

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor**

**wijziging van de bewoordingen van de vergunningen voor het in de handel brengen (*orale formuleringen*)**

**en**

**intrekking van de vergunningen voor het in de handel brengen (*parenterale formuleringen*)**

## Wetenschappelijke conclusies

### Samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van geneesmiddelen die tolperison bevatten (zie bijlage I)

Tolperison is een centraal werkende spierverslapper die in 1956 voor het eerst gesynthetiseerd is en sinds de jaren zestig van de vorige eeuw in de klinische praktijk wordt gebruikt. Het precieze werkingsmechanisme is niet volledig bekend. Het heeft een hoge affiniteit voor zenuwweefsel en bereikt de hoogste concentraties in de hersenstam, het ruggenmerg en het perifere zenuwweefsel. De chemische structuur van tolperison is vergelijkbaar met die van lidocaïne en tolperison heeft, net als lidocaïne, een membraanstabiliserende werking. Tolperison zorgt op dosisafhankelijke wijze voor een verlaging van de natriumtoevoer via het geïsoleerde zenuwmembraan waardoor de amplitude en frequentie van actiepotentialen worden verlaagd. Verder is een remmend effect op voltageafhankelijke  $Ca^{2+}$ -kanalen aangetoond, wat erop wijst dat tolperison mogelijk niet alleen een membraanstabiliserend effect heeft maar ook het vrijkomen van transmitters terugdringt. Tolperison is werkzaam op drie niveaus:

- perifeer niveau – stabiliseert het membraan van neuronen en remt daardoor de omvang en frequentie van actiepotentialen. Het kan zorgen voor de remming van de door pijn veroorzaakte pathologische perifere impulstoestand, waardoor diverse motorische of vegetatieve reflexen in gang kunnen worden gezet, wat tot een verhoogde spierspanning leidt;
- centraal spinaal niveau – tolperison brengt de verhoogde mono- en polysynaptische reflexactiviteit op dosisafhankelijke wijze terug tot het fysiologische niveau. Dit effect is in verschillende diermodellen duidelijk aangetoond;
- centraal reticulair niveau – een onbalans tussen supraspinale facilitatoire en inhibitoire controle kan ook leiden tot een hogere reflexactiviteit en een hogere spierspanning. Tolperison zorgt voor een verlaging van de reticulospinale facilitatie in de hersenstam en is effectief gebleken bij het verminderen van experimentele gamma-rigor met een reticulaire oorsprong.

Geneesmiddelen die tolperison bevatten zijn momenteel goedgekeurd in de volgende EU-landen: Bulgarije, Cyprus, Duitsland, Hongarije, Letland, Litouwen, Polen, Roemenië, Slowakije en Tsjechië.

De volgende indicaties zijn in ten minste één lidstaat goedgekeurd (de specifieke bewoordingen van de indicatie kunnen per product verschillen):

- acute of chronische behandeling van pathologisch verhoogde skeletspierspanning bij organische neurologische aandoeningen;
- de behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen (bijv. spondylose, spondylartrose, cervicaal syndroom, lumbaal syndroom, artrose van de grote gewrichten);
- revalidatie na orthopedische en traumachirurgie;
- de behandeling van obliteratieve vasculaire aandoeningen en syndromen als gevolg van verminderde vasculaire innervatie (bijv. acrocyanose, dysbasia angioneurotica intermittens);
- de ziekte van Little (diplegia spastica infantilis) en andere encefalopathieën die gepaard gaan met dystonie.

Op 15 juli 2011 heeft Duitsland een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang gezet. Duitsland was van oordeel dat de vele verslagen over overgevoeligheidsreacties die werden ontvangen in de fase na goedkeuring wijzen op een veiligheidsrisico waar het beperkte bewijs van de werkzaamheid niet tegen opweegt. Het CHMP werd derhalve verzocht advies uit te brengen over de

vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die tolperison bevatten moesten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

## **Klinische werkzaamheid**

### ***De behandeling van pathologisch verhoogde skeletspierspanning bij organische neurologische aandoeningen***

Deze indicatie wordt voornamelijk ondersteund door het Stamenova-onderzoek (2005), dat van aanvaardbare kwaliteit is. In dit gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, multicentrisch onderzoek werd de werkzaamheid van tolperison aangetoond bij de symptomatische behandeling van patiënten met spasticiteit na een cerebrale beroerte.

De schaal van Ashworth die in dit onderzoek werd gehanteerd, is een gevalideerd instrument dat algemeen aanvaard is voor de klinische beoordeling van de mate van spasticiteit. De gemiddelde verbetering van de score op de schaal van Ashworth die in het Stamenova-onderzoek werd vastgesteld, was 32% bij de totale ITT-populatie (intention-to-treat-populatie) en 42% in de subgroep patiënten die 300-450 mg/dag kregen toegediend). Van Denburg e.a. (2008) stelden vast dat een verandering van 33% in de schaal van Ashworth overeenkomt met een verandering van één punt in de algehele beoordeling door de arts (Physician's Global Assessment score) bij patiënten met spasticiteit na een beroerte, waaruit de klinische relevantie blijkt. De verbetering van de score op de schaal van Ashworth ging gepaard met een statistisch significant verschil in de algehele beoordeling van de werkzaamheid van de onderzoeker ten gunste van tolperison. Verder duiden functionele secundaire parameters (d.w.z. de gemodificeerde Barthel-index (waarmee activiteiten in het dagelijks leven worden beoordeeld), het vermogen om routinematige activiteiten uit te voeren en het uithoudingsvermogen tijdens het lopen) consequent op een voordeel van tolperison ten opzichte van placebo. De gemiddelde maximale loopafstand per 2 minuten bij het laatste bezoek was ca. 70 meter bij de groep die tolperison gebruikte en 40 meter bij de placebogroep.

In het Stamenova-onderzoek konden patiënten worden getitreerd tot 900 mg per dag, zodat alleen een subgroep (35%) patiënten die tolperison gebruikten, werd behandeld binnen het dosisbereik dat momenteel in de samenvatting van productkenmerken is goedgekeurd (150-450 mg). De resultaten betreffende de werkzaamheid bij de subgroep die werd behandeld met een dosis tolperison tot 450 mg/dag, komen overeen met de resultaten van de totale ITT-populatie. De conclusie is dat het Stamenova-onderzoek kan worden beschouwd als een positief onderzoek waarvan de resultaten indicatief zijn voor een klinisch relevant effect van tolperison bij de behandeling van patiënten met spasticiteit na een beroerte.

In contrast hiermee werd tijdens het voortijdig afgebroken Avigen-onderzoek AV650-018 (2007) geen effect bij de multiple-sclerosepopulatie aangetoond. De tussentijdse analyseresultaten wezen erop dat bij geen van de beoordeelde eindpunten van de werkzaamheid statistisch significante resultaten werden bereikt.

Bij het Feher-onderzoek (1985) werd gebruikgemaakt van de schaal van Rivermead, die zeer valide en betrouwbaar is gebleken bij de beoordeling van motorische functies bij patiënten die een beroerte hebben gehad. Het is weliswaar lastig om de resultaten te interpreteren doordat er geen placebocontrolegroep was om de betrouwbaarheid van het onderzoek te controleren, maar dit gerandomiseerde, dubbelblinde, actief gecontroleerde onderzoek biedt wel ondersteunend bewijs van de werkzaamheid van tolperison in termen van verbeterde mobiliteit bij patiënten met spasticiteit als gevolg van neurologische aandoeningen.

In het Melka-onderzoek (1997) ging de afname van de spierspanning (op basis van de schaal van Ashworth) gepaard met een consistente verbetering van de functionele parameters die indicatief zijn voor de klinische relevantie. Er waren bij dit onderzoek echter alleen patiënten met spasticiteit als

gevolg van neurolathyrisme betrokken. Neurolathyrisme treft overwegend jonge volwassen mannen tijdens hongersnood en komt in het algemeen niet voor in Europese landen; generalisatie van de onderzoeksresultaten naar de bestaande indicatie is dus twijfelachtig. Het enige onderdeel van het Melka-onderzoek dat in aanmerking kan worden genomen, is het geleverde ondersteunende bewijs van de werkzaamheid bij de behandeling van spasticiteit als gevolg van neurologische aandoeningen.

Samen genomen is de bestaande dataset indicatief voor een bescheiden effect van tolperison bij de behandeling van spasticiteit als gevolg van neurologische aandoeningen. Er moet op worden gewezen dat het bewijs van de werkzaamheid voornamelijk gebaseerd is op de resultaten van het Stamenova-onderzoek, waarbij alleen patiënten met spasticiteit na een beroerte betrokken waren.

### ***De behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen***

In het enige onderzoek voor deze indicatie waaruit bleek dat tolperison in de primaire uitkomst beter was dan placebo (Pratzel 1995), werd dit bereikt met behulp van een nieuwe parameter in de berekeningsformule die niet van tevoren bepaald was maar tijdens de post-hocwerkzaamheidsanalyse werd vastgesteld. Als het bewijs van de werkzaamheid aan een onderzoek moet worden ontleend, dient de validatie van nieuwe parameters vooraf plaats te vinden. Bovendien ging de verbetering van de PPT niet gepaard met een overeenkomstige verbetering van de mobiliteit van patiënten. De manier waarop de afname van een getriggerde PPT werd vertaald in een klinisch relevant effect voor patiënten met pijnlijke reflexspierspasmen, is derhalve niet plausibel.

In het Struck-onderzoek in 2002 slaagde men er niet in een significante verbetering in het primaire eindpunt aan te tonen, en de twee secundaire parameters waarvoor een statistisch significante verbetering werd waargenomen, zijn subjectief en worden niet geacht klinisch relevant te zijn, aangezien ze niet gepaard gingen met overeenkomstige verbeteringen in klinisch relevante parameters zoals pijnintensiteit, pijn bij beweging en motiliteit. In het Struck-onderzoek van 2004 werd ook geen significante verbetering in het primaire eindpunt aangetoond. Bovendien startten alle patiënten met doses hoger dan de goedgekeurde dosis. Tot slot werd in het Hodinka-onderzoek in 2001 ook geen relevant verschil in het primaire eindpunt aangetoond; het enige tijdelijke significante verschil dat werd waargenomen, was in de Roland-Morris Disability Scale op dag 7 en dat was op dag 14 weer verdwenen.

Er kan derhalve worden geconcludeerd dat van de vier hoofdonderzoeken voor deze indicatie, die beschikbaar kwamen na toekenning van de eerste handelsvergunning, één onderzoek aanzienlijke tekortkomingen vertoonde en in de overige drie geen effect op de werkzaamheidsresultaten werd aangetoond.

### ***Revalidatie na orthopedische en traumachirurgie***

De beschikbare gegevens met betrekking tot deze indicatie zijn afkomstig van twee observationele onderzoeken (1986 en 1989) waarbij in totaal 166 patiënten betrokken waren die gedurende enkele weken 450 mg tolperison per dag kregen toegediend. In beide onderzoeken werd tolperison toegediend aan een zeer heterogene populatie als onderdeel van een revalidatieprogramma, dus het is niet mogelijk het effect van tolperison te isoleren van het effect van andere interventies; deze gegevens ondersteunen het bewijs van de werkzaamheid voor deze specifieke indicatie dan ook niet.

### ***De behandeling van obliteratieve vasculaire aandoeningen en syndromen als gevolg van verminderde vasculaire innervatie***

Er bestaat zeer beperkte informatie over de werkzaamheid van tolperison voor deze indicatie. Er zijn geen GCP-conforme onderzoeken uitgevoerd; er is één actief gecontroleerde proef gedaan en er zijn enkele observationele onderzoeken uitgevoerd. Het actief gecontroleerde onderzoek was een open-labelonderzoek waarbij pentoxyfylline als controlemiddel werd gebruikt en in totaal 70 patiënten betrokken waren.

## ***De ziekte van Little (diplegia spastica infantilis) en andere encefalopathieën die gepaard gaan met dystonie***

Er bestaat zeer beperkte informatie over de werkzaamheid van tolperison voor deze indicatie. De enige bestaande onderzoeken van observationele aard werden uitgevoerd bij een heterogene populatie en bevatten zeer weinig informatie.

### ***Parenterale formuleringen***

Bij enkele onderzoeken werd een parenterale formulering gebruikt. Dit waren voornamelijk observationele onderzoeken en hierover is heel weinig documentatie beschikbaar. De enige dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken waarbij parenterale tolperison werd gebruikt en aanvaardbare methodologische normen werden gehanteerd, waren onderzoeken waarbij voor de desbetreffende indicatie slechts een zeer klein aantal patiënten betrokken was of die werden uitgevoerd voor indicaties waarvoor de werkzaamheid niet is aangetoond of indicaties die nooit zijn goedgekeurd voor het middel. Er werden geen gegevens overgelegd ter ondersteuning van de dosisaanbevelingen.

### **Klinische veiligheid**

Er werden geen fatale gevallen van overgevoeligheid gemeld, maar ongeveer 10% van alle voor tolperison gemelde gevallen werd geacht levensbedreigend te zijn. Overgevoeligheidsreacties zijn verantwoordelijk voor meer dan de helft van de spontane meldingen in de database van de makers, gevolgd door bijwerkingen van de systeemorgaanklassen (SOC's) gastro-intestinale aandoeningen, algemene aandoeningen en aandoeningen op de toedieningsplaats, alsmede aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Uit de analyse van de spontane meldingen komt naar voren dat overgevoeligheidsreacties vaker voorkomen bij vrouwen, patiënten die eerder een allergische aandoening hadden of deze momenteel hebben, en patiënten die gelijktijdig NSAID's of andere analgetica gebruiken. Er werd geschat dat bij ten minste 90% van alle overgevoeligheidsreacties een causaal verband met tolperison mogelijk was.

Er was sprake van een discrepantie tussen de patronen van spontane meldingen en de meldingen naar aanleiding van onderzoeken. Hoewel er in de overgelegde onderzoeken sprake was van slechts een klein aantal meldingen van overgevoeligheidsreacties, beslaan ze meer dan de helft van alle spontane meldingen. Overgevoeligheid kan een significant verschijnsel zijn, en er zijn gevallen gemeld van anafylactische reacties/anafylactische shock. De momenteel goedgekeurde productinformatie lijkt niet op adequate wijze weer te geven wat de risico's zijn, of patiënten te wijzen op de risico's zodat de symptomen van overgevoeligheid in een vroeg stadium kunnen worden herkend. Er wordt ook op gewezen dat het aantal meldingen in Duitsland significant hoger blijkt te zijn dan op basis van de database van de vergunninghouder was berekend.

Het mechanisme van tolperisongerelateerde overgevoeligheid is onbekend. Hypotheses bevatten metabolieten zoals haptenvorming waardoor het immuunsysteem van de patiënt wordt geactiveerd via covalente wijziging van eiwitten of structurele overeenkomsten met het lokale anestheticum lidocaïne.

Wegens een gebrek aan adequate gegevens kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over de invloed van de nier- of leverfunctie, hoewel de bestaande gegevens geen aanleiding tot bezorgdheid vormen.

Er werd op gewezen dat in de informatie in de samenvatting van de productkenmerken met betrekking tot interacties, beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, en het effect van voedsel op de farmacokinetische parameters geen rekening was gehouden met de meest recente beschikbare gegevens. Er werd ook op gewezen dat niet voor alle producten in de productinformatie wordt verwezen naar de verwarring over de bijwerkingen en naar hyperhidrose, en dat dit moet worden geharmoniseerd.

Het is bekend dat het veiligheidsprofiel van een product afhankelijk van de formulering kan variëren. Aangezien overgevoeligheid eerder een eigenschap is van de werkzame stof dan van de formulering, zijn de voor de orale formuleringen vastgestelde risico's ook relevant voor de parenterale formulering. De firma die houder is van deze handelsvergunningen werd gevraagd bestaande gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en de dosisaanbevelingen over te leggen, maar er werden geen relevante gegevens ter beoordeling overgelegd aangezien de vergunninghouder zelf concludeerde dat de gegevens onvoldoende zijn om te concluderen dat de voordelen groter zijn dan de risico's en voorstelde om de handelsvergunningen voor de parenterale formuleringen in te trekken.

### **Algehele conclusie**

Het CHMP heeft het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tolperison beoordeeld.

Er werden geen fatale gevallen van overgevoeligheid gemeld, maar ongeveer 10% van alle voor tolperison gemelde gevallen werd geacht levensbedreigend te zijn. Overgevoeligheidsreacties zijn verantwoordelijk voor meer dan de helft van de spontane meldingen in de database van de makers, gevolgd door bijwerkingen van de systeemorgaanklassen (SOC's) gastro-intestinale aandoeningen, algemene aandoeningen en aandoeningen op de toedieningsplaats, alsmede aandoeningen van het centraal zenuwstelsel. Uit de analyse van de spontane meldingen komt naar voren dat overgevoeligheidsreacties vaker voorkomen bij vrouwen, patiënten die eerder een allergische aandoening hadden of deze momenteel hebben, en patiënten die gelijktijdig NSAID's of andere analgetica gebruiken. Er werd geschat dat bij ten minste 90% van alle overgevoeligheidsreacties een causaal verband met tolperison mogelijk was.

Er was sprake van een discrepantie tussen de patronen van spontane meldingen en de meldingen naar aanleiding van onderzoeken. Hoewel er in de overgelegde gegevens sprake was van slechts een klein aantal meldingen van overgevoeligheidsreacties, beslaan ze meer dan de helft van alle spontane meldingen. Overgevoeligheid kan een significant verschijnsel zijn en er zijn gevallen gemeld van anafylactische reacties/anafylactische shock. De momenteel goedgekeurde productinformatie lijkt niet op adequate wijze weer te geven wat de risico's zijn, of patiënten te wijzen op de risico's zodat de symptomen van overgevoeligheid in een vroeg stadium kunnen worden herkend. Er wordt ook op gewezen dat het aantal meldingen in Duitsland significant hoger blijkt te zijn dan op basis van de database van de vergunninghouder was berekend.

Wegens een gebrek aan adequate gegevens kunnen geen definitieve conclusies worden getrokken over de invloed van de nier- of leverfunctie, hoewel de bestaande gegevens geen aanleiding tot bezorgdheid vormen.

Het mechanisme van tolperisongerelateerde overgevoeligheid is onbekend. Hypotheses bevatten structurele overeenkomsten met het lokale anestheticum lidocaïne, dus het risico op kruisreacties moet in de productinformatie consequent worden beschreven. De productinformatie moet ook zodanig worden bijgewerkt dat voor alle producten consistente en actuele informatie over interacties, beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, het effect van voedsel op de biologische beschikbaarheid, de invloed van de nier- of leverfunctie en bijwerkingen wordt gegeven.

Ten aanzien van de werkzaamheid is de bestaande dataset indicatief voor een bescheiden effect van tolperison bij de behandeling van spasticiteit als gevolg van neurologische aandoeningen, maar er moet op worden gewezen dat het bewijs voornamelijk gebaseerd is op de resultaten van het Stamenova-onderzoek, waarbij alleen patiënten met spasticiteit na een beroerte betrokken waren.

Er bestaan ook relevante onderzoeken voor de locomotorische indicatie, maar in het grootste deel ervan werd de werkzaamheid van het middel niet aangetoond. Het enige onderzoek voor deze indicatie

met een positieve uitkomst bevat significante methodologische tekortkomingen die een conclusie over de werkzaamheid van het middel in de weg staan.

Voor de overige indicaties (revalidatie na orthopedische en traumachirurgie, de behandeling van obliteratieve vasculaire aandoeningen en syndromen als gevolg van verminderde vasculaire innervatie, en de ziekte van Little en andere encefalopathieën die gepaard gaan met dystonie) is er zeer beperkt bewijs van de werkzaamheid, voornamelijk op basis van kleine, op ondeugdelijke wijze opgezette onderzoeken waarbij een heterogene populatie betrokken was. Er wordt derhalve geoordeeld dat de werkzaamheid voor deze indicaties niet is aangetoond. Het CHMP heeft in dit verband nota genomen van het feit dat de vergunninghouder van de producten waarvoor deze indicaties zijn goedgekeurd, heeft geconcludeerd dat het bewijs van de werkzaamheid niet opweegt tegen de risico's die met het product in verband worden gebracht en heeft voorgesteld de indicaties te schrappen.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tolperison was het CHMP van oordeel dat het risico op overgevoeligheidsreacties groter is dan eerst werd vastgesteld en dat als gevolg hiervan de aangetoonde klinische voordelen alleen tegen de risico's opwegen voor de beperkte indicatie *symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen*.

Het is bekend dat het veiligheidsprofiel van een product afhankelijk van de formulering kan variëren. Aangezien overgevoeligheid eerder een eigenschap is van de werkzame stof dan van de formulering, zijn de voor de orale formuleringen vastgestelde risico's ook relevant voor de parenterale formulering. De firma die houder is van deze handelsvergunningen werd gevraagd bestaande gegevens ter ondersteuning van de veiligheid en de dosisaanbevelingen over te leggen, maar er werden geen relevante gegevens ter beoordeling overgelegd aangezien de vergunninghouder zelf concludeerde dat de gegevens onvoldoende zijn om te concluderen dat de voordelen groter zijn dan de risico's en voorstelde om de handelsvergunningen voor de parenterale formuleringen in te trekken.

Het CHMP was er voorstander van om een informatieve brief ('Dear Healthcare Professional Communication' – DHPC) te verspreiden met informatie over de uitkomst van de huidige beoordeling.

### **Baten-risicoverhouding**

Het CHMP concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding voor orale formuleringen die tolperison bevatten, onder normale omstandigheden uitsluitend positief is bij de symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen, onder voorbehoud van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie.

Het CHMP concludeerde ook dat de baten-risicoverhouding voor parenterale formuleringen die tolperison bevatten niet positief is, en adviseert de overeenkomstige vergunningen voor het in de handel brengen in te trekken.

### **Heronderzoeksprocedure**

Nadat het advies en de aanbevelingen van het CHMP tijdens de CHMP-bijeenkomst van juni 2012 waren aangenomen, werden verzoeken tot heronderzoek ontvangen van Gedeon Richter PLC en van PP Nature Balance Lizenzen GmbH; zij waren van oordeel dat er voldoende gegevens zijn ter ondersteuning van de werkzaamheid van tolperison voor de indicatie "*behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen*". Ook waren de vergunninghouders het niet eens met de beoordeling van het veiligheidsprofiel van tolperison van het CHMP. Gedeon Richter PLC stelde voor de indicatie te beperken tot "*kortdurende behandeling van spierspasmen bij volwassen patiënten met acute niet-specifieke pijn in de onderrug*", met een maximale behandelingsduur van zeven dagen.

Het CHMP heeft derhalve een nieuwe beoordeling van de beschikbare werkzaamheidsgegevens voor de desbetreffende indicatie uitgevoerd. Het CHMP heeft met name vier gepoolde analyses (Alken-

2005, Farkas-2011, Varga-2011a en Varga-2011b) van gerandomiseerde klinische proeven (Pratzel 1995, Struck 2002 en Struck 2004) opnieuw beoordeeld en heeft de Biostatistics Working Party (BSWP) verzocht haar mening te geven over de gegevens van de gepoolde analyses. Na gewezen te hebben op de beoordeling van de BSWP concludeerde het CHMP dat er ernstige bezorgdheid bestaat over de geschiktheid van de statistische methodologie die voor de gepoolde analyses werd gehanteerd, voornamelijk omdat deze gebaseerd waren op modellen met vaste effecten in aanwezigheid van duidelijke heterogeniteit maar met name omdat de voornaamste redenen voor de weigering van het bewijs te maken hebben met de niet-nakoming van de belangrijkste criteria die zijn uitgewerkt in het document *Points to consider* (punten die in overweging moeten worden genomen) van het CHMP (CPMP/EWP/2330/99). Dientengevolge was het CHMP van oordeel dat geen van de overgelegde gepoolde analyses kon worden beschouwd als ondersteunend bewijs van de werkzaamheid van tolperison voor de indicatie “*behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen*”, en ook niet voor de voorgestelde beperkte indicatie.

Het CHMP raadpleegde ook zijn wetenschappelijke adviesgroep (SAG) voor neurologie. De SAG stelde dat ze de resultaten van de vier gepoolde analyses niet als ondersteuning van de werkzaamheid van tolperison beschouwde. Over het geheel genomen was de SAG van oordeel dat de analyses niet naar behoren waren uitgevoerd en dat op basis van de overgelegde gegevens niet kon worden beoordeeld in hoeverre bij de analyses rekening was gehouden met de diverse populaties en behandelingskenmerken. De SAG was ook van mening dat het onmogelijk was om tot een conclusie te komen over de werkzaamheid van tolperison en om specifieke subgroepen van patiënten aan te wijzen die baat kunnen hebben bij de behandeling met tolperison ten opzichte van andere behandelingen.

Het CHMP heeft ook een onlangs uitgevoerde meta-analyse bestudeerd die tijdens de mondelinge toelichting van oktober 2012 werd gepresenteerd, maar zette vraagtekens bij de methodologie van de analyse en de kwaliteit van de daarbij uitgevoerde individuele onderzoeken, en concludeerde derhalve dat deze meta-analyse geen aanvullende ondersteuning van de werkzaamheid van tolperison bood. Het CHMP wees ook op het voorstel van de vergunninghouder om, bij wijze van toezegging na de verwijzing (post-referral commitment), een klinisch onderzoek uit te voeren om aanvullend bewijs van de werkzaamheid van tolperison voor de voorgestelde beperkte indicatie “*pijn in de onderrug*” te verzamelen, en wees tevens op de gerelateerde samenvatting van het conceptonderzoek. Het CHMP beschouwde het voorgestelde onderzoek echter als ontoereikend bewijs voor de mogelijke werkzaamheid van tolperison voor de voorgestelde indicatie, met name wegens de voorgestelde korte behandelingsduur.

Met betrekking tot de veiligheid van tolperison beoordeelde het CHMP de beschikbare veiligheidsgegevens en bleef het bij zijn eerdere conclusies dat er een risico bestaat op overgevoeligheidsreacties in verband met het gebruik van tolperison, waarbij uit de gegevens bleek dat 10% van alle gemelde gevallen van overgevoeligheid als levensbedreigend werden beschouwd. Er werd geschat dat bij ten minste 90% van alle overgevoeligheidsreacties een causaal verband met tolperison mogelijk was.

Op basis van het geheel aan beschikbare gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tolperison en na gewezen te hebben op de adviezen van de BSWP en de SAG, bevestigde het CHMP zijn oorspronkelijke conclusie dat het risico op overgevoeligheidsreacties groter is dan eerder werd vastgesteld ten tijde van de oorspronkelijke handelsvergunning, en dat als gevolg hiervan de voordelen van tolperison niet opwegen tegen de risico's voor de indicatie “*behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen*” en de voorgestelde beperkte indicatie “*kortdurende behandeling van spierspasmen bij volwassen patiënten met acute niet-specifieke pijn in de onderrug*”.

Het CHMP concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding van orale formuleringen die tolperison bevatten, onder normale gebruiksomstandigheden uitsluitend positief is bij de



symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen, onder voorbehoud van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie.

### **Redenen voor de wijziging van de bewoordingen c.q. intrekking van de vergunning voor het in de handel brengen**

Overwegende dat

- het CHMP van oordeel was dat het risico op overgevoeligheidsreacties groter is dan eerder werd vastgesteld;
- het CHMP van mening is dat het bewijs voor de klinisch significante werkzaamheid van tolperison voor de momenteel goedgekeurde indicaties zeer beperkt is en dat het potentiële voordeel voor patiënten voor deze indicaties niet opweegt tegen de vastgestelde risico's;
- het CHMP ook van mening is dat er bewijs is voor de klinisch significante werkzaamheid van tolperison voor de symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen;
- het CHMP daarom van oordeel was dat de baten-risicoverhouding van orale formuleringen die tolperison bevatten onder normale gebruiksomstandigheden:
  - positief is voor de symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen;
  - niet positief is voor de behandeling van musculaire hypertoniciteit en spierspasmen in verband met locomotorische aandoeningen;
  - niet positief is voor revalidatie na orthopedische en traumachirurgie;
  - niet positief is voor de behandeling van obliteratieve vasculaire aandoeningen en syndromen als gevolg van verminderde vasculaire innervatie;
  - niet positief is voor de ziekte van Little en andere encefalopathieën die gepaard gaan met dystonie;
- het CHMP eveneens concludeerde dat, bij gebrek aan relevante gegevens ter ondersteuning van de werkzaamheid voor de goedgekeurde dosisaanbevelingen, het potentiële voordeel van parenterale formuleringen die tolperison bevatten niet opweegt tegen de vastgestelde risico's op overgevoeligheidsreacties;

concludeerde het CHMP derhalve dat de baten-risicoverhouding van orale formuleringen die tolperison bevatten, onder normale omstandigheden uitsluitend positief is bij de symptomatische behandeling van spasticiteit na een beroerte bij volwassenen, onder voorbehoud van de overeengekomen veranderingen in de productinformatie;

concludeerde het CHMP eveneens dat de baten-risicoverhouding voor parenterale formuleringen die tolperison bevatten niet positief is, en adviseert het de overeenkomstige vergunningen voor het in de handel brengen in te trekken.

Overeenkomstig artikel 32, lid 4, onder d), van Richtlijn 2001/83/EG adviseerde het CHMP derhalve:

- de voorwaarden van de handelsvergunningen voor de orale formuleringen van geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage I, waarvoor de relevante onderdelen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters worden uiteengezet in bijlage III van het advies, te wijzigen;

- de handelsvergunning voor de moederformuleringen van geneesmiddelen waarnaar wordt verwezen in bijlage I, in te trekken.

De voorwaarden die van toepassing zijn op de handelsvergunningen zijn uiteengezet in bijlage IV.

De afwijkende meningen worden aan dit advies gehecht.