

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT AZ ELUTASÍTÁS INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A MYDERISON TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A tolperizon a harántcsíkolt izmok spaszticitásának kezelésére javallt centrálisan ható izomlazító. Az originális gyógyszer a Mydeton, amelyet a Richter Gedeon Kft. fejlesztett ki.

Ez a kölcsönös elismerési eljárás (Mutual Recognition Procedure - MRP) – amelyben Magyarország a referens tagállam – a tolperizon filmbevonatú tablettá irodalmi adatokon alapuló alkalmazásával kapcsolatos. A forgalomba hozatali engedély jogosultja, a Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. a Myderisonra vonatkozóan forgalomba hozatali engedély iránti kérelmet adott be Csehországban, Németországban, Litvániában, Lengyelországban, Romániában és Szlovákiában.

A Myderison forgalomba hozatali engedélye iránti kérelmet a megalapozott alkalmazásra („well established use” – WEU) hivatkozva nyújtották be.

Csehország, Litvánia és Szlovákia kifogást emelt lehetséges súlyos közegészségügyi kockázattal indokolva a döntést.

A CHMP elküldött a forgalomba hozatali engedély jogosultja számára egy kérdéslistát, valamint egy további listát a problematikus pontokról, és kérte a következőkkel kapcsolatos aggodalmak tisztázását: a tolperizon hatásossága (beleértve a terápiás javallatot és az optimális napi dózist), biztonságossága (gyógyszerkölcsönhatások), kinetikai jellemzői és alkalmazásának kiterjedtsége.

A benyújtott adatok további indoklása céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultja az engedélyezett originális készítmény (Mydeton) alkalmazási előírására hivatkozott. A publikációkat a javallatok szerint három fejezetbe csoportosították:

- a./ a harántcsíkolt izmok organikus neurológiai betegségek következtében létrejött tónusfokozódása és spaszticitása.
- b./ mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia, izomspazmus
- c./ ortopédiai és traumatológiai műtétek után a rehabilitáció időszakában.

1. kérdés – Felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy bizonyítsa a készítmény hatásosságát és biztonságosságát a kérelmezett javallatokban.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja hat válogatott publikáció absztraktját nyújtotta be a „*harántcsíkolt izmok organikus neurológiai betegségek következtében létrejött tónusfokozódása és spaszticitása*” kérelmezett javallat alátámasztására. E hat munka közül csak egy (Stamenova et al. 2005) jelent meg nemzetközi szakértők által felülvizsgált szaklapban. A vizsgálat magas színvonalú, placebokontrolllos, randomizált, kettős vak dózistitrlási vizsgálat volt. A cikk tudományos szempontból figyelemre méltó, és úgy tűnik, alátámasztja a tolperizon hatásosságát a harántcsíkolt izmok agyi stroke után kialakult spaszticitásának csökkentésében. Ebben a vizsgálatban azonban a betegek többsége az originális készítmény alkalmazási előírásában ajánlottól magasabb adagban szedte a tolperizont. A többi cikk csak (magyar nyelven publikált) obszervációs vizsgálatokkal, kongresszusokon elhangzott beszámolókkal illetve áttekintő tanulmányokkal foglalkozik, amelyek tudományos szempontból korlátozott értékűek.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja ezenkívül az originális készítményről szóló számos publikációt is benyújtott a kérelmezett javallat további alátámasztására. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a „*mozgásszervi betegségeket kísérő izomhipertónia, izomspazmus*” javallattal kapcsolatban 15 absztraktot mutatott be. E 15 publikáció közül csak egy olyan (Pratzel et al 1996) jelent meg nemzetközi szakértők által felülvizsgált szaklapban, amely elfogadható színvonalú és tudományos értékkel rendelkező volt (kettős vak, randomizált, placebokontrolllos).

Ebben a vizsgálatban a napi 300 mg-os dózisban alkalmazott tolperizon szignifikánsan előnyösebb hatásának bizonyult a placebohoz képest a gerincoszlop illetve a proximális ízületek betegségeiben szenvedők fájdalmas reflektórikus izomspazmusának kezelésében. Nem volt azonban szignifikáns különbség a tolperizonnal és a placebóval kezelt betegek mozgásképeségében.

A többi közlemény közül hatban összehasonlító, de nyílt rendszerű vizsgálatok eredményeiről számoltak be, és a tolperizont nagyon összetett (gyógyszeres és fizikális) kombinációs terápia kiegészítéseként alkalmazták. A többi (magyar nyelven kiadott) közlemény különböző obszervációs vizsgálatok, kongresszusokon elhangzott beszámolók és felmérések eredményeit tartalmazza.

A Mydeton harmadik javallatát („*ortopédiai és traumatológiai műtétek után a rehabilitáció időszakában*”) mindössze két obszervációs vizsgálat támasztja alá. E tanulmányok tudományos értéke meglehetősen korlátozott.

A tolperizon biztonságossági profilját a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem elemezte részletesen. Csak a fentebb említett, a tolperizon válogatott javallatokban való alkalmazásának alátámasztására benyújtott publikációkból vehető ki némi információ a tolperizon biztonságosságára vonatkozóan. Ezek az adatok azt mutatják, hogy a tolperizon a klinikai alkalmazás során jól tolerálható volt, és a klinikai vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások (általános testi gyengeség, fáradékonyosság és szédülés) általában enyhe-középsúlyos fokúak voltak, és nem tették szükségessé a kezelés abbahagyását.

Tizenhárom esetben súlyosabb mellékhatásokról (allergiás/túlérzékenységi reakciók) is beszámoltak az irodalomban, a tolperizon mellékhatásprofiljának – beleértve ezeket a súlyos mellékhatásokat is – részletes elemzése azonban hiányzik a benyújtott dokumentációból. A tolperizon klinikai alkalmazás során mutatott biztonságosságát értékelő epidemiológiai vizsgálatokból származó adatokat nem adtak meg.

A benyújtott adatok alapján nem hagyható figyelmen kívül, hogy a tolperizon hatékony és viszonylag biztonságos kezelési lehetőséget jelenthet az organikus neurológiai betegségek miatt kialakult vagy mozgásszervi betegségeket kísérő spaszticitás és fájdalmas, reflektórikus spazmus kezelésében, de a klinikai vizsgálatok és a közölt adatok rossz minősége miatt nehezen lehet általános ajánlást adni a tolperizon megfelelő alkalmazására vonatkozóan a forgalomba hozatali engedély jogosultja által kérelmezett javallatokban.

A CHMP ezért azon az állásponton van, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott dokumentáció nem elégséges a tolperizon hatásosságának és biztonságosságának bizonyítására.

2. kérdés - A forgalomba hozatali engedély jogosultjának elegendő információt kellett szolgáltatnia a tolperizon-hidroklorid farmakokinetikájáról, és magyarázatot kellett szolgáltatnia arra vonatkozóan, hogy mennyiben tekinthetők relevánsak azok a benyújtott irodalmi adatok, amelyek nem a Myderisonra, hanem egy másik készítményre vonatkoznak.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja beadott egy új vizsgálati jelentést (MDTP-T20091B), amely a Meditop által finanszírozott, 48 egészséges önkéntes bevonásával végzett farmakokinetikai vizsgálatról szól. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának álláspontja szerint ez a vizsgálat igazolja a vonatkozó közleményekben szereplő farmakokinetikai paramétereket. A farmakokinetikai paramétereket az eredeti készítménnyel hasonlították össze, de a farmakokinetikai vizsgálat eredményeit nem tüntették fel.

A forgalomban lévő tolperizonkészítmények számára tekintettel a CHMP kérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy válaszdokumentumában dolgozza fel a különböző gyártási eljárásokkal előállított tolperizonkészítmények biohasznosulásában tapasztalható különbségeket. Saját farmakokinetikai adatainak értékelése után a forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy *az áttekintett releváns bibliográfiai adatokban nem figyelhető meg jelentős különbség a tolperizont tartalmazó hasonló készítmények között.*

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azt állította, hogy a farmakokinetikai variabilitás a gyógyszer metabolizáló enzimek genetikai polimorfizmusából adódik, de ezt az indoklást nem támasztotta alá megbízható adatokkal. A nagymértékű variabilitást mutató farmakokinetikának nagy figyelmet kell szentelni, mivel jelentősen befolyásolhatja a hatásosságot és a biztonságosságot.

Összefoglalva tehát nincsenek adatok a farmakokinetika/farmakodinamika összefüggéséről, ilyen variábilis farmakokinetika mellett nem bizonyított a megfelelő hatásosság és biztonságosság, és az adagolási sémát sem választották ki megfelelően. A tolperizon farmakokinetikájában tapasztalható interindividuális változékonyság klinikai relevanciája, valamint a gyógyszer CYP2D6 polimorfizmusának hatása ismeretlen.

Következésképpen a CHMP azon az állásponton van, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának válasza nem nyújt megbízható információkat a Myderison farmakokinetikai jellemzőiről.

3. kérdés – Felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy adja meg a tudományos irodalomból azokat az adatokat, amelyek alátámasztják a javasolt alkalmazási előírásban szereplő ajánlott adagolást.

A tolperizonnal végzett klinikai vizsgálatok többségét 150–450 mg/nap dózistartományba eső adaggal végezték. A legtöbb országban a kísérőiratok is hasonló tartományt javasolnak. A forgalomba hozatali engedély jogosultja nem szándékozott más dózistartományt és adagolást megadni.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja azzal érvelt, hogy a tolperizon esetében nem végeztek speciálisan megtervezett dózis-válasz/dózistitrlási vizsgálatot. A vizsgálatok egyike azonban, amelyet Stamonova et al (2005) végzett, dózistartományt alkalmazó dózistitrlási vizsgálat volt.

Nem állapítottak meg dózis-válasz összefüggést. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a Myderison adagolásának indoklása során elsősorban a Mydeton, a DRUGDEX és egyéb meg nem nevezett készítmények alkalmazási előírására hivatkozott.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja hangsúlyozta a gyógyszer AUC és C_{max} értékeiben tapasztalható interindividuális különbségeket, amelyek orális tolperizonkezelést követően variábilisak voltak. Szükséges lehet továbbá az orális dózis egyéni beállítása a napi 150–450 mg-os ajánlott dózistartományon belül, ahogy a klinikai helyzet megkívánja.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az eredeti készítmény jóváhagyott német kísérőirataiban szereplő adag háromszorosának megfelelő dózist javasolt.

A CHMP tudomásul vette, hogy nincsenek megbízható dóziskereső vizsgálatok a nyilvánosan elérhető forrásokban, de nem találta elegendőnek a kérelmezett ajánlott napi adag alátámasztásra benyújtott indoklást.

4. kérdés – Felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy mutassa be a lehetséges gyógyszer-gyógyszer interakciókra vonatkozó, a tudományos irodalomban fellelhető adatokat, különösen a CYP2D6 enzimrendszer által metabolizált gyógyszerekre vonatkozóan.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja elismerte, hogy nem végeztek hivatalos, illetve specifikus gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a tolperizonnal, és csak több publikációból származó, korlátozott klinikai beszámolók állnak rendelkezésre.

A tolperizont a citokróm P450 rendszer, különösen a CYP2D6 enzim metabolizálja. Ez azt jelenti, hogy az összes olyan gyógyszer, amelynek metabolizmusa ezen enzimrendszer aktivitásától függ, potenciálisan befolyásolhatja a tolperizon metabolizmusát, és fordítva. A CHMP megjegyezte, hogy nem végeztek hivatalos vagy specifikus gyógyszerinterakciós vizsgálatokat. A forgalomba hozatali engedély jogosultja csak egy listát mutatott be a tolperizonnal kombinációban vagy párhuzamosan alkalmazott gyógyszerekről, és azt állította, hogy a klinikai vizsgálatok során nem számoltak be a tolperizonnal létrejött nemkívánatos kölcsönhatásokról. A publikált adatok szerint a tolperizon a következő gyógyszerekkel adható együtt lényeges, illetve nemkívánatos gyógyszerkölcsönhatások nélkül: szedatívumok, hipnotikumok és NSAID-ok.

A CHMP megjegyezte, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja válaszában a tolperizon metabolizációjában részt vevő enzimekre összpontosító in vitro vizsgálatokra hivatkozik. A tolperizon metabolikus profilja tekintetében a válaszdokumentumban tárgyalt in vitro adatok nem helyettesíthetik az in vivo interakciós vizsgálatokat, és nem vonható le belőlük következtetés a lehetséges farmakokinetikai, illetve farmakodinámiás gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokra vonatkozóan.

A fentiekre tekintettel a CHMP úgy vélte, hogy az alkalmazási előírás 4.5 pontjának javasolt tartalmát alátámasztó információk hiányoznak, ezért e tekintetben nem tudott következtetésre jutni.

5. kérdés – Felkérték a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy mennyiségi szempontokból jellemezze az anyag közösségen belüli alkalmazását.

Válaszában a forgalomba hozatali engedély jogosultja bemutatta a tolperizon alkalmazásának mértékét néhány európai országban. A forrásokat nem nevezte meg, és nem tüntette fel hiánytalanul a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjait és a különböző generikus készítményekkel kapcsolatos adatokat. A CHMP véleménye szerint nem egyértelmű, hogy a tolperizont más EU országokban is törzskönyvezték, vagy csak a forgalomba hozatali engedély jogosultja által említett országokban. A CHMP megjegyezte, hogy a tolperizon Európában történő alkalmazásának mértékére vonatkozóan bemutatott adatok nem meggyőzőek.

Haszon/kockázat értékelés

A CHMP kérdéslistájára érkezett válaszdokumentumában a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem törekedett az értékelhető tudományos cikkek teljes szövegének bemutatására. A forgalomba hozatali engedély jogosultja absztraktok benyújtása mellett döntött a kapcsolódó tudományos vita bemutatása nélkül. A CHMP egyik kérdésére sem érkezett kielégítő válasz.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok alapján arra a következtetésre jutott, hogy a tolperizon klinikai alkalmazásának előny/kockázat mérlege kedvezőtlen.

A CHMP továbbra is fenntartja aggályait a következőkre vonatkozóan: a tolperizon hatásossága (a terápiás javallat és az optimális napi dózis), biztonságossága (gyógyszerköcsönhatások), kinetikai jellemzői és alkalmazásának kiterjedtsége.

A CHMP véleménye szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultja által a felmerült kérdésekre adott válaszok nem elégségesek a Myderison megalapozott alkalmazásának alátámasztásához.

AZ ELUTASÍTÁS INDOKOLÁSA

A CHMP úgy ítélte meg, hogy a Myderison esetében a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (a) pontja szerinti „megalapozott” alkalmazás nem bizonyított.

Mivel:

- a benyújtott dokumentáció nem elégséges a tolperizon hatásosságának és biztonságosságának értékelése során felmerülő összes szempont tisztázásához, különösen a kérelmezett terápiás javallat és adagolás tekintetében.
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem adott magyarázatot arra, hogy mennyiben tekinthetők relevánsnak azok a farmakokinetikai adatok, amelyek nem a Myderisonra, hanem egy másik készítményre vonatkoznak.
- hiányoztak a gyógyszer-gyógyszer interakciókra vonatkozó információk
- a forgalomba hozatali engedély jogosultja nem tudta egyértelműen bizonyítani, hogy a tolperizont kiterjedten alkalmazzák.

A CHMP javasolta a Myderison forgalomba hozatali engedélyének megtagadását az érintett tagállamokban, valamint a forgalomba hozatali engedély visszavonását azokban a tagállamokban, ahol a készítményt már engedélyezték.