

ANEKS II
WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ODMOWY

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU MYDERISON

Tolperyzon jest środkiem rozluźniającym mięśnie, o działaniu ośrodkowym, wskazanym w stanach spastycznych mięśni szkieletowych. Oryginalnym produktem leczniczym jest preparat Mydeton opracowany przez firmę Gedeon Richter, Ltd.

Przedmiotowa procedura wzajemnego uznania, w której referencyjnym państwem członkowskim są Węgry, dotyczy wniosku w oparciu o piśmiennictwo dla tolperyzonu w tabletkach powlekanych. Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, firma Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., wystąpił o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu preparatu Myderison w Czechach, na Litwie, w Niemczech, Polsce, Rumunii i na Słowacji.

Podstawą prawną wniosku o dopuszczenie do obrotu preparatu Myderison jest WEU (ugruntowane zastosowanie medyczne - Well Established Use)

Czechy, Litwa i Słowacja zgłosiły możliwe poważne zagrożenie dla zdrowia publicznego.

W celu wyjaśnienia zastrzeżeń dotyczących: skuteczności (w tym wskazań do stosowania i optymalnej dawki dobowej), bezpieczeństwa (interakcji z innymi lekami), właściwości kinetycznych i rozmiarów stosowania tolperyzonu, CHMP wystosował listę pytań, a następnie listę nierozwiązanych problemów do podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu.

W celu dalszego uzasadnienia przedstawionych danych podmiot odpowiedzialny odniósł się do ChPL dotyczącej zatwierdzonego produktu oryginalnego (Mydeton). Publikacje zostały zgrupowane w trzech rozdziałach, w zależności od wskazań:

- a./ wzmożony tonus i spastyczność mięśni szkieletowych wywołane organicznymi chorobami układu nerwowego;
- b./ nadmierne napięcie mięśni i skurcz mięśni towarzyszące chorobie lokomocyjnej;
- c./ rehabilitacja po operacjach z zakresu ortopedii i traumatologii.

Pytanie 1 - Podmiot odpowiedzialny został poproszony o wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa w proponowanych wskazaniach.

Na poparcie proponowanego wskazania we *wzmożonym tonusie i spastyczności mięśni szkieletowych wywołanych organicznymi chorobami układu nerwowego* podmiot odpowiedzialny przedstawił streszczenia sześciu wybranych publikacji. Z tych sześciu prac tylko jedna (Stamenova i wsp. 2005 r.) została opublikowana w międzynarodowym recenzowanym czasopiśmie. Przedstawiono badanie o wysokim standardzie z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, związane z ustaleniem dawki. Artykuł ma wartość naukową i wydaje się potwierdzać skuteczność tolperyzonu w zmniejszaniu spastyczności mięśni szkieletowych po udarze mózgu. Jednakże w tym badaniu u większości pacjentów tolperyzon był stosowany w dawkach wyższych od zalecanych w ChPL dotyczącej produktu oryginalnego. W innych pracach przedstawiono badania obserwacyjne, raporty z kongresów naukowych lub przeglądy (opublikowane w języku węgierskim) o ograniczonej wartości naukowej.

Na poparcie proponowanego wskazania podmiot odpowiedzialny przedstawił ponadto publikacje dotyczące leku oryginalnego. Podmiot odpowiedzialny przedstawił streszczenia 15 artykułów dotyczących wskazania *"nadmierne napięcie mięśni i skurcz mięśni towarzyszące chorobie lokomocyjnej"*. Z tych 15 prac tylko jedna (Pratzel i wsp. 1996 r.) została opublikowana w międzynarodowym recenzowanym czasopiśmie oraz miała dopuszczalny standard i wartość naukową (badanie z randomizacją i grupą kontrolną placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby).

W opisanym badaniu wykazano istotną wyższość tolperyzonu w dawce 300 mg na dobę w porównaniu z placebo w leczeniu bolesnych odruchowych skurczów mięśni u pacjentów z chorobami kręgosłupa lub stawów bliższych. Jednakże nie wykazano istotnych różnic w zakresie ruchomości pacjentów leczonych tolperyzonem w porównaniu z placebo.

W sześciu z pozostałych publikacji opisano wyniki badań porównawczych, jednakże badania przeprowadzono metodą otwartej próby, a tolperyzon był stosowany jako składnik bardzo złożonej (farmakologicznej i fizykalnej) terapii skojarzonej. Pozostałe dokumenty zawierają wyniki różnych badań obserwacyjnych, raportów z kongresów naukowych i sondaży (opublikowane w języku węgierskim).

Na poparcie trzeciego wskazania do stosowania preparatu Mydeton, *rehabilitacja po operacjach z zakresu ortopedii i traumatologii*, przedstawiono jedynie dwa badania obserwacyjne. Wartość naukowa tych prac jest niewielka.

Podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa tolperyzonu. Pewne informacje dotyczące bezpieczeństwa tolperyzonu można zebrać wyłącznie z wyżej wspomnianych publikacji przedstawionych na poparcie stosowania tolperyzonu w wybranych wskazaniach. Dane te wskazują, że w praktyce klinicznej tolperyzon jest dobrze tolerowany, a działania niepożądane (uogólnione osłabienie, zmęczenie i zawroty głowy), zgłaszane w czasie tych badań klinicznych, miały zazwyczaj nasilenie łagodne lub umiarkowane i nie wiązały się z koniecznością przerwania leczenia.

W literaturze naukowej opisano 13 przypadków poważniejszych działań niepożądanych (reakcje alergiczne/nadwrażliwość) jednak w przedstawionej dokumentacji brak jest szczegółowej analizy profilu bezpieczeństwa tolperyzonu z uwzględnieniem tych właśnie poważnych reakcji niepożądanych. Nie przedstawiono wyników badań epidemiologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania tolperyzonu w praktyce klinicznej.

Na podstawie przedstawionych danych nie można nie uznać, że tolperyzon może stanowić skuteczny i relatywnie bezpieczny sposób leczenia stanów spastycznych i bolesnych odruchowych skurczów mięśni wywołanych organiczną chorobą układu nerwowego czy towarzyszącymi chorobie lokomocyjnej, ale słaba jakość badań klinicznych i prezentacji wyników utrudnia wydanie zaleceń dotyczących właściwego stosowania tolperyzonu we wskazaniach proponowanych przez podmiot odpowiedzialny.

Zdaniem CHMP podmiot odpowiedzialny nie przedstawił dokumentacji wystarczającej na poparcie skuteczności i bezpieczeństwa tolperyzonu.

Pytanie 2 - Podmiot odpowiedzialny miał przedstawić wyczerpujące informacje dotyczące farmakokinetyki chlorowodoru tolperyzonu i odnieść się do znaczenia przedstawionych danych z piśmiennictwa dotyczących produktu innego niż Myderison.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił raport z nowego badania MDTP-T20091B do oceny farmakokinetyki sponsorowanego przez firmę Meditop, do którego włączono 48 zdrowych ochotników. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego wyniki badania zgadzają się z parametrami farmakokinetycznymi z odpowiednich publikacji. Parametry farmakokinetyczne porównano z produktem innowacyjnym, jednak nie przedstawiono wyników badania farmakokinetycznego.

Biorąc pod uwagę liczbę preparatów tolperyzonu obecnych w obrocie CHMP zwrócił się do podmiotu odpowiedzialny o opracowanie dotyczące różnic w biodostępności tolperyzonu w zależności od różnych procesów wytwarzania. Po ocenie własnych danych farmakokinetycznych podmiot odpowiedzialny stwierdził, że *nie odnotowano istotnej różnicy w odniesieniu do odpowiednich danych z ocenionego piśmiennictwa, dotyczących podobnych produktów zawierających tolperyzon*.

Według podmiotu odpowiedzialnego zmienność farmakokinetyki jest wynikiem polimorfizmu genetycznego enzymów metabolizujących lek, jednak nie przedstawiono godnych zaufania danych na

poparcie tego uzasadnienia. Nie można pominąć wysokiej zmienności farmakokinetyki, ponieważ w dużym stopniu ma ona związek z potencjalną skutecznością i bezpieczeństwem.

Podsumowując: nie przedstawiono danych dotyczących profilu PK/PD, nie potwierdzono dostatecznej skuteczności ani bezpieczeństwa przy tak zmiennej farmakokinetyce oraz nie ustalono we właściwy sposób dawkowania. Kliniczne znaczenie międzyosobniczej zmienności farmakokinetyki tolperyzonu i potencjalny wpływ polimorfizmu CYP2D6 na lek są nieznane.

Podsumowując, zdaniem CHMP podmiot odpowiedzialny nie udzielił dostatecznej odpowiedzi, która stanowiłaby wiarygodną informację dotyczącą właściwości farmakokinetycznych preparatu Myderison.

Pytanie 3 - Podmiot odpowiedzialny został poproszony o dostarczenie danych z piśmiennictwa na uzasadnienie dawkowania zalecanego w proponowanej ChPL.

W większości przeprowadzonych badań klinicznych tolperyzon był stosowany w dawkach 150-450 mg/dobę. Podobny zakres dawki jest zalecany w informacji o produkcie w większości krajów. Podmiot odpowiedzialny nie zamierzał proponować innego zakresu dawek i dawkowania. Podmiot odpowiedzialny przekonywał, że nie przeprowadzono specjalnie zaprojektowanego badania dotyczącego oceny odpowiedzi w zależności od dawki/ustalenia dawki dla tolperyzonu. Jednak jedno badanie przeprowadzone przez: Stamonova i wsp. (2005 r.), było badaniem dotyczącym ustalenia zakresu dawki i doboru dawki.

Nie ustalono związku pomiędzy odpowiedzią a dawką leku. W uzasadnieniu dawkowania preparatu Myderison podmiot odpowiedzialny odwołał się głównie do ChPL dotyczących preparatów Mydeton, DRUGDEX i innych niewyszczególnionych produktów.

Podmiot odpowiedzialny zwrócił uwagę na międzyosobnicze różnice w AUC i C_{max} leku, których zmienność obserwowano po doustnym stosowaniu tolperyzonu. Ponadto, w zależności od potrzeb klinicznych, może wystąpić potrzeba indywidualnego dobrania dawki doustnej w zalecanym zakresie 150-450 mg/dobę.

Podmiot odpowiedzialny zaproponował trzykrotnie wyższą dawkę niż w zatwierdzonej w Niemczech informacji o produkcie leku innowacyjnego.

CHMP przyznał, że w powszechnie dostępnych źródłach brak jest godnych zaufania badań dotyczących ustalenia dawki, ale nie znalazł dostatecznego uzasadnienia, aby poprzeć proponowane zalecenia dotyczące dawki dobowej.

Pytanie 4 - Podmiot odpowiedzialny został poproszony o przedstawienie danych z piśmiennictwa dotyczących możliwych interakcji z innymi lekami, zwłaszcza z lekami metabolizowanymi przez układ enzymatyczny CYP2D6.

Podmiot odpowiedzialny przyznał, że nie przeprowadzono formalnych ani specyficznych dla tolperyzonu badań interakcji z innymi lekami, a w różnych publikacjach dostępne są jedynie ograniczone raporty kliniczne.

Tolperyzon jest metabolizowany w układzie cytochromu P450, dokładnie CYP2D6. Oznacza to, że wszystkie leki, których metabolizm zależy od aktywności tego układu mogą potencjalnie wchodzić w interakcje z tolperyzonem i odwrotnie. CHMP zauważył, że nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji. Podmiot odpowiedzialny przedstawił jedynie wykaz leków stosowanych w skojarzeniu lub jednocześnie z tolperyzonem i stwierdził, że w badaniach klinicznych nie zgłaszano niepożądanych interakcji z tolperyzonem. Zgodnie z opublikowanymi danymi tolperyzon może być stosowany jednocześnie z lekami uspokajającymi, nasennymi i NLPZ bez znaczących czy niepożądanych interakcji.

CHMP zauważył, że w swojej odpowiedzi podmiot odpowiedzialny odnosi się do badań in vitro dotyczących enzymów biorących udział w metabolizmie tolperyzonu. W odniesieniu do profilu metabolicznego tolperyzonu dane in vitro omówione w dokumencie odpowiedzi nie zastępują badań

interakcji in vivo i nie przesądzają o możliwych farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych interakcjach z innymi lekami.

W obliczu powyższego CHMP uznał, że nie uzyskano informacji umożliwiających uzasadnienie proponowanej treści punktu 4.5 ChPL, a zatem nie można było wyciągnąć wniosków w tej kwestii.

Pytanie 5 - Podmiot odpowiedzialny został poproszony o przedstawienie aspektów ilościowych dotyczących stosowania substancji w społeczeństwie.

W odpowiedzi podmiot odpowiedzialny przedstawił zakres stosowania tolperyzonu w Europie. Źródła nie zostały sprawdzone, nie uwzględniono wszystkich podmiotów odpowiedzialnych ani danych związanych z nieróżniącymi się produktami generycznymi.

CHMP uznał, że nie jest jasne, czy tolperyzon jest także zarejestrowany w innych państwach UE czy tylko w państwach wymienionych przez podmiot odpowiedzialny.

CHMP zauważył, że przedstawione dane dotyczące rozmiarów stosowania tolperyzonu w Europie są nieprzekonujące.

Ocena korzyści do ryzyka

W dokumencie odpowiedzi na listę pytań CHMP podmiot odpowiedzialny nie przedstawił pełnej treści artykułów naukowych do oceny. Podmiot odpowiedzialny zdecydował się na przedstawienie streszczeń wraz z towarzyszącą dyskusją naukową. Na żadne z pytań CHMP nie uzyskał wystarczającej odpowiedzi. Na podstawie danych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka tolperyzonu stosowanego w warunkach klinicznych jest niekorzystny.

CHMP utrzymał swoje zastrzeżenia dotyczące: skuteczności (wskazania terapeutyczne i optymalna dawka dobową), bezpieczeństwa (interakcje z innymi lekami), właściwości kinetycznych i zakresu stosowania tolperyzonu.

W opinii CHMP przedstawione przez podmiot odpowiedzialny odpowiedzi na postawione pytania są niewystarczające do poparcia wniosku WEU dotyczącego preparatu Myderison.

PODSTAWY DO ODMOWY

CHMP uznał, że nie wykazano "ugruntowanego zastosowania medycznego" dla leku Myderison zgodnie z art. 10 lit. a dyrektywy 2001/83/WE.

Zważywszy, że:

- nie przedstawiono wystarczającej dokumentacji obejmującej wszystkie aspekty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa tolperyzonu, zwłaszcza uzasadnienia proponowanych wskazań do stosowania i dawkowania;
- podmiot odpowiedzialny nie wyjaśnił związku przedstawionych danych farmakokinetycznych dotyczących produktu innego niż preparat Myderison;
- nie przedstawiono informacji dotyczących interakcji z innymi lekami;
- podmiot odpowiedzialny nie był w stanie jednoznacznie wykazać, że tolperyzon jest powszechnie stosowany.

CHMP zalecił odmowę przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Myderison w zainteresowanych państwach członkowskich i unieważnienie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ww. preparatu w krajach, w których produkt jest już zatwierdzony.