

ALLEGATO II

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL RIFIUTO

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI MYDERISON

Il tolperisone è un miorilassante ad azione centrale indicato per la spasticità dei muscoli scheletrici. Il prodotto originario è Mydeton, sviluppato da Gedeon Richter, Ltd.

La presente procedura si riferisce a una domanda basata su riferimenti bibliografici per tolperisone compresse film rivestite avente l'Ungheria come Stato membro di riferimento nella procedura di mutuo riconoscimento. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., richiedeva l'autorizzazione all'immissione in commercio per Myderison in Repubblica ceca, Germania, Lituania, Polonia, Romania e Slovacchia.

La domanda di autorizzazione all'immissione in commercio di Myderison era stata presentata sulla base giuridica dell'impiego ben noto.

L'ipotesi di un rischio potenziale grave per la salute pubblica è stata sollevata da Repubblica ceca, Lituania e Slovacchia.

Il CHMP ha presentato un elenco di domande e un altro elenco di questioni non risolte al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per chiarire le sue perplessità relative a: efficacia (con riguardo fra l'altro a indicazione terapeutica e dose giornaliera ottimale), sicurezza (interazioni farmacologiche), proprietà cinetiche ed entità dell'uso del tolperisone.

A ulteriore giustificazione dei dati presentati il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fatto riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto originario autorizzato (Mydeton). Le pubblicazioni sono state raggruppate in tre capitoli a seconda delle indicazioni:

- a./ aumento del tono e spasticità dei muscoli scheletrici a causa di disturbi neurologici organici;
- b./ eccessiva tensione muscolare e spasmo muscolare associati alle malattie dell'apparato locomotore;
- c./ riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica.

Domanda 1 – Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di dimostrare l'efficacia e la sicurezza del medicinale nell'indicazione proposta.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato sei sintesi di pubblicazioni selezionate per sostenere l'indicazione proposta *aumento del tono e spasticità dei muscoli scheletrici a causa di disturbi neurologici organici*. Di questi sei documenti solo uno (Stamenova et al. 2005) è stato pubblicato in una rivista internazionale soggetta a revisione *inter pares*. La sperimentazione era uno studio di titolazione della dose, controllato con placebo, randomizzato e in doppio cieco di alta qualità. L'articolo ha valore scientifico e sembra sostenere l'efficacia del tolperisone nella riduzione della spasticità dei muscoli scheletrici in seguito a ictus cerebrale. Tuttavia, in questa sperimentazione la maggior parte dei pazienti aveva assunto il tolperisone a una dose più elevata di quella raccomandata nel riassunto delle caratteristiche del prodotto originario. Gli altri documenti si riferiscono esclusivamente a studi osservazionali, verbali di convegni o valutazioni (in lingua ungherese) dal valore scientifico limitato.

Inoltre, per sostenere ulteriormente l'indicazione proposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato una serie di pubblicazioni sul prodotto originario. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato 15 sintesi sull'indicazione *eccessiva tensione muscolare e spasmo muscolare associati alle malattie dell'apparato locomotore*. Di queste 15 pubblicazioni una sola (Pratzel et al. 1996) è comparsa in una rivista internazionale soggetta a revisione *inter pares* con uno standard e un valore scientifico accettabili (doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo). In tale sperimentazione il tolperisone a una dose di 300 mg al giorno ha dimostrato una superiorità considerevole rispetto al placebo nel trattamento dello spasmo muscolare riflesso doloroso nei pazienti con malattie della colonna vertebrale o delle articolazioni prossimali. Tuttavia, non si sono riscontrate

differenze significative in termini di mobilità tra i pazienti trattati con tolperisone e quelli trattati con il placebo.

Delle altre pubblicazioni, sei documentavano i risultati di studi comparativi, ma in aperto, e il tolperisone veniva usato in aggiunta a una terapia combinata molto complessa (medicinali e fisioterapia). Gli altri documenti contengono i risultati di vari studi osservazionali, verbali di convegni e sondaggi (in lingua ungherese).

La terza indicazione di Mydeton, *riabilitazione in seguito a chirurgia ortopedica e traumatologica*, è sostenuta solo da due studi osservazionali. Il valore scientifico di questi documenti è piuttosto limitato.

Il profilo di sicurezza del tolperisone non è stato analizzato nel dettaglio dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Alcune informazioni sulla sicurezza del tolperisone possono essere raccolte solo dalle pubblicazioni presentate per sostenere l'uso del tolperisone nelle indicazioni selezionate sopra citate. Questi dati mostrano che il tolperisone era ben tollerato nell'impiego clinico e gli effetti indesiderati (debolezza corporea generalizzata, spossatezza e capogiro) osservati in queste sperimentazioni cliniche erano solitamente di entità lieve o moderata e non richiedevano la sospensione del trattamento.

In letteratura sono stati pubblicati anche tredici casi di effetti indesiderati più gravi (reazioni allergiche/di ipersensibilità); l'analisi dettagliata del profilo di sicurezza del tolperisone, comprese queste reazioni avverse gravi, non è compresa nella documentazione presentata. Non sono stati forniti dati di studi epidemiologici sulla sicurezza del tolperisone nell'impiego clinico.

Sulla base dei dati presentati, non si può ignorare che il tolperisone potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica efficace e relativamente sicura per la spasticità e lo spasmo riflesso doloroso dovuti a disturbi neurologici organici o associati alle malattie dell'apparato locomotore, ma la scarsa qualità delle sperimentazioni cliniche e delle presentazioni dei dati rende difficile formulare una raccomandazione generale sul corretto uso del tolperisone nell'indicazione proposta dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Il CHMP è del parere che la documentazione presentata dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sia sufficiente a dimostrare l'efficacia e la sicurezza del tolperisone.

Domanda 2 – Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio doveva fornire informazioni sufficienti sulle proprietà farmacocinetiche di tolperisone cloridrato e documentare la pertinenza dei dati bibliografici presentati riguardanti un prodotto diverso da Myderison.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato un nuovo studio, MDTP-T20091B, ovvero uno studio farmacocinetico sponsorizzato da Meditop condotto su 48 volontari sani.

Questo studio, secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha confermato i parametri farmacocinetici delle pubblicazioni rilevanti. I parametri farmacocinetici sono stati confrontati con il prodotto innovatore, ma i risultati dello studio farmacocinetico non sono stati inclusi.

Considerando il numero delle formulazioni di tolperisone presenti sul mercato, il CHMP ha chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di approfondire i dettagli sulla differenza della biodisponibilità del tolperisone tra le varie procedure di produzione. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha dichiarato, dopo la valutazione dei propri dati farmacocinetici, che *non sono state osservate differenze significative nei dati bibliografici pertinenti esaminati riguardo a prodotti simili contenenti tolperisone*.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha affermato che la variabilità farmacocinetica dipendeva dal polimorfismo genetico degli enzimi che metabolizzano il medicinale, senza fornire dati attendibili su questa argomentazione. Le proprietà farmacocinetiche altamente variabili devono essere prese attentamente in considerazione, dal momento che le potenziali implicazioni in termini di efficacia e sicurezza sono notevoli.

In sintesi, non sono disponibili dati sulla relazione farmacocinetica/farmacodinamica, non c'è alcuna conferma di un profilo di efficacia e sicurezza sufficiente nel contesto di una farmacocinetica così variabile e il dosaggio non è stato selezionato correttamente. La rilevanza clinica della variabilità interindividuale della farmacocinetica del tolperisone e il potenziale impatto del polimorfismo del CYP2D6 del medicinale non sono noti.

In conclusione, il CHMP è del parere che la risposta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non sia sufficiente a rendere disponibili informazioni attendibili sulle caratteristiche farmacocinetiche di Myderison.

Domanda 3 – Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire dati tratti dalla letteratura scientifica a giustificazione delle dosi consigliate nel riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto.

La maggior parte degli studi clinici sul tolperisone è stata condotta con un dosaggio compreso tra 150 e 450 mg/die. Un intervallo analogo è raccomandato nelle informazioni sul prodotto della maggioranza dei paesi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non intendeva dichiarare un dosaggio e una posologia diversi.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sosteneva che non era stato condotto alcuno studio dose-risposta/di titolazione della dose specificamente progettato per il tolperisone. Tuttavia, uno degli studi condotti da Stamonova et al. (2005) era uno studio di selezione della dose, di titolazione della dose.

Non è stata stabilita alcuna relazione dose-risposta; il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha usato come riferimento principale, per giustificare la posologia di Myderison, il riassunto delle caratteristiche del prodotto di Mydeton, DRUGDEX e altri prodotti non specificati.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha sottolineato le differenze interindividuali nell'AUC e nella C_{max} del medicinale, che erano variabili in seguito al trattamento con tolperisone per via orale. Inoltre, la dose orale potrebbe dover essere personalizzata nell'ambito del dosaggio raccomandato compreso tra 150 e 450 mg/die in base alle esigenze cliniche.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto una dose di tre volte più alta rispetto a quella indicata nelle informazioni sul prodotto tedesche approvate per il medicinale innovatore. Il CHMP ha riconosciuto l'assenza di studi dosimetrici attendibili nelle fonti pubblicamente disponibili, ma non ha trovato sufficienti giustificazioni per sostenere la raccomandazione della dose giornaliera proposta.

Domanda 4 – Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di fornire dati tratti dalla letteratura scientifica su possibili interazioni farmacologiche, in particolar modo con i farmaci metabolizzati dal sistema enzimatico CYP2D6.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha ammesso che non sono stati condotti studi formali o specifici sull'interazione farmacologica con il tolperisone e che sono disponibili solo relazioni cliniche limitate tratte da diverse pubblicazioni.

Il tolperisone viene metabolizzato dal sistema del citocromo P450, in particolare dal CYP2D6. Ciò significa che tutti i medicinali il cui metabolismo dipende dall'attività di questo sistema possono potenzialmente interagire con il tolperisone o viceversa. Il CHMP ha rilevato che non sono stati condotti studi formali o specifici sull'interazione farmacologica. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è limitato a presentare un elenco di medicinali usati in combinazione o parallelamente al tolperisone e ha dichiarato che nelle sperimentazioni cliniche non erano state documentate segnalazioni di interazioni indesiderate con il tolperisone. In base ai dati pubblicati, il tolperisone può essere somministrato in concomitanza con: sedativi, ipnotici e FANS senza interazioni farmacologiche rilevanti o indesiderate.

Il CHMP ha notato che, nella sua risposta, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fa riferimento a studi in vitro mirati agli enzimi coinvolti nel metabolismo del tolperisone. Per quanto riguarda il profilo metabolico del tolperisone, i dati in vitro discussi nel documento di risposta non sostituiscono gli studi di interazione in vivo e non consentono di trarre conclusioni su possibili interazioni farmacologiche in termini di farmacocinetica o farmacodinamica.

In considerazione di quanto sopra, il CHMP ha ritenuto che non vi erano le informazioni atte a giustificare la proposta per il paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto e, quindi, non si potevano trarre conclusioni sotto questo aspetto.

Domanda 5 – Al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato chiesto di presentare gli aspetti quantitativi dell'uso della sostanza nella collettività.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato nella sua risposta l'entità dell'uso del tolperisone in alcuni paesi europei. Le fonti non sono state confermate e non sono stati inclusi tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio e i dati relativi a vari prodotti non generici. Il CHMP ha ritenuto che non era chiaro se il tolperisone fosse stato anche registrato in altri paesi dell'UE o solo nei paesi menzionati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Il CHMP ha rilevato che i dati forniti sull'entità dell'uso del tolperisone in Europa non erano conclusivi.

Valutazione rischio/beneficio

Nel documento di risposta all'elenco di domande del CHMP, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha cercato di presentare il testo completo degli articoli scientifici da valutare. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha deciso di presentare una serie di sintesi con relative discussioni scientifiche. Nessuna delle domande del CHMP ha ricevuto una risposta sufficiente.

Il CHMP, sulla base dei dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ha concluso che il rapporto rischio/beneficio dell'impiego clinico del tolperisone è sfavorevole.

Il CHMP ha conservato le sue perplessità relative a: efficacia (indicazione terapeutica e dose giornaliera ottimale), sicurezza (interazioni farmacologiche), proprietà cinetiche ed entità dell'uso del tolperisone.

Il CHMP è del parere che le risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio alle domande non siano sufficienti a sostenere la domanda per Myderison sulla base dell'impiego ben noto.

MOTIVI DEL RIFIUTO

Il CHMP ha ritenuto che l'impiego ben noto ai sensi dell'articolo 10, lettera a), della direttiva 2001/83/CE per Myderison non è stato dimostrato.

Considerando che

- la documentazione presentata non è sufficiente a coprire tutti gli aspetti della valutazione di efficacia e sicurezza del tolperisone, in particolare a giustificare l'indicazione terapeutica e la posologia proposte;
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non ha spiegato la pertinenza dei dati farmacocinetici presentati relativi a un prodotto diverso da Myderison;
- mancavano le informazioni sull'interazione farmacologica;
- il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è riuscito a dimostrare chiaramente che il tolperisone viene ampiamente utilizzato;

il CHMP ha raccomandato il rifiuto della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio negli Stati membri interessati e la revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Myderison nei paesi in cui il prodotto è attualmente autorizzato.