

II PRIEDAS

MOKSLINĒS IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISĒS PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

PREPARATO MYDERISON MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Tolperizonas yra centralizuotai veikiantis raumenų relaksantas, skirtas skeleto raumenų spazmiškumui gydyti. Jo pirminis vaistinis preparatas yra Mydeton, kurį sukūrė bendrovė „Gedeon Richter, Ltd“.

Ši procedūra susijusi su bibliografija grindžiama tolperizono plėvele dengtų tablečių rinkodaros teisės paraiška, kurioje Vengrija dalyvauja kaip referencinė valstybė narė pagal savitarpio pripažinimo procedūrą. Rinkodaros teisę turinti bendrovė „Meditop Pharmaceutical Co. Ltd“ pateikė paraišką suteikti preparato Myderison rinkodaros teises Čekijoje, Vokietijoje, Lietuvoje, Lenkijoje, Rumunijoje ir Slovakijoje.

Myderison rinkodaros teisės paraiška pateikta remiantis pripažinto medicininio vartojimo teisinio pagrindu.

Čekija, Lietuva ir Slovakija iškėlė galimo rimto pavojaus visuomenės sveikatai klausimą. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP), siekdamas gauti daugiau informacijos apie rūpestį keliančius klausimus, susijusius su tolperizono veiksmingumu (įskaitant terapinę indikaciją ir optimalią paros dozę), saugumu (vaistų sąveika), kinetinėmis savybėmis ir jo vartojimo mastu, rinkodaros teisės turėtojui pateikė klausimų sąrašą ir papildomą neišspręstų problemų sąrašą.

Siekdamas išsamiau pagrįsti pateiktus duomenis, rinkodaros teisės turėtojas rėmėsi pirminio vaistinio preparato (Mydeton), kurio rinkodaros teisė jau suteikta, preparato charakteristikų santrauka (PCS). Publikacijos suskirstytos į tris skyrius pagal indikacijas:

- a) dėl organinių neurologinių sutrikimų padidėjęs skeleto raumenų tonusas ir spazmiškumas,
- b) sergant lokomotorinėmis ligomis pasireiškiantys raumenų hipertenzija ir mėšlungis,
- c) reabilitacija po ortopedinės ir traumatologinės operacijos.

1 klausimas. Rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta įrodyti pagal pateiktą registruoti indikaciją vartotino vaisto veiksmingumą ir saugumą.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė šešių publikacijų santraukas pateiktai registruoti indikacijai „*dėl organinių neurologinių sutrikimų padidėjęs skeleto raumenų tonusas ir spazmiškumas*“ pagrįsti. Tik vienas šiose šešiose publikacijose minimų tyrimų (*Stamenova et al., 2005*) paskelbtas recenzuojamame tarptautiniame žurnale. Tai buvo aukštas standartus atitinkantis, placebo kontroliuojamas, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas dozių titravimo tyrimas. Šis straipsnis yra mokslškai vertingas ir, kaip atrodo, patvirtina tolperizono veiksmingumą mažinant skeleto raumenų spazmiškumą po insulto. Tačiau šiame tyrime dauguma pacientų vartojo didesnes tolperizono dozes už rekomenduojamas pirminio vaisto charakteristikų santraukoje. Kitose publikacijose tik minimi stebimieji tyrimai, kongresų pranešimai arba apžvalgos (paskelbta vengrų kalba), todėl jų mokslinė vertė nedidelė.

Be to, siekdamas išsamiau pagrįsti pateiktą registruoti indikaciją, rinkodaros teisės turėtojas pateikė kelias publikacijas apie pirminį vaistinį preparatą. Jis pateikė 15 santraukų apie indikaciją „*sergant lokomotorinėmis ligomis pasireiškiantys raumenų hipertenzija ir mėšlungis*“. Iš šių 15 publikacijų tik viena (*Pratzel et al., 1996*) buvo paskelbta recenzuojamame tarptautiniame žurnale, atitiko taikomus standartus ir buvo mokslškai vertinga (dvigubai koduotas, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamas tyrimas).

Šis tyrimas patvirtino, kad 300 mg tolperizono paros dozė yra reikšmingai pranašesnė už placebo, gydant skausmingą refleksinį raumenų mėšlungį, kuris pasireiškia pacientams, sergantiems stuburo arba proksimalinių sąnarių ligomis. Tačiau nenustatyta reikšmingo tolperizonu arba placebo gydytų pacientų judrumo skirtumo.

Kalbant apie kitas publikacijas, šešiose jų pateikti palyginamųjų, bet atvirų tyrimų rezultatai, kuriuose tolperizonas buvo vartojamas kaip papildomas vaistinis preparatas, taikant labai sudėtingą (medicininę ir fizinę) jungtinę terapiją. Kitose publikacijose pateikti įvairių stebimųjų tyrimų, kongresų pranešimų ir apklausų (paskelbtų vengrų kalba) rezultatai.

Trečioji preparato Mydeton indikacija „*reabilitacija po ortopedinės ir traumatologinės operacijos*“ patvirtinta tik dviem stebimaisiais tyrimais. Tai palyginti menkos mokslinės vertės darbai.

Rinkodaros teisės turėtojas išsamiai neišnagrinėjo tolperizono saugumo charakteristikų. Šiek tiek informacijos apie tolperizono saugumą galima rasti tik publikacijose, kurios pateiktos siekiant patvirtinti tolperizono vartojimą pagal atskiras pirmiau minėtas indikacijas. Šie duomenys rodo, kad klinikinėmis sąlygomis vartojamas tolperizonas buvo gerai toleruojamas ir šiuose klinikiuose tyrimuose pacientams pasireiškę šalutiniai reiškiniai (generalizuotas viso kūno silpnumas, nuovargis ir galvos svaigimas) paprastai buvo lengvi arba vidutinio sunkumo, dėl jų gydymo nutraukti nereikėjo.

Literatūroje taip pat skelbiama trylika atvejų, kai pasireiškė sunkesni šalutiniai reiškiniai (alerginės ir padidėjusio jautrumo reakcijos); pateiktuose dokumentuose nėra išsamios tolperizono saugumo charakteristikų (įskaitant sunkias nepageidaujamas reakcijas) analizės. Nepateikta epidemiologinių tyrimų duomenų apie tolperizono saugumą klinikinėmis sąlygomis.

Remiantis pateiktais duomenimis, negalima neatsižvelgti į tai, kad tolperizonas gali būti veiksmingas ir palyginti saugus dėl organinių neurologinių sutrikimų ar lokomotorinių ligų pasireiškiančių spazmiškumo ir skausmingo refleksinio mėšlungio gydymo būdas, tačiau dėl prastos klinikinių tyrimų ir duomenų pateikčių kokybės sunku pateikti bendrą rekomendaciją dėl tinkamo tolperizono vartojimo pagal rinkodaros teisės turėtojo pagal pateiktą indikaciją.

CHMP nuomone, rinkodaros teisės turėtojo pateiktų dokumentų nepakanka tolperizono veiksmingumui ir saugumui pagrįsti.

2 klausimas. Rinkodaros teisės turėtojas turėjo pateikti tinkamą informaciją apie tolperizono hidrochlorido farmakokinetines savybes ir pastabas apie pateiktą kito preparato bibliografinių duomenų reikšmę.

Rinkodaros teisės turėtojas pateikė naują tyrimo ataskaitą (MDTP-T20091B). Tai buvo bendrovės „Meditop“ užsakytas farmakokinetikos tyrimas, kuriame dalyvavo 48 sveiki savanoriai. Pasak rinkodaros teisės turėtojo, šis tyrimas patvirtino susijusiose publikacijose minimus farmakokinetinius parametrus. Farmakokinetiniai parametrai buvo lyginami su naujojo produkto parametrais, tačiau farmakokinetikos tyrimo rezultatai nebuvo pateikti.

Atsižvelgdamas į skirtingų rinkoje esančių tolperizono formų skaičių, CHMP paprašė rinkodaros teisės turėtojo išsamiai paaiškinti tolperizono biologinio įsisavinamumo skirtumus įvairių gamybos procesų metu. Rinkodaros teisės turėtojas pareiškė, kad įvertinęs savo pateiktus farmakokinetinius duomenis, *peržiūrėtuose susijusiuose bibliografiniuose duomenyse apie panašius preparatus, kurių sudėtyje yra tolperizono, nenustatė jokio reikšmingo skirtumo.*

Rinkodaros teisės turėtojas tvirtino, kad farmakokinetinį kintamumą lėmė vaistus metabolizuojančių fermentų genetinis polimorfizmas, tačiau nepateikė patikimų duomenų tokiam aiškinimui pagrįsti. Didelio farmakokinetinio kintamumo klausimą reikia atidžiai išnagrinėti, nes tai gali turėti didelės įtakos preparato veiksmingumui ir saugumui.

Apibendrinant visą informaciją, daroma išvada, kad nepateikta duomenų apie farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių ryšį, taip pat nepatvirtinta, kad esant tokiam farmakokinetiniam kintamumui, preparatas yra pakankamai veiksmingas ir saugus, be to, netinkamai parinktas dozavimas. Tolperizono

farmakokinetinio kintamumo skirtingų pacientų organizmuose klinikinė reikšmė ir galimas vaisto CYP2D6 polimorfizmo poveikis nežinomi.

Taigi, CHMP nuomone, rinkodaros teisės turėtojo atsakyme pateikta nepakankamai patikimos informacijos apie preparato Myderison farmakokinetines charakteristikas.

3 klausimas. Rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta pateikti mokslinės literatūros duomenų, kurie pagrįstų siūlomoje preparato charakteristikų santraukoje rekomenduojamą dozavimą.

Dauguma tolperizono klinikinių tyrimų atlikti su 150–450 mg paros doze. Panašus dozių diapazonas rekomenduojamas daugumos šalių preparato informaciniuose dokumentuose. Rinkodaros teisės turėtojas neketino teikti kitokio dozių diapazono ir dozavimo.

Rinkodaros teisės turėtojas teigė, kad nebuvo atlikta jokių specifinių reakcijos į tam tikrą tolperizono dozę ir (arba) tolperizono dozės titravimo tyrimų. Vis dėlto, vienas iš *Stamonova et al* (2005) tyrimų buvo dozės diapazono, dozės titravimo tyrimas.

Nenustatyta dozių ir reakcijų ryšio; siekdamas pagrįsti preparato Myderison dozavimą, kaip pagrindiniu informacijos šaltiniu, rinkodaros teisės turėtojas rėmėsi Mydeton preparato charakteristikų santrauka, DRUGDEX sistema ir kitais konkrečiai nenurodytais produktais.

Rinkodaros teisės turėtojas pabrėžė po gydymo geriamuoju tolperizono preparatu nustatytus pavienių pacientų duomenų, susijusių su plotu po kreive (AUC) ir didžiausia vaisto koncentracijos kraujo plazmoje (*C_{max}*), skirtumus. Be to, gali reikėti pakoreguoti geriamojo preparato dozę pagal kiekvieno paciento klinikinius poreikius, neperžengiant rekomenduojamo dozės diapazono (150–450 mg per dieną) ribų. Rinkodaros teisės turėtojas pasiūlė tris kartus didesnę dozę, nei nurodyta Vokietijoje patvirtintuose naujojo preparato informaciniuose dokumentuose.

CHMP pripažino, kad viešai prieinamuose šaltiniuose minima mažai patikimų dozės nustatymo tyrimų, tačiau nerado pakankamai duomenų, kuriais būtų galima pagrįsti teikiamą rekomendaciją dėl preparato paros dozės.

4 klausimas. Rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta pateikti mokslinės literatūros duomenų apie galimą vaisto sąveiką su kitais vaistais, ypač su tais vaistais, kuriuos metabolizuoja CYP2D6 fermentų sistema.

Rinkodaros teisės turėtojas pripažino, kad neatlikta jokių oficialių ar specifinių tolperizono sąveikos su kitais vaistais tyrimų ir kad keliuose leidiniuose yra vos kelios klinikinių tyrimų ataskaitos.

Tolperizoną metabolizuoja citochromų P450 sistema, visų pirma CYP2D6. Tai reiškia, kad visi vaistai, kurių metabolizmas priklauso nuo šios sistemos aktyvumo, gali sąveikauti su tolperizonu ir atvirkščiai. CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad neatlikta jokių oficialių ar specifinių vaistų sąveikos tyrimų. Rinkodaros teisės turėtojas tik pateikė vaistų, kurie vartojami kartu arba lygiagrečiai su tolperizonu, sąrašą ir pareiškė, kad atliekant klinikinius tyrimus, pranešimų apie nepageidaujamą sąveiką su tolperizonu nebuvo pateikta. Remiantis viešai skelbiamais duomenimis, tolperizoną galima skirti kartu su raminamaisiais, migdomaisiais ir nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais, ir skiriant tokius vaistų derinius nepasireiškia jokia svarbi ar nepageidaujama vaistų sąveika.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad savo atsakyme rinkodaros teisės turėtojas nurodo tolperizono metabolizme dalyvaujančių fermentų *in vitro* tyrimus. Kalbant apie tolperizono metabolines savybes, *in vivo* sąveikos tyrimų negalima pakeisti *in vitro* tyrimų duomenimis, kurie aptariami atsakymo dokumente, ir atsižvelgiant į *in vitro* tyrimų duomenis, neįmanoma padaryti išvadų apie galimą farmakokinetinę arba farmakodinaminę vaisto sąveiką su kitais vaistais.

Atsižvelgdamas į pirmiau minėtus duomenis, CHMP nusprendė, kad nepateikta informacijos, kuria būtų galima pagrįsti pasiūlymą dėl preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyriaus, todėl šiuo klausimu negalima padaryti jokių išvadų.

5 klausimas. Rinkodaros teisės turėtojo buvo paprašyta pateikti duomenis apie šios medžiagos vartojimo visuomenėje kiekybinius aspektus.

Savo atsakyme rinkodaros teisės turėtojas pateikė duomenis apie tolperizono vartojimo mastą kai kuriose Europos šalyse. Duomenų šaltiniai nebuvo patvirtinti, nurodyti ne visi rinkodaros teisės turėtojai ir pateikti su ne įvairiais generiniais preparatais susiję duomenys.

CHMP nusprendė, kad iš pateiktų duomenų neaišku, ar tolperizonas registruotas ir kitose ES šalyse, ar tik rinkodaros teisės turėtojo nurodytose šalyse.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad apie tolperizono vartojimo mastą Europoje pateikti duomenys neišsamūs.

Naudos ir rizikos vertinimas

Pateikdamas atsakymus į CHMP sąrašo klausimus, rinkodaros teisės turėtojas nesiekė vertinimui pateikti viso mokslinių straipsnių teksto. Rinkodaros teisės turėtojas nusprendė pateikti santraukų rinkinį su visa susijusia mokslinių diskusijų medžiaga. Tinkamai neatsakyta nė į vieną CHMP klausimą.

Atsižvelgdamas į rinkodaros teisės turėtojo pateiktus duomenis, CHMP padarė išvadą, kad tolperizono vartojimo klinikinėmis sąlygomis naudos ir rizikos santykis yra neigiamas.

CHMP rūpestį tebekelia klausimai, susiję su tolperizono veiksmingumu (terapine indikacija ir optimalia paros doze), saugumu (vaistų sąveika), kinetinėmis savybėmis ir vartojimo mastu.

CHMP laikosi nuomonės, kad rinkodaros teisės turėtojo atsakymų į pateiktus klausimus nepakanka pripažintam preparato Myderison vartojimui pagrįsti.

REKOMENDACIJOS NESUTEIKTI RINKODAROS TEISĖS PAGRINDAS

CHMP nusprendė, kad pripažintas preparato Myderison medicininis vartojimas pagal Direktyvos 2001/83/EB 10 straipsnio a dalį nebuvo įrodytas.

Kadangi

- pateikti dokumentai apima ne visus tolperizono veiksmingumo ir saugumo vertinimo aspektus, jų visų pirma nepakanka pateiktai preparato terapinei indikacijai ir dozavimui pagrįsti;
- rinkodaros teisės turėtojas nepaaiškino pateiktų farmakokinetinių duomenų, susijusių su kitu preparatu (ne Myderison), reikšmės;
- nepateikta informacijos apie vaisto sąveiką su kitais vaistais;
- rinkodaros teisės turėtojai nepavyko aiškiai įrodyti, kad tolperizonas yra plačiai vartojamas;

CHMP rekomendavo nesuteikti rinkodaros teisės susijusiose valstybėse narėse ir panaikinti Myderison rinkodaros teisę tose šalyse, kuriose ji šiuo metu galioja.