

ANNESS II

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GĦAL RIFJUT

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU ĠENERALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TA' MYDERISON

Tolperisone huwa rilassant tal-muskoli li jaġixxi ċentralment indikat fl-ispastiċità tal-muskoli skeletali. Il-prodott mediċinali oriġinatur huwa Mydeton u ġie żviluppat minn Gedeon Richter, Ltd.

Din il-proċedura għandha x'taqsam ma' applikazzjoni biblijografika ta' pilloli miksijin b'rita ta' tolperisone bl-Ungerija tkun l-Istat Membru ta' Referenza fil-Proċedura ta' Rikonoxximent Reċiproku (MRP). Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., kien qed japplika għal awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Myderison fir-Repubblika Ċeka, fil-Ġermanja, fil-Litwanja, fil-Polonja, fir-Rumanija u fis-Slovakja.

L-Aplikazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ta' Myderison ġiet ipprezentata skont il-bażi legali tal-WEU (użu stabbilit sew).

Riskju Serju Potenzjali għas-Saħħa Pubblika tqajjem mir-Repubblika Ċeka, mil-Litwanja u mis-Slovakkja.

Is-CHMP indirizza lista ta' mistoqsijiet u lista oħra ta' kwistjonijiet pendenti lid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq sabiex jiċċara t-tassib tiegħu fir-rigward ta': l-effikaċja (inkluż indikazzjoni terapewtika u d-doża ottimali ta' kuljum), is-sigurtà (interazzjonijiet tal-mediċini), il-karatteristiċi kinetiċi, u l-firxa tal-użu ta' tolperisone.

Biex jiġġustifika aktar id-dejta pprezentata, il-MAH irrefera għall-SPC tal-prodott oriġinatur awtorizzat (Mydeton). Il-pubblikazzjonijiet ġew raggruppati fi tliet kapitoli differenti skont l-indikazzjonijiet:

- a./ zieda fis-saħħa u fl-ispastiċità tal-muskoli skeletali dovuti għal disturbi newroloġiċi organiċi.
- b./ pressjoni għolja fil-muskoli u spażmi muskolari li jakkompanjaw mard lokomotiv
- c./ riabilitazzjoni wara kirurġija ortopedika u trawmatoloġika.

Mistoqsija 1 – Il-MAH intalab juri l-effikaċja u s-sigurtà fl-indikazzjoni kklejmjata.

Il-MAH issottometta sitt astratti ta' publikazzjonijiet magħżula biex jappoġġja l-indikazzjoni kklejmjata *zieda fis-saħħa u fl-ispastiċità tal-muskoli skeletali dovuti għal disturbi newroloġiċi organiċi*. Minn dawn is-6 studji, wiehed biss (Stamenova et al. 2005) ġie ppubblikat f'gurnal internazzjonali rivedut fost il-pari. Il-prova kienet studju ta' titrazzjoni tad-doża kkontrollat bi placebo, randomizzat, double blind ta' standard għoli. L-artikolu kellu merti xjentifiċi u jidher li jappoġġja l-effikaċja ta' tolperisone fit-tnaqqis tal-ispastiċità tal-muskoli skeletali dovut għal puplesija post-ċerebrali. Madankollu, f'din il-prova, il-maġġoranza tal-pazjenti kienu hađu tolperisone f'doża oġġla milli rrakkomandat fl-SPC tal-prodott oriġinatur. L-istudji l-oħrajn jirreferu biss għal studji osservazzjonali, rapporti minn kongressi jew reviews (ippubblikati bl-Ungeriz) b'valur xjentifiku limitat.

Barra minn hekk, biex tkun appoġġjata aktar l-indikazzjoni kklejmjata, il-MAH issottometta għadd ta' publikazzjonijiet dwar l-oriġinatur. Il-MAH ipprezenta 15-il astratt dwar l-indikazzjoni *“zieda fis-saħħa u fl-ispastiċità tal-muskoli skeletali dovuti għal disturbi newroloġiċi organiċi”*. Minn dawn il-15-il publikazzjoni, wahda biss (Pratzel et al 1996) ġiet ippubblikata f'gurnal internazzjonali rivedut fost il-pari li kellu standard u valur xjentifiku aċċettabbli (double blind, randomizzat, ikkontrollat bi placebo). F'din il-prova, tolperisone f'doża ta' 300 mg kuljum intwera li kien ferm superjuri għal placebo fil-kura ta' spażmi muskolari ta' rifless b'uġiġh, f'pazjenti b'mard tal-kolonna spinali jew tal-ġogi prossimali. Madankollu, ma kien hemm ebda differenza sinifikanti fil-mobilità tal-pazjenti li ġew ikkurati b'tolperisone jew bi placebo.

Minn fost publikazzjonijiet oħrajn, sitta rrapportaw fuq ir-riżultati ta' studji komparattivi iżda miftuhin, u tolperisone ntuża bħala zieda fuq terapija kkombinata kumplessa hafna (mediċinali u fiżika). L-istudji l-

ohrajn fihom riżultati ta' studji ta' osservazzjoni varji, rapporti minn kongressi u stħarriġ (ippubblikati bl-Ungeriz).

It-tielet indikazzjoni ta' Mydeton, *riabilitazzjoni wara kirurgija ortopedika u trawmatologika*, hija appoġġjata biss minn żewġ studji ta' osservazzjoni. Il-valur xjentifiku ta' dawn l-istudji huwa kemmxejn limitat.

Il-profil tas-sigurtà ta' tolperisone ma ġiex analizzat fid-dettall mill-MAH. Xi informazzjoni dwar is-sigurtà tista' tingabar biss mill-pubblikazzjonijiet sottomessi sabiex jappoġġjaw l-użu ta' tolperisone f'indikazzjonijiet magħżula, msemmija fuq. Din id-dejta turi li tolperisone kien tollerat sewwa fl-użu kliniku, u l-effetti sekondarji (dghjufija tal-ġisem ġeneralizzata, gheja u sturdament) osservati f'dawn il-provi kliniċi normalment kienu ħfief għal moderati u ma kinux jeħtieġu t-twaqqif tat-trattament.

Tlettax-il każ ta' effetti sekondarji aktar serji (reazzjonijiet allergiċi/ta' ipersensittività) ġew ippubblikati wkoll fil-litteratura; l-analiżi aktar dettaljata tal-profil tas-sigurtà ta' tolperisone, inkluż dawn ir-reazzjonijiet avversi serji, hija nieqsa mid-dokumentazzjoni sottomessa. Ebda dejta ta' studji epidemjologiċi dwar is-sigurtà ta' tolperisone fl-użu kliniku ma giet ipprovduta.

Abbażi tad-dejta sottomessa, ma jistax jiġi injorat il-fatt li tolperisone jista' jirrappreżenta għażla ta' trattament effettiv u relattivament sikur tal-ispastiċità u tal-ispazmu ta' rifless b'uġiħ minhabba disturbi newrologiċi organiċi jew mard lokomotor li jiġi miegħu iżda l-kwalità dghajfa tal-provi kliniċi u l-preżentazzjonijiet tad-dejta, jagħmluha diffiċli sabiex tingħata rakkomandazzjoni ġenerali dwar l-użu proprju ta' tolperisone fl-indikazzjoni kklejmjata mill-MAH.

Is-CHMP huwa tal-opinjoni li d-dokumentazzjoni sottomessa mill-MAH mhijiex suffiċjenti biex turi l-effikaċja u s-sigurtà ta' tolperisone.

Mistoqsija 2 – Il-MAH kellu jipprovdi informazzjoni biżżejjed dwar il-farmakokinetiċi ta' tolperisone hydrochloride u kellu jikkummenta dwar ir-relevanza tad-dejta biblijografika sottomessa dwar prodott differenti minn Myderison.

Il-MAH ippreżenta rapport ta' studju ġdid, MDTP-T20091B, li kien studju PK sponsorjat minn Meditop imwettaq fuq 48 voluntier b'saħħtu. Dan l-istudju, skont il-MAH, ikkonferma l-parametri PK tal-pubblikazzjonijiet rilevanti. Il-parametri PK tqabblu mal-prodott innovatur, madankollu, ir-riżultati tal-istudju PK ma ġewx inklużi.

Meta wiehed jikkunsidra n-numru ta' formulazzjonijiet ta' tolperisone fis-suq, is-CHMP talab lill-MAH biex jelabora fuq id-differenza fil-bijodisponibbiltà ta' tolperisone bejn il-proċeduri varji tal-manifattura. Il-MAH qal, wara valutazzjoni tad-dejta PK stess, li *ma giet osservata ebda differenza sinifikanti fid-dejta biblijografika rilevanti riveduta dwar prodotti simili li fihom tolperisone*.

Il-MAH stqarr li l-varjabbiltà tal-PK seħħet minhabba polimorfizmu ġenetiku ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina, mingħajr ma jipprovdi d-dejta affidabbli dwar dak ir-raġunar. Il-PK varjabbli ħafna jeħtieġ li jiġi indirizzat b'attenzjoni minhabba li l-effikaċja potenzjali u l-implikazzjonijiet tas-sigurtà huma għoljin.

Fil-qosor, ma hemm ebda dejta dwar ir-relazzjoni PK/PD, ma hemm ebda konferma ta' effikaċja u sigurtà suffiċjenti f'PK tant varjabbli u barra minn hekk, id-dożaġġ ma ntgħazilx b'mod xieraq. Ir-relevanza klinika tal-varjabbiltà bejn individwu u iehor ta' tolperisone PK u l-impatt potenzjali tal-polimorfizmu ta' CYP2D6 tal-medicina mhumiex magħrufin.

Finalment, is-CHMP huwa tal-opinjoni li r-risposta tal-MAH mhijiex suffiċjenti biex ikun hemm informazzjoni affidabbli dwar il-karatteristiċi PK ta' Myderison.

Mistoqsija 3 – Il-MAH intalab jipprovdi dejta mil-litteratura xjentifika li tiġġustifika d-dożaġġ rakkomandat fl-SPC propost.

Il-maġġoranza tal-istudji kliniċi b'tolperisone twettqu f' medda tad-doża ta' 150–450 mg/kuljum. Medda simili hija rakkomandata fil-Fuljett ta' Tagħrif f'haġna mill-pajjiżi. Il-MAH ma kellux l-intenzjoni li jishaq fuq medda u pożoloġija tad-doża differenti.

Il-MAH argumenta li ma sar ebda studju ddisinjat speċifikament doża-rispons/doża-titrazzjoni għal tolperisone. Xorta waħda, wieħed mill-istudji mwettqa minn Stamonova et al (2005) kien studju tal-firxa tad-doża, titrazzjoni tad-doża.

Ma giet stabbilita ebda relazzjoni doża-rispons; il-MAH uża bħala referenza ewlenija, fl-iġġustifikar tal-pożoloġija ta' Myderison, l-SPC ta' Mydeton, DRUGDEX u prodotti oħrajn mhux speċifikati.

Il-MAH emfażizza d-differenzi bejn individwu u iehor fl-AUC u Cmax tal-mediċina li kienu varjabbli wara trattament orali ta' tolperisone. Barra minn hekk, id-doża orali tista' tkun individwalizzata f'hdan il-medda tad-doża rakkomandata 150–450 mg / kuljum skont il-htigijiet kliniċi.

Il-MAH ippropona doża tliet darbiet oġġla minn dik tal-PI Ġermaniża approvata għall-innovatur.

Is-CHMP irrikonoxxa li hemm nuqqas ta' studji ta' tisjib ta' doża affidabbli f'sorsi disponibbli pubblikament iżda ma sabx biżżejjed ġustifikazzjonijiet għall-appoġġ tar-rakkomandazzjoni tad-doża ta' kuljum ikklejmjata.

Mistoqsija 4 – Il-MAH intalab jipprovdi dejta mehuda minn litteratura xjentifika dwar l-interazzjonijiet mediċina-mediċina possibbli b'mod speċjali ma' mediċini metabolizzati minn sistema ta' enzimi CYP2D6.

Il-MAH ammetta li ma sar ebda studju formali jew speċifiku dwar l-interazzjoni tal-mediċina b'tolperisone u rapporti kliniċi limitati biss huma disponibbli minn bosta pubblikazzjonijiet.

Tolperisone huwa metabolizzat mis-sistema ta' cytochrome P450 b'mod partikolari CYP2D6. Dan ifisser li l-mediċini kollha li l-metabolizmu tagħhom jiddependi fuq l-attività ta' din is-sistema jistgħu jinteraġġixxu potenzjalment ma' tolperisone jew viċi-versa. Is-CHMP innota li ma sar ebda studju ta' interazzjoni formali jew speċifiku. Il-MAH ippreżenta biss lista ta' mediċini użati f'kombinazzjoni jew b'mod parallel ma' tolperisone u ddikjara li ebda rapport jew interazzjoni mhux mixtieqa ma' tolperisone ma giet irrapportata mal-provi kliniċi. Skont id-dejta ppubblikata, tolperisone jista' jingħata fl-istess hin ma': sedattivi, ipnotiċi u NSAID-s mingħajr ebda interazzjoni tal-mediċini rilevanti jew mhux mixtieqa.

Is-CHMP innota li fir-risposta tiegħu, il-MAH jirreferi għal studji in-vitro li jiffokaw fuq l-enzimi li huma involuti fil-metabolizmu ta' tolperisone. Rigward il-profil metaboliku ta' tolperisone, id-dejta in vitro li hija diskussa fid-dokument ta' rispons ma tissostitwixxix l-istudji ta' interazzjoni in vivo u ma twassalx għal interazzjonijiet possibbli mediċina-mediċina PK jew PD.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, is-CHMP qies li l-informazzjoni sabiex il-proposta għal sezzjoni 4.5 tal-SPC tkun iġġustifikata kienet nieqsa u għalhekk ma setgħet issir ebda konklużjoni f'dan ir-rigward.

Mistoqsija 5 – Il-MAH intalab jippreżenta l-aspetti kwantitattivi tal-użu tas-sustanza f'hdan il-komunità.

Fir-rispons tiegħu, il-MAH ippreżenta l-firxa tal-użu ta' tolperisone f'xi pajjiżi Ewropej. Is-sorsi ma gewx ivvalidati, mhux il-MAHs kollha u d-dejta relatata ma' prodotti ġeneriċi mhux varji kollha gew inkluzi.

Is-CHMP qies li ma kienx ċar jekk tolperisone ġiex irregistrat ukoll f'pajjiżi tal-UE oħrajn jew fil-pajjiżi msemmijin mill-MAH biss.

Is-CHMP innota li d-dejta pprovduta dwar il-firxa tal-użu ta' tolperisone fl-Ewropa kienet waħda mhux konklussiva.

Valutazzjoni Benefiċċju/Riskju

Fid-dokument ta' twegiba ghal-lista ta' mistoqsijiet tas-CHMP, il-MAH ma fittixx li jipprezenta test shih tal-artikli xjentifiċi li jehtiegu jiġu evalwati. Il-MAH iddeċieda li jissottometti sett ta' astratti bi kwalunkwe diskussjoni xjentifika relatata. Ebda mistoqsija tas-CHMP ma twieġbet b'mod suffiċjenti.

Is-CHMP, abbażi tad-dejta pprezentata mill-MAH, ikkonkluda li l-proporzjon tal-benefiċċju/riskju ta' użu kliniku ta' tolperisone huwa wieħed negattiv.

Is-CHMP żamm it-thassib tiegħu fir-rigward ta': l-effikaċja (indikazzjoni terapewtika u doża ottimali ta' kuljum), is-sigurtà (interazzjonijiet tal-medicina), karatteristiċi kinetiċi, u l-firxa tal-użu ta' tolperisone.

Is-CHMP huwa tal-opinjoni li t-twegibiet tal-MAH għall-mistoqsijiet imqajjma mhumix biżżejjed biex jappoġġjaw l-applikazzjoni tal-WEU ta' Myderison.

RAĠUNIJIET GHAR-RIFJUT

Is-CHMP qies li l-użu “Stabbilit Sew” skont l-Artikolu 10(a) tad-Direttiva 2001/83/KE għal Myderison ma ntweriex.

Billi

- id-dokumentazzjoni ppreżentata mhijiex biżżejjed sabiex tkopri l-aspetti kollha tal-valutazzjoni tal-effikaċja u tas-sigurtà ta’ tolperisone, b’mod partikolari biex tiġġustifika l-indikazzjoni terapewtika u l-pozoloġija kklejmjata.
- il-MAH naqas li jispjega r-relevanza tad-dejta PK sottomessa dwar prodott differenti minn Myderison.
- l-informazzjoni dwar l-interazzjoni medicina-medicina hija nieqsa
- il-MAH ma kienx kapaċi juri b’mod ċar li tolperisone ma ntuzax b’mod estensiv.

Is-CHMP irrakkomanda r-rifjut tal-ghoti tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq fl-Istati Membri Kkonċernati u r-revoka tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq għal Myderison fejn il-prodott huwa attwalment awtorizzat.