LIITE II

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET MYYNTILUVAN EPÄÄMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

TIIVISTELMÄ TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA, JOKA KOSKEE VALMISTETTA NIMELTÄ MYDERISON

Tolperisoni on keskushermostoon vaikuttava lihasrelaksantti, jonka käyttö on aiheenmukaista luustolihasten jäykkyystiloissa. Alkuperäisen lääkevalmisteen nimi on Mydeton, ja sen kehitti Gedeon Richter Ltd.

Tämä menettely koskee kalvopäällysteisten tolperisonitablettien bibliografista hakemusta, jossa Unkari on keskinäisen tunnustamismenettelyn viitejäsenvaltio. Myyntiluvan haltija, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., haki Myderisonille Tšekissä, Saksassa, Liettuassa, Puolassa, Romaniassa ja Slovakiassa voimassa olevaa myyntilupaa.

Myderisonin myyntilupahakemus oli jätetty vakiintuneen käytön perusteella.
Tšekki, Liettua ja Slovakia ilmoittivat mahdollisesta vakavasta kansanterveydellisestä riskistä.
Lääkevalmistekomitea laati myyntiluvan haltijalle luettelon kysymyksistä ja muista selvittämättömistä seikoista, joiden perusteella myyntiluvan haltijan tuli selvittää seuraavia huolenaiheita: tehokkuus (mukaan luettuina terapeuttinen käyttöaihe sekä optimaalinen päiväannos), turvallisuus (yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa), kineettiset ominaisuudet sekä tolperisonin käytön määrä.

Toimittamiensa tietojen lisäperusteeksi myyntiluvan haltija viittasi hyväksytyn alkuperäisvalmisteen (Mydetonin) valmisteyhteenvetoon. Julkaisut oli ryhmitelty kolmeen lukuun käyttöaiheiden mukaisesti:

a./ elimellisistä neurologisista häiriöistä johtuva lisääntynyt jännitys ja jäykkyys luustolihaksissa
b./ liikuntaelinten sairauksista johtuva liiallinen lihasjännitys ja lihaskouristukset
c./ ortopedisten ja traumatologisten leikkausten jälkeinen kuntoutus.

Kysymys 1 – Myyntiluvan haltijaa pyydettiin osoittamaan lääkevalmisteen tehokkuus ja turvallisuus kyseisen käyttöaiheen osalta.

Myyntiluvan haltija toimitti valikoiduista julkaisuista kuusi tiivistelmää, joiden oli määrä tukea lääkevalmisteen käyttöaihetta *elimellisistä neurologisista häiriöistä johtuva lisääntynyt jännitys ja jäykkyys luustolihaksissa.* Näistä kuudesta artikkelista vain yksi (Stamenova et al. 2005) oli julkaistu kansainvälisessä lehdessä, jossa käytettiin vertaisarviointijärjestelmää. Tutkimus oli lumelääkekontrolloitu, satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu korkealaatuinen annostitraustutkimus. Artikkelilla on tieteellisiä ansioita ja se vaikuttaa tukevan tolperisonin tehokkuutta aivohalvauksesta johtuvan luustolihasten jäykkyyden vähentämisessä. Tässä tutkimuksessa potilaat olivat kuitenkin käyttäneet tolperisonia suurempina annoksina kuin alkuperäisen tuotteen valmisteyhteenvedossa oli suositeltu. Muissa artikkeleissa viitataan vain havainnoiviin tutkimuksiin, kongressiraportteihin tai arvioihin (julkaistu unkarin kielellä), joiden tieteellinen painoarvo on vähäinen.

Tarjotakseen lisätukea kyseisen käyttöaiheen osalta myyntiluvan haltija toimitti lukuisia julkaisuja alkuperäisestä lääkevalmisteesta. Myyntiluvan haltija esitti 15 tiivistelmää käyttöaiheesta *”liikuntaelinten sairauksiin liittyvä lihasten liiallinen jännitys ja lihaskouristukset”*. Näistä 15 julkaisusta vain yksi tutkimus, joka täytti tutkimusstandardit (kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumelääkekontrolloitu) ja jolla oli tieteellistä painoarvoa (Pratzel et al. 1996), oli julkaistu kansainvälisessä vertaisarviointia käyttävässä julkaisussa.
Tässä tutkimuksessa 300 mg:n päiväannoksina annettu tolperisoni osoittautui olevan huomattavasti tehokkaampaa kuin lumelääke kivuliaista lihaskouristuksista sekä selkärangan tai keskinivelten sairauksista kärsiviä potilaita hoidettaessa. Tolperisonilla tai lumelääkkeellä hoidettujen potilaiden liikkuvuudessa ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa.

Muiden julkaisujen osalta kuudessa raportoitiin vertailevien, joskin avoimien tutkimusten tuloksista. Näissä tutkimuksissa tolperisonia käytettiin erittäin monimutkaisen (lääkkeellisen ja fysikaalisen) yhdistelmähoidon lisänä. Muissa artikkeleissa käsitellään vain havainnoivien tutkimusten tuloksia, kongressiraportteja tai katsauksia (julkaistu unkarin kielellä).

Mydetonin kolmas käyttöaihe, *ortopedisen tai traumatologisen leikkauksen jälkeinen kuntoutus,* saa tukea vain kahdesta havainnoivasta tutkimuksesta. Näiden artikkeleiden tieteellinen painoarvo on varsin rajallinen.

Myyntiluvan haltija ei analysoinut tolperisonin turvallisuusprofiilia yksityiskohtaisesti. Tolperisonin turvallisuudesta saadaan jonkin verran tietoa ainoastaan edellä esitellyistä julkaisuista, jotka myyntiluvan haltija toimitti tukemaan tolperisonin käyttöä valituissa käyttöaiheissa. Nämä tiedot osoittavat, että tolperisonia siedettiin hyvin kliinisessä käytössä ja että näissä kliinisissä kokeissa havaitut haittavaikutukset (yleistynyt heikkous, väsymys ja huimaus) olivat yleensä lieviä tai kohtalaisia eikä hoitoa ollut tarpeen keskeyttää niiden vuoksi.

Kirjallisuudessa on raportoitu kolmetoista tapausta, joissa haittavaikutukset olivat vakavampia (allergia- tai yliherkkyysreaktioita). Yksityiskohtaista analyysia tolperisonin turvallisuusprofiilista, mukaan luettuina nämä vakavat haittavaikutukset, ei kuitenkaan ole toimitetuissa asiakirjoissa. Tietoja tolperisonin turvallisuutta kliinisessä käytössä tarkastelevista epidemiologisista tutkimuksista ei ole toimitettu. Toimitettujen tietojen perusteella ei voida jättää huomiotta, että tolperisoni saattaa olla tehokas ja suhteellisen turvallinen hoitovaihtoehto elimellisistä neurologisista sairauksista johtuvan tai liikuntaelinten sairauksiin liittyvän lihasjäykkyyden ja kivuliaiden lihaskouristusten hoidossa. Koska kliinisten tutkimusten ja tietojen esittämistavan laatu on kuitenkin heikko, on vaikea antaa yleisiä suosituksia tolperisonin asianmukaisesta käytöstä myyntiluvan hakijan ehdottoman käyttöaiheen osalta.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot ovat riittämättömät osoittamaan tolperisonin tehokkuutta ja turvallisuutta.

Kysymys 2 – Myyntiluvan haltijan oli toimitettava riittävää tietoa tolperisonihydrokloridin farmakokinetiikasta sekä kommentoitava jotain muuta lääkevalmistetta kuin Myderisonia koskevien toimitettujen bibliografisten tietojen merkittävyyttä.

Myyntiluvan haltija esitti uuden tutkimusraportin (MDTP-T20091B), joka oli Meditopin sponsoroima farmakokineettinen tutkimus. Siihen osallistui 48 tervettä vapaaehtoista. Myyntiluvan haltijan mukaan tämä tutkimus vahvisti olennaisten julkaisujen farmakokineettiset parametrit. Farmakokineettisiä parametreja on verrattu uuteen tuotteeseen, mutta farmakokineettisen tutkimuksen tuloksia ei ollut huomioitu.
Koska markkinoilla on lukuisia tolperisonivalmisteita, lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa selventämään tolperisonin oraalisen hyötyosuuden eroja eri valmisteissa. Omien farmakokineettisten tietojensa arvioinnin perusteella myyntiluvan haltija totesi, että *olennaisissa bibliografisissa tiedoissa ei havaittu merkittävää eroa tolperisonia sisältävien samankaltaisten valmisteiden välillä.*

Myyntiluvan haltija väitti, että farmakokineettinen vaihtelu johtui lääkevalmisteen metaboloivien entsyymien geneettisestä monimuotoisuudesta, mutta ei kuitenkaan toimittanut luotettavaa tietoa päätelmiensä tueksi. Farmakokinetiikan suurta vaihtelevuutta on tutkittava perusteellisesti, koska sillä on mahdollisesti merkittäviä seurauksia lääkevalmisteen tehokkuuden ja turvallisuuden osalta.

Toisin sanoen farmakokineettistä ja farmakodynaamista suhdetta koskevia tietoja ei ole, lääkevalmisteen riittävää tehokkuutta ja turvallisuutta vaihtelevan farmakokinetiikan kannalta ei ole vahvistettu eikä myöskään annostusta ole määritetty asianmukaisesti. Tolperisonin farmakokinetiikan yksilöiden välisen vaihtelun kliinistä merkitystä ja CYP2D6-entsyymin monimuotoisuuden mahdollista vaikutusta ei tunneta.

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoo, että myyntiluvan haltijan toimittamien vastausten perusteella ei voida saada luotettavaa tietoa Myderisonin farmakokineettisistä ominaisuuksista.

Kysymys 3 - Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan ehdotetussa valmisteyhteenvedossa suositeltua annostusta tukevia tietoja tieteellisestä kirjallisuudesta.

Suurimmassa osassa tolperisonilla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista käytettiin 150–450 mg:n suuruista päiväannosta. Vastaavaa annosaluetta suositellaan useimpien maiden valmisteyhteenvedoissa.
Myyntiluvan haltija ei ehdottanut erilaista annosaluetta eikä annostelua.
Myyntiluvan haltija totesi, että tolperisonista ei ole tehty erityisesti annoksesta saatavaan hoitovasteeseen ja annoksen titraukseen keskittyvää tutkimusta. Yksi Stamenovan et al. (2005) tekemistä tutkimuksista oli kuitenkin annosaluetta ja annoksen titrausta tarkasteleva tutkimus.
Annoksen ja hoitovasteen välistä suhdetta ei ole määritetty; myyntiluvan haltija käytti pääasiallisena viitteenään Myderisonin annostelun perustelemiseksi Mydetonin valmisteyhteenvetoa, DRUGDEX-tietokantaa ja muita tarkemmin määrittelemättömiä valmisteita.
Myyntiluvan haltija korosti yksilöiden välisiä eroja lääkevalmisteen AUC- ja Cmax-arvoissa, jotka vaihtelivat suun kautta annetun tolperisonihoidon jälkeen. Lisäksi suun kautta annettava annos on mahdollisesti määritettävä yksilöllisesti suositellun annosalueen, 150–450 mg:n päiväannoksen, rajoissa kliinisen tarpeen mukaisesti.
Myyntiluvan haltija ehdotti kolminkertaista annosta uuden lääkkeen Saksassa hyväksyttyyn valmisteyhteenvetoon nähden.
Lääkevalmistekomitea totesi, että vaikka annoksen määrittämistä koskevia luotettavia tutkimuksia ei ole julkisesti saatavilla olevissa lähteissä, se ei silti pitänyt esitettyjä perusteita riittävinä tukemaan suositeltua päiväannosta.

Kysymys 4 – Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan tieteellisestä kirjallisuudesta tietoja mahdollisista yhteisvaikutuksista muiden lääkevalmisteiden kanssa etenkin niiden lääkevalmisteiden osalta, jotka metaboloituvat CYP2D6-entsyymijärjestelmän kautta.

Myyntiluvan haltija myönsi, ettei tolperisonista ole tehty virallisia tai nimenomaan lääkevalmisteiden yhteisvaikutusta tarkastelevia tutkimuksia ja että lukuisissa julkaisuissa on vain rajallisesti todistusvoimaisia kliinisiä raportteja.
Tolperisoni metaboloituu sytokromi P450:n, etenkin CYP2D6-entsyymin, kautta. Se tarkoittaa, että kaikilla lääkevalmisteilla, joiden metaboliaan tämän järjestelmän toiminta vaikuttaa, voi olla mahdollisia yhteisvaikutuksia tolperisonin kanssa tai päinvastoin. Lääkevalmistekomitea totesi, että virallisia tai nimenomaan lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksia tarkastelevia tutkimuksia ei ole tehty. Myyntiluvan haltija esitti ainoastaan luettelon yhdistelmänä tolperisonin kanssa tai sen rinnalla käytettävistä lääkevalmisteista ja totesi, että kliinisissä kokeissa ei ole ilmoitettu ei-toivotuista yhteisvaikutuksista tolperisonin kanssa. Julkaistujen tietojen mukaan tolperisonia voidaan antaa yhdessä rauhoituslääkkeiden, unilääkkeiden sekä steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden kanssa ilman olennaisia tai ei-toivottuja yhteisvaikutuksia.

Lääkevalmistekomitea totesi, että vastauksessaan myyntiluvan haltija viittasi *in vitro* -tutkimuksiin, joissa tarkasteltiin tolperisonin metaboliaan liittyviä entsyymejä. Tolperisonin metabolisen profiilin osalta vastausasiakirjassa esitetyt *in vitro* -tiedot eivät korvaa *in vivo* -tutkimuksia lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista, eikä niiden perusteella voida tehdä johtopäätöksiä mahdollisten yhteisvaikutusten farmakokinetiikasta tai farmakodynamiikasta.

Edellä esitetyn perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että ehdotusta valmisteyhteenvedon kohdaksi 4.5 tukevia tietoja ei ole, minkä vuoksi asiasta ei voida tehdä johtopäätöksiä.

Kysymys 5 – Myyntiluvan haltijaa pyydettiin esittämään määrällisiä tietoja lääkevalmisteen käytöstä yhteisön sisällä.

Vastauksessaan myyntiluvan haltija esitti tietoja tolperisonin käyttömääristä joissakin Euroopan maissa. Lähteitä ei ollut validoitu, eivätkä tiedot kattaneet kaikkia myyntiluvan haltijoita ja geneerisiä valmisteita. Lääkevalmistekomitea huomautti, ettei ollut selvää, oliko tolperisoni rekisteröity myös muissa EU:n jäsenvaltioissa vai vain myyntiluvan haltijan mainitsemissa maissa.
Lääkevalmistekomitea totesi, että tolperisonin käyttömääriä Euroopassa koskevat tiedot eivät olleet vakuuttavia.

Hyötyjen ja riskien arviointi

Vastausasiakirjassaan lääkevalmistekomitean kysymysluetteloon myyntiluvan haltija ei toimittanut tieteellisiä artikkeleita kokonaisuudessaan arvioitaviksi. Myyntiluvan haltija toimitti vain joukon mitä erilaisimpiin tieteellisiin keskusteluihin liittyviä tiivistelmiä. Yhteenkään lääkevalmistekomitean kysymykseen ei vastattu riittävällä tavalla.
Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella lääkevalmistekomitea päätti, että tolperisonin hyöty-riskisuhdetta kliinisessä käytössä on pidettävä kielteisenä.
Lääkevalmistekomitean huolenaiheet tolperisonin tehokkuudesta (terapeuttinen käyttöaihe sekä optimaalinen päiväannos), turvallisuudesta (yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa), kineettisistä ominaisuuksista sekä käytön määrästä pysyivät ennallaan.

Lääkevalmistekomitea katsoo, että myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset Myderisonin vakiintuneeseen käyttöön perustuvan myyntilupahakemuksen tukemiseksi ovat riittämättömät.

PERUSTEET EPÄÄMISELLE

Lääkevalmistekomitea katsoi, että direktiivin 2001/83/EY 10 artiklan a kohdassa määriteltyä ”vakiintunutta käyttöä” ei ole osoitettu Myderisonin osalta.

Ottaen huomioon, että

- toimitetut tiedot ovat riittämättömät kattamaan kaikki tolperisonin tehokkuuden ja turvallisuuden arvioinnin näkökohdat etenkin ehdotetun käyttöaiheen ja annostelun perustelemiseksi,
- myyntiluvan haltija ei pystynyt selvittämään muuta valmistetta kuin Myderisonia koskevien toimitettujen farmakokineettisten tietojen merkittävyyttä,
- tietoja lääkevalmisteiden yhteisvaikutuksista ei ollut,
- myyntiluvan haltija ei ole voinut osoittaa selvästi, että tolperisonia on käytetty laajalti,

lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan epäämistä asiaan osallisissa jäsenvaltioissa sekä myyntiluvan peruuttamista niissä maissa, joissa Myderison on tällä hetkellä hyväksytty.