

ANEXA II

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE ALE REFUZULUI

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU MYDERISON

Tolperison este un miorelaxant cu acțiune la nivel central indicat în spasticitatea mușchilor scheletici. Produsul medicamentos original este Mydeton și a fost dezvoltat de Gedeon Richter, Ltd.

Această procedură vizează o cerere bibliografică cu privire la tolperison comprimate filmate, având Ungaria ca stat membru de referință în cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă (PRR). Titularul autorizației de introducere pe piață, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., a solicitat eliberarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru Myderison în Republica Cehă, Germania, Lituania, Polonia, România și Slovacia.

Cererea de autorizare de introducere pe piață pentru Myderison fusese înaintată pe temeiul juridic WEU („well established use”, utilizare bine stabilită).

Un potențial risc grav pentru sănătatea publică a fost exprimat de Republica Cehă, Lituania și Slovacia. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) a adresat o listă de întrebări și o listă suplimentară de probleme nerezolvate titularului autorizației de introducere pe piață pentru a-și clarifica motivele de îngrijorare referitoare la: eficacitate (incluzând indicația terapeutică și doza zilnică optimă), siguranță (interacțiuni cu alte medicamente), proprietăți cinetice și gradul de utilizare a tolperisonului.

Pentru a justifica în continuare datele prezentate, titularul autorizației de introducere pe piață a consultat RCP-ul produsului original autorizat (Mydeton). Publicațiile au fost grupate în trei capitole în funcție de indicații:

- a./ nivel crescut al tonusului și spasticității mușchilor scheletici din cauza tulburărilor neurologice organice.
- b./ hipertensiune musculară și spasm muscular care însoțesc afecțiunile locomotorii
- c./ reabilitarea în urma intervențiilor chirurgicale ortopedice și traumatologice.

Întrebarea 1 – Titularul autorizației de introducere pe piață a fost invitat să demonstreze eficacitatea și siguranța în cazul indicației solicitate.

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat șase rezumate din publicații selectate pentru a susține indicația solicitată „*nivel crescut al tonusului și spasticității mușchilor scheletici din cauza tulburărilor neurologice organice*”. Dintre aceste 6 lucrări, doar una (Stamenova et al. 2005) a fost publicată într-un jurnal internațional de evaluare comparativă. Studiul a fost un studiu controlat prin placebo, randomizat, dublu-orb, de titrare a dozei, cu standard ridicat. Articolul are merit științific și pare să confirme eficacitatea tolperisonului în reducerea spasticității mușchilor scheletici apărute în urma atacului vascular cerebral. Totuși, în acest studiu majoritatea pacienților luaseră tolperison în doze mai mari decât cele recomandate în RCP-ul produsului original. Celelalte lucrări se referă doar la studii observaționale, rapoarte de la congrese sau evaluări (publicate în limba maghiară) cu valoare științifică limitată.

În plus, pentru a justifica într-o măsură mai mare indicația solicitată, titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat un număr de publicații referitoare la produsul original. Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat 15 rezumate referitoare la indicația „*hipertensiune musculară și spasm muscular care însoțesc afecțiunile locomotorii*”. Dintre aceste 15 publicații, doar una (Pratzel et al 1996) a fost publicată într-un jurnal internațional de evaluare comparativă cu o valoare standard și științifică acceptabilă (dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo).

În acest studiu, tolperison într-o doză de 300 mg pe zi s-a dovedit a fi semnificativ superior față de placebo în tratamentul spasmului muscular reflex dureros, la pacienți cu afecțiuni ale coloanei vertebrale

sau articulațiilor proximale. Cu toate acestea, nu au existat diferențe semnificative de mobilitate între pacienții tratați cu tolperison și cei tratați cu placebo.

Dintre celelalte publicații, șase au raportat rezultatele unor studii comparative, dar cu medicație cunoscută, iar tolperison a fost utilizat ca adjuvant la o terapie combinată (medicamentoasă și fizică) foarte complexă. Celelalte lucrări conțin rezultate ale unor studii observaționale diverse, rapoarte de la congrese și anchete (publicate în limba maghiară).

Cea de-a treia indicație a Mydeton, *„reabilitarea în urma intervențiilor chirurgicale ortopedice și traumatologice”*, este susținută doar de două studii observaționale. Valoarea științifică a acestor lucrări este oarecum limitată.

Profilul de siguranță al tolperisonului nu a fost analizat în detaliu de titularul autorizației de introducere pe piață. Unele informații privind siguranța tolperisonului pot fi colectate doar din publicațiile prezentate pentru a justifica utilizarea tolperisonului în indicațiile selectate menționate mai sus. Aceste date arată că tolperison a fost bine tolerat în utilizarea clinică, iar reacțiile adverse (slăbiciune generalizată a corpului, oboseală și amețală) observate în aceste studii clinice au fost, de obicei, ușoare sau moderate și nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Treisprezece cazuri de reacții adverse mai grave (reacții alergice/hipersensibilitate) au fost, de asemenea, publicate în literatura de specialitate; analiza detaliată a profilului de siguranță al tolperisonului, incluzând aceste reacții adverse grave, lipsește din documentația prezentată. Nu au fost furnizate date din studii epidemiologie privind profilul de siguranță al tolperisonului în utilizarea clinică.

Pe baza datelor prezentate, nu se poate ignora faptul că tolperison ar putea reprezenta o opțiune de tratament eficace și relativ sigură pentru spasticitate și spasmul reflex dureros cauzate de tulburări neurologice organice sau care însoțesc afecțiunile locomotorii, dar calitatea inferioară a studiilor clinice și a prezentărilor de date face dificilă emiterea unei recomandări generale privind utilizarea adecvată a tolperisonului în indicația solicitată de titularul autorizației de introducere pe piață.

CHMP consideră că documentația prezentată de titularul autorizației de introducere pe piață nu este suficientă pentru a demonstra eficacitatea și siguranța tolperisonului.

Întrebarea 2 – Titularul autorizației de introducere pe piață trebuia să furnizeze suficiente informații cu privire la farmacocinetica clorhidratului de tolperison și să emită observații pe marginea relevanței datelor bibliografice prezentate care vizează un produs diferit de Myderison.

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat un nou raport de studiu, MDTP-T20091B, care făcea referire la un studiu de farmacocinetică (PK) sponsorizat de Meditop și derulat la 48 de voluntari sănătoși. Potrivit titularului autorizației de introducere pe piață, acest studiu a confirmat parametrii PK din publicațiile relevante. Parametrii PK au fost comparați cu cei ai produsului inovator, cu toate acestea, nu fuseseră incluse rezultatele studiului PK.

Având în vedere numărul de formule de tolperison existente pe piață, CHMP a cerut titularului autorizației de introducere pe piață să descrie detaliat diferența de biodisponibilitate a tolperisonului între diferitele proceduri de fabricare. În urma evaluării propriilor date PK, titularul autorizației de introducere pe piață a afirmat că *nu s-au observat diferențe semnificative în datele bibliografice relevante evaluate cu privire la produse similare conținând tolperison*.

Titularul autorizației de introducere pe piață a susținut că variabilitatea PK se produce din cauza polimorfismului genetic al enzimelor care metabolizează medicamentele, fără a furniza date sigure privind acest raționament. Farmacocinetica extrem de variabilă trebuie abordată cu atenție întrucât potențialele implicații pentru eficacitate și siguranță sunt ridicate.

Pe scurt, nu există date privind relația PK/PD, nicio confirmare a eficacității și siguranței suficiente la o astfel de farmacocinetică variabilă, iar dozajul nu a fost selectat în mod corect. Relevanța clinică a variabilității inter-individuale a farmacocineticii tolperisonului și potențialul impact al polimorfismului CYP2D6 al medicamentului nu sunt cunoscute.

În concluzie, CHMP este de părere că răspunsul titularului autorizației de introducere pe piață nu este suficient pentru a dispune de informații sigure privind caracteristicile PK ale Myderison.

Întrebarea 3 – Titularul autorizației de introducere pe piață a fost invitat să prezinte date din literatura științifică de specialitate care să justifice dozajul recomandat în RCP-ul propus.

Majoritatea studiilor clinice cu tolperison au fost efectuate într-un interval de doză de 150–450 mg/zi. Un interval similar este recomandat în cadrul informațiilor despre produs în majoritatea țărilor. Titularul autorizației de introducere pe piață nu a intenționat să susțină un interval de dozare și o posologie diferite. Titularul autorizației de introducere pe piață a argumentat că nu a fost efectuat niciun studiu de titrare a dozei/evaluare a răspunsului în funcție de doză special conceput pentru tolperison. Totuși, unul din studiile efectuate de Stamonova et al (2005) a fost un studiu de titrare a dozei cu interval de doză.

Nu a fost stabilit niciun raport doză-răspuns; titularul autorizației de introducere pe piață a utilizat ca referință principală, în justificarea posologiei Myderison, RCP-ul pentru Mydeton, DRUGDEX și alte produse nespecificate.

Titularul autorizației de introducere pe piață a subliniat diferențele inter-individuale în materie de ASC și C_{max} ale medicamentului, care erau variabile în urma tratamentului oral cu tolperison. De asemenea, ar putea fi necesar ca doza orală să fie individualizată în limitele intervalului de doză recomandat de 150-450 mg / zi în funcție de nevoile clinice.

Titularul autorizației de introducere pe piață a propus o doză de 3 ori mai mare decât cea din informațiile despre produs germane aprobate pentru produsul inovator.

CHMP a recunoscut că există o lipsă a unor studii fiabile de stabilire a dozei în sursele disponibile public, dar nu a găsit suficiente justificări pentru a susține recomandarea de doză zilnică solicitată.

Întrebarea 4 – Titularul autorizației de introducere pe piață a fost invitat să prezinte date preluate din literatura științifică de specialitate privind eventualele interacțiuni cu alte medicamente, în special cu medicamente metabolizate de sistemul enzimatic CYP2D6.

Titularul autorizației de introducere pe piață a recunoscut că nu au fost derulate studii formale sau specifice privind interacțiunile cu alte medicamente ale tolperisonului și că sunt disponibile doar rapoarte clinice limitate din mai multe publicații.

Tolperison este metabolizat de sistemul citocromului P450, în special CYP2D6. Aceasta înseamnă că toate medicamentele a căror metabolizare depinde de activitatea acestui sistem interacționează potențial cu tolperison sau invers. CHMP a remarcat că nu au fost derulate studii formale sau specifice privind interacțiunile cu alte medicamente. Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat doar o listă a medicamentelor utilizate în combinație sau în paralel cu tolperison și a afirmat că nu s-au raportat cazuri de interacțiuni nedorite cu tolperison în cadrul studiilor clinice. În conformitate cu datele publicate, tolperison poate fi administrat concomitent cu sedative, hipnotice și medicamente AINS fără interacțiuni relevante sau nedorite cu medicamentele.

CHMP a remarcat că, în răspunsul său, titularul autorizației de introducere pe piață se referă la studii *in vitro* cu axare pe enzimele implicate în metabolizarea tolperisonului. În ceea ce privește profilul metabolic al tolperisonului, datele *in vitro* care sunt discutate în documentul de răspuns nu înlocuiesc studiile privind interacțiunile *in vivo* și nu permit extragerea de concluzii privind posibilele interacțiuni PK sau PD cu alte medicamente.

Având în vedere cele de mai sus, CHMP a considerat că lipsesc informații care să justifice propunerea pentru secțiunea 4.5 din RCP și că, prin urmare, nu s-ar putea trage concluzii în acest sens.

Întrebarea 5 – Titularul autorizației de introducere pe piață a fost invitat să prezinte aspectele cantitative ale utilizării substanței în cadrul comunității.

Titularul autorizației de introducere pe piață a prezentat în răspunsul său gradul de utilizare a tolperisonului în unele țări europene. Sursele nu au fost validate și nu s-au inclus toți titularii autorizației de introducere pe piață și date despre produse generice non-diverse.

CHMP a considerat că nu este clar dacă tolperison a fost, de asemenea, înregistrat în alte țări UE sau doar în țările menționate de titularul autorizației de introducere pe piață.

CHMP a remarcat că datele prezentate cu privire la gradul de utilizare a tolperisonului în Europa nu sunt concludente.

Evaluarea riscuri/beneficii

În documentul de răspuns la lista de întrebări a CHMP, titularul autorizației de introducere pe piață nu a urmărit prezentarea textului integral al articolelor științifice destinate evaluării. Titularul autorizației de introducere pe piață a decis să prezinte un set de rezumate cu orice dezbateri științifice aferentă. Niciuna din întrebările CHMP nu a primit răspunsuri suficiente.

Pe baza datelor prezentate de DAPP, CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu al utilizării clinice a tolperisonului este negativ.

CHMP și-a menținut motivele de îngrijorare referitoare la: eficacitate (indicația terapeutică și doza zilnică optimă), siguranță (interacțiuni cu alte medicamente), proprietăți cinetice și gradul de utilizare a tolperisonului.

CHMP este de părere că răspunsurile titularului autorizației de introducere pe piață la întrebările exprimate nu sunt suficiente pentru a justifica cererea WEU pentru Myderison.

MOTIVELE REFUZULUI

CHMP a considerat că utilizarea „bine stabilită” în temeiul articolului 10 alineatul (a) din Directiva 2001/83/CE pentru Myderison nu a fost demonstrată.

Întrucât

- documentația prezentată nu este suficientă pentru a acoperi toate aspectele evaluării de eficacitate și siguranță a tolperisonului, în special pentru a justifica posologia și indicația terapeutică solicitată.
- titularul autorizației de introducere pe piață nu a explicat relevanța datelor PK prezentate referitoare la un produs diferit de Myderison.
- lipseau informațiile privind interacțiunile cu alte medicamente
- titularul autorizației de introducere pe piață nu a reușit să demonstreze în mod clar că tolperison a fost utilizat pe scară largă.

CHMP a recomandat refuzarea acordării autorizației de introducere pe piață în statele membre în cauză și revocarea autorizației de introducere pe piață pentru Myderison acolo unde produsul este autorizat în prezent.