

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU REFUS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE MYDERISON

Le tolperisone est un myorelaxant à action centrale indiqué dans le traitement de la spasmodicité des muscles squelettiques. Le médicament d'origine est Mydeton et il a été développé par Gedeon Richter, Ltd.

La présente procédure concerne une demande bibliographique de comprimés pelliculés de tolperisone, la Hongrie étant l'État membre de référence dans le cadre de la procédure de reconnaissance mutuelle (MRP). Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (ci-après le «titulaire»), Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., a sollicité des autorisations de mise sur le marché pour Myderison en République tchèque, en Allemagne, en Lituanie, en Pologne, en Roumanie et en Slovaquie.

L'autorisation de mise sur le marché de Myderison a été soumise sur le fondement juridique de l'usage bien établi.

La République tchèque, la Lituanie et la Slovaquie ont soulevé un risque potentiel sérieux pour la santé publique.

Le CHMP a adressé une liste de questions et une liste supplémentaire de points non résolus au titulaire afin qu'il fasse la clarté sur ses réserves quant à: l'efficacité (y compris l'indication thérapeutique et la dose quotidienne optimale), la sécurité (interactions médicamenteuses), les propriétés cinétiques et l'étendue de l'usage du tolperisone.

Le titulaire s'est référé au résumé des caractéristiques du produit d'origine autorisé (Mydeton) pour justifier les données présentées. Les publications étaient regroupées en trois chapitres conformément aux indications.

- a./ hausse de tonicité et spasmodicité des muscles squelettiques dues à des troubles neurologiques organiques
- b./ hypertension musculaire et spasme musculaire associés à des maladies motrices
- c./ rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique

Question 1 – Il a été demandé au titulaire de démontrer l'efficacité et la sécurité dans l'indication revendiquée.

Le titulaire a produit six extraits de publications choisies à l'appui de l'indication revendiquée *hausse de tonicité et spasmodicité des muscles squelettiques dues à des troubles neurologiques organiques*. Sur ces 6 documents, un seul (Stamenova et al. 2005) a été publié dans une revue internationale évaluée par des pairs. L'essai était un essai comparatif avec placebo, randomisé, à double insu, par titrage et de haut niveau. L'article repose sur des bases scientifiques et semble étayer l'efficacité du tolperisone dans la baisse de la spasmodicité des muscles squelettiques postérieure à une attaque cérébrale. Dans cet essai, toutefois, la majorité des patients avait pris du tolperisone en dose plus élevée que la dose recommandée dans le résumé des caractéristiques du produit d'origine. Les autres documents concernent uniquement des études observationnelles, des rapports de congrès ou des revues (publiées en Hongrie) à valeur scientifique limitée.

De plus, à l'appui de l'indication revendiquée, le titulaire a produit un certain nombre de publications consacrées au produit d'origine. Le titulaire a présenté 15 extraits sur l'indication *hypertension musculaire et spasme musculaire associés à des maladies motrices*. Sur ces 15 publications, une seule (Pratzel et al. 1996) a été publiée dans une revue internationale évaluée par des pairs présentant une valeur classique et scientifique acceptable (à double insu, randomisé, comparatif avec placebo).

Dans cet essai, le tolperisone en dose de 300mg par jour s'est révélé très supérieur au placebo dans le traitement des spasmes réflexes musculaires douloureux chez des patients souffrant de maladies de la

colonne vertébrale ou des articulations proximales. Il n'y avait cependant pas de différence significative entre la mobilité des patients traités au tolperisone et celle des patients traités avec le placebo.

Parmi les autres publications, six rapportaient les résultats d'essais comparatifs, mais ouverts, et le tolperisone était utilisé en association avec un traitement combiné (médicamenteux et physique) très complexe. Les autres articles présentaient les résultats de diverses études observationnelles, rapports de congrès et études (publiés en Hongrie).

La troisième indication de Mydeton, *rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique*, n'est étayée que par deux études observationnelles. La valeur scientifique de ces documents est plutôt limitée.

La sécurité du tolperisone n'a pas été analysée en détail par le titulaire. Certaines informations sur la sécurité du tolperisone peuvent uniquement être recueillies dans les publications présentées à l'appui de l'usage du tolperisone dans certaines indications, mentionnées ci-dessus. Ces données montrent que le tolperisone était bien toléré en usage clinique et que les effets secondaires (faiblesse corporelle généralisée, fatigue et étourdissements) observés lors de ces essais cliniques étaient généralement légers et modérés et ne nécessitaient pas d'interrompre le traitement.

Treize cas d'effets secondaires plus sérieux (réactions allergiques/hypersensibilité) ont également été publiés dans la littérature; la documentation remise ne contient pas d'analyse détaillée de la sécurité du tolperisone, ni de ces effets indésirables sérieux. Aucune donnée des études épidémiologiques concernant la sécurité du tolperisone en usage clinique n'a été fournie.

Sur la base des données présentées, on ne peut ignorer que le tolperisone pourrait constituer une solution de traitement efficace et relativement sûr de la spasmophilie et des spasmes réflexes douloureux dus à des troubles neurologiques organiques ou associés à des maladies motrices. Cependant, la mauvaise qualité des études cliniques et des données complique la formulation d'une recommandation générale sur le bon usage du tolperisone dans l'indication revendiquée par le titulaire.

Le CHMP considère que la documentation produite par le titulaire n'est pas suffisante pour démontrer l'efficacité et la sécurité du tolperisone.

Question 2 – Le titulaire devait produire des informations suffisantes sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de tolperisone et formuler des observations sur la pertinence des données bibliographiques soumises au sujet d'un autre produit que Myderison.

Le titulaire a présenté un nouveau rapport d'étude, MDTP-T20091B, qui correspondait à une étude pharmacocinétique sponsorisée par Meditop et réalisée sur 48 volontaires en bonne santé. Selon le titulaire, cette étude confirmait les paramètres pharmacocinétiques des publications concernées. Les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés au produit innovateur, mais les résultats de l'étude pharmacocinétique n'ont pas été joints.

Compte tenu du nombre de formulations du tolperisone sur le marché, le CHMP a demandé au titulaire de fournir des données détaillées sur les différentes biodisponibilités du tolperisone selon les diverses procédures de fabrication. Après examen de ses propres données pharmacocinétiques, le titulaire a indiqué qu'*aucune différence significative n'avait été observée dans les données bibliographiques pertinentes examinées concernant des produits similaires contenant du tolperisone*.

Le titulaire soutenait que la variabilité pharmacocinétique était due au polymorphisme génétique des enzymes métabolisant le médicament, mais sans fournir de données fiables sur ce raisonnement. La pharmacocinétique extrêmement variable doit être examinée avec soin compte tenu du niveau élevé des implications potentielles en termes d'efficacité et de sécurité.

En résumé, il n'existe pas de données sur les rapports pharmacocinétique/pharmacodynamie, aucune confirmation de l'efficacité et de la sécurité suffisantes avec une pharmacocinétique aussi variable et le dosage n'a pas été correctement sélectionné. La pertinence clinique de la variabilité de la pharmacocinétique du tolperisone entre les individus et l'impact potentiel du polymorphisme CYP2D6 du médicament sont inconnus.

En conclusion, le CHMP considère que la réponse du titulaire ne suffit pas à fournir des informations fiables sur les caractéristiques pharmacocinétiques de Myderison.

Question 3 – Il a été demandé au titulaire de fournir des données de la littérature scientifique justifiant le dosage recommandé dans la proposition de résumé des caractéristiques du médicament.

La majorité des études cliniques sur le tolperisone ont été réalisées avec un dosage compris entre 150 et 450mg/jour. Les informations sur le produit de la plupart des pays recommandent une plage similaire. Le titulaire n'avait pas l'intention d'invoquer une plage de dosage et une posologie différentes.

Le titulaire affirmait qu'aucune étude de dose-efficacité/par titrage conçue spécifiquement n'avait été réalisée pour le tolperisone. L'une des études menées par Stamonova et al. (2005) était cependant une étude de recherche de dose par titrage.

Aucun rapport dose-efficacité n'a été établi; la référence principale du titulaire pour justifier la posologie de Myderison était le résumé des caractéristiques de Mydeton, de DRUGDEX et d'autres produits non spécifiés.

Le titulaire a souligné les différences de SSC et de pic de concentration du médicament entre les individus après un traitement oral au tolperisone. En outre, il pourrait s'avérer nécessaire de personnaliser la dose orale dans la limite de la plage de dosage recommandée comprise entre 150 et 450mg/jour en fonction des besoins cliniques.

Le titulaire a proposé une dose 3 fois plus élevée que dans les informations allemandes approuvées pour l'innovateur.

Le CHMP reconnaît que les sources accessibles au public ne contiennent pas d'études de recherche de dose fiables, mais n'a pas trouvé suffisamment de justifications pour étayer la recommandation de dose quotidienne invoquée.

Question 4 – Il a été demandé au titulaire de fournir des données provenant de la littérature scientifique sur les interactions médicamenteuses possibles, en particulier concernant les médicaments métabolisés par un système d'enzymes CYP2D6.

Le titulaire a reconnu qu'aucune étude formelle ou spécifique sur l'interaction médicamenteuse avec le tolperisone n'avait été réalisée et que seuls des rapports cliniques limités étaient disponibles dans plusieurs publications.

Le tolperisone est métabolisé par le système cytochrome P450, en particulier le CYP2D6. Cela signifie que tous les médicaments dont le métabolisme dépend de l'activité de ce système peuvent potentiellement interagir avec le tolperisone, ou inversement. Le CHMP a relevé qu'aucune étude formelle ou spécifique sur l'interaction médicamenteuse n'avait été réalisée. Le titulaire a uniquement présenté une liste de médicaments utilisés en association avec le tolperisone ou en parallèle à celui-ci et indiqué qu'aucune interaction indésirable avec le tolperisone n'avait été rapportée dans le cadre d'essais cliniques. Selon les données publiées, le tolperisone peut être administré simultanément à: des sédatifs, des hypnotiques et des AINS sans interaction médicamenteuse pertinente ou indésirable.

Le CHMP a relevé que, dans sa réponse, le titulaire faisait référence à des études *in vitro* consacrées aux enzymes qui jouent un rôle dans le métabolisme du tolperisone. S'agissant du profil métabolique du tolperisone, les données *in vitro* qui sont évoquées dans la réponse ne peuvent remplacer les études *in vivo* sur l'interaction et ne sont pas concluantes quant aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques possibles.

Compte tenu de ce qui précède, le CHMP considère que le titulaire n'a pas fourni d'informations justifiant la proposition de la section 4.5 du résumé des caractéristiques du médicament et ne peut donc tirer aucune conclusion à cet égard.

Question 5 – Il a été demandé au titulaire de présenter les aspects quantitatifs de l'usage de la substance au sein de la Communauté.

Dans sa réponse, le titulaire a présenté l'étendue de l'usage du tolperisone dans certains pays européens. Les sources n'ont pas été validées et tous les titulaires d'autorisations de mise sur le marché et toutes les données relatives à divers produits non génériques n'y figuraient pas.

Le CHMP considère qu'il n'a pas été établi clairement si le tolperisone avait également été enregistré dans d'autres pays européens ou uniquement dans les pays cités par le titulaire.

Le CHMP note que les données fournies sur l'étendue de l'usage du tolperisone en Europe ne sont pas concluantes.

Évaluation des bénéfices/risques

Dans la réponse à la liste de questions du CHMP, le titulaire n'a pas cherché à présenter l'intégralité du texte des articles scientifiques à évaluer. Le titulaire a choisi de produire un échantillon de résumés relatifs aux discussions scientifiques concernées. Aucune des questions du CHMP n'a reçu de réponse suffisante. Sur la base des données soumises par le titulaire, le CHMP conclut que le rapport bénéfices/risques de l'usage clinique du tolperisone est négatif.

Le CHMP a maintenu ses réserves concernant: l'efficacité (indication thérapeutique et dose quotidienne optimale), la sécurité (interactions médicamenteuses), les propriétés cinétiques et l'étendue de l'usage du tolperisone.

Le CHMP estime que les réponses du titulaire aux questions soulevées ne sont pas suffisantes pour soutenir la demande de Myderison sur la base de l'usage bien établi.

MOTIFS DU REFUS

Le CHMP a considéré que l'usage «bien établi» conformément à l'article 10, paragraphe 1, point a), de la directive 2001/83/CE n'avait pas été démontré pour Myderison.

Considérant que

- la documentation fournie n'est pas suffisante pour couvrir tous les aspects de l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité du tolperisone, en particulier pour justifier l'indication thérapeutique et la posologie invoquées,
- le titulaire n'a pas été capable d'expliquer la pertinence des données pharmacocinétiques soumises au sujet d'un autre produit que le Myderison,
- aucune information n'a été fournie sur l'interaction médicamenteuse,
- le titulaire n'a pas été capable de démontrer clairement que le tolperisone avait fait l'objet d'un usage extensif,

Le CHMP a recommandé le refus de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché dans les États membres concernés et la révocation de l'autorisation de mise sur le marché de Myderison dans les pays dans lesquels le produit est actuellement autorisé.