν τεκμηριώνεται σχέση δόσης-απόκρισης. Ο ΚΑΚ χρησιμοποίησε ως κύρια αναφορά για την αιτιολόγηση της δοσολογίας του Myderison την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος των σκευασμάτων Mydeton, DRUGDEX και άλλων μη προσδιορισθέντων προϊόντων.

Ο ΚΑΚ υπογράμμισε τις διαφορές μεταξύ ατόμων στην AUC και τη C_{max} του φαρμάκου οι οποίες παρουσίαζαν μεταβλητότητα μετά από του στόματος θεραπεία με τολπερισόνη. Επιπλέον, η από του στόματος δοσολογία ενδέχεται να χρήζει προσαρμογής στον εκάστοτε ασθενή εντός του συνιστώμενου εύρους δοσολογίας 150–450 mg / ημερησίως ανάλογα με τις κλινικές ανάγκες.

Ο ΚΑΚ πρότεινε τριπλάσια δοσολογία από εκείνη που αναφέρεται στις εγκεκριμένες γερμανικές πληροφορίες προϊόντος για το πρωτότυπο προϊόν.

Η CHMP αναγνώρισε ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστες μελέτες προσδιορισμού δοσολογίας στις διαθέσιμες προς το κοινό πηγές, όμως δεν βρήκε επαρκείς αιτιολογίες για την υποστήριξη της αιτούμενης σύστασης ημερήσιας δοσολογίας.

Ερώτημα 4 – Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παρουσιάσει στοιχεία από την επιστημονική βιβλιογραφία σχετικά με ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, ιδίως με φάρμακα που μεταβολίζονται από το ενζυμικό σύστημα CYP2D6.

Ο ΚΑΚ παραδέχθηκε ότι δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες ή ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων με την τολπερισόνη και διατίθενται λίγες μόνο δημοσιευμένες κλινικές εκθέσεις.

Η τολπερισόνη μεταβολίζεται από το κυτοχρωμικό σύστημα P450, συγκεκριμένα από το CYP2D6. Αυτό σημαίνει ότι όλα τα φάρμακα των οποίων ο μεταβολισμός εξαρτάται από τη δραστηριότητα του εν λόγω συστήματος ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την τολπερισόνη ή αντιστρόφως. Η CHMP σημείωσε ότι δεν έχουν διενεργηθεί επίσημες ή ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων. Ο ΚΑΚ παρουσίασε μόνο έναν κατάλογο φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό ή παράλληλα με την τολπερισόνη και δήλωσε ότι δεν παρατηρήθηκε ανεπιθύμητη αλληλεπίδραση με την τολπερισόνη στις κλινικές δοκιμές. Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα στοιχεία, η τολπερισόνη μπορεί να συγχωρηθεί με: ηρεμιστικά, υπνωτικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα χωρίς συναφείς ή ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων.

Η CHMP σημείωσε ότι στην απάντησή του ο ΚΑΚ αναφέρεται σε in vitro μελέτες οι οποίες επικεντρώνονται στα ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της τολπερισόνης. Αναφορικά με το μεταβολικό προφίλ της τολπερισόνης, τα in vitro στοιχεία που εξετάζονται στο έγγραφο απάντησης δεν υποκαθιστούν τις in vivo μελέτες αλληλεπίδρασης και δεν καθιστούν εφικτή την εξαγωγή συμπερασμάτων για ενδεχόμενες φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η CHMP έκρινε ότι δεν υπάρχουν πληροφορίες για την αιτιολόγηση της πρότασης στο τμήμα 4.5 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και, ως εκ τούτου, δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα στο ζήτημα αυτό.

Ερώτημα 5 – Ζητήθηκε από τον ΚΑΚ να παρουσιάσει τα ποσοτικά στοιχεία σχετικά με τη χρήση της ουσίας εντός της κοινότητας.

Ο ΚΑΚ παρουσίασε στην απάντησή του το εύρος χρήσης της τολπερισόνης σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Οι πηγές δεν επιβεβαιώθηκαν και δεν συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ΚΑΚ ούτε τα στοιχεία που αφορούν τα διάφορα γενόσημα προϊόντα.

Η CHMP έκρινε ότι δεν κατέστη σαφές εάν η τολπερισόνη έχει ήδη καταχωρηθεί σε άλλες χώρες της ΕΕ ή μόνο στις χώρες που αναφέρονται από τον ΚΑΚ.

Η CHMP παρατήρησε ότι τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν σχετικά με το εύρος χρήσης της τολπερισόνης στην Ευρώπη δεν είναι πειστικά.

Αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου

Στο έγγραφο απάντησης του καταλόγου ερωτήσεων της CHMP, ο ΚΑΚ δεν επιχείρησε να παρουσιάσει το πλήρες κείμενο των επιστημονικών άρθρων προς αξιολόγηση. Ο ΚΑΚ αποφάσισε να υποβάλλει μια σειρά περιλήψεων από διάφορα σχετικά επιστημονικά άρθρα. Δεν απαντήθηκε επαρκώς κανένα από τα ερωτήματα της CHMP.

Η CHMP, βάσει των στοιχείων που υπέβαλε ο ΚΑΚ, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου της κλινικής χρήσης της τολπερισόνης είναι αρνητική.

Η CHMP διατηρεί τις επιφυλάξεις της σχετικά με: την αποτελεσματικότητα (θεραπευτική ένδειξη και βέλτιστη ημερήσια δόση), την ασφάλεια (αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα), τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες καθώς και το εύρος χρήσης της τολπερισόνης.

Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι οι απαντήσεις του ΚΑΚ στα ερωτήματα που τέθηκαν δεν επαρκούν για να υποστηρίξουν την αίτηση βάσει επαρκώς τεκμηριωμένης χρήσης του Myderison.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ

Η CHMP έκρινε ότι η «επαρκώς τεκμηριωμένη» χρήση σύμφωνα με το άρθρο 10 στοιχείο α) της οδηγίας 2001/83/EK για το Myderison δεν έχει αποδειχθεί.

Εκτιμώντας ότι,

- η υποβληθείσα τεκμηρίωση δεν επαρκεί για να καλύψει όλα τα ζητήματα που αφορούν την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της τολπερισόνης, ιδίως για την αιτιολόγηση της αιτούμενης θεραπευτικής ένδειξης και δοσολογίας
- ο ΚΑΚ δεν ήταν σε θέση να εξηγήσει τη συνάφεια των υποβληθέντων φαρμακοκινητικών δεδομένων που αφορούσαν ένα προϊόν διαφορετικό από το Myderison.
- δεν συμπεριλήφθηκαν πληροφορίες σχετικά με την αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων
- ο ΚΑΚ δεν ήταν σε θέση να αποδείξει με σαφήνεια ότι η τολπερισόνη χρησιμοποιείται ευρέως.

Η CHMP εισηγήθηκε την άρνηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για το Myderison στις χώρες όπου επί του παρόντος το προϊόν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας.