

PRÍLOHA II
VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKU MYDERISON

Tolperison je centrálné pôsobiace svalové relaxancium indikované pri spasticite kostrového svalstva. Pôvodný liek je liek Mydeton a vyvinula ho spoločnosť Gedeon Richter, Ltd.

Tento postup sa týka bibliografickej žiadosti pre filmom obalené tablety s tolperisonom a v postupe vzájomného uznávania je referenčným členským štátom Maďarsko. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Meditop Pharmaceutical Co. Ltd., požiadal o povolenie na uvedenie lieku Myderison na trh v Českej republike, Nemecku, Litve, Poľsku, Rumunsku a na Slovensku.

Žiadosť o povolenie na uvedenie lieku Myderison na trh bola predložená na právnom podklade osvedčeného používania.

Česká republika, Litva a Slovensko mali výhrady v súvislosti s potenciálnym závažným rizikom pre verejné zdravie.

Výbor CHMP zaslal držiteľovi povolenia na uvedenie na trh zoznam otázok a ďalší zoznam nevyriešených otázok na objasnenie výhrad týkajúcich sa účinnosti (vrátane terapeutickej indikácie a optimálnej dennej dávky), bezpečnosti (liekové interakcie), kinetických vlastností a rozsahu použitia tolperisonu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa v rámci ďalšieho odôvodnenia predložených údajov odvolal na súhrn charakteristických vlastností lieku pre schválený pôvodný liek (Mydeton). Publikácie boli zoskupené do troch kapitol podľa indikácií:

- a) zvýšený tonus a spasticita kostrového svalstva v dôsledku organických neurologických porúch;
- b) svalová hypertenzia a svalové kŕče sprevádzajúce pohybové ochorenia;
- c) rehabilitácia po ortopedickej a traumatologickej operácii.

1. otázka – Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol vyzvaný, aby preukázal účinnosť a bezpečnosť pre nárokovánú indikáciu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu nárokovanej indikácie *zvýšený tonus a spasticita kostrového svalstva v dôsledku organických neurologických porúch* šesť abstraktov vybraných publikácií. Z týchto šiestich článkov bol publikovaný len jeden (Stamenova a kol. 2005) v medzinárodnom vedeckom recenzovanom časopise. Táto štúdia bola kontrolovaná placebom, randomizovaná, dvojito zaslepená, vysokoštandardná a skúmala titráciu dávky. Článok má vedeckú hodnotu a zdá sa, že podporuje účinnosť tolperisonu pri zmiernení spasticity kostrového svalstva v dôsledku postcerebrálnej mŕtvice. V tejto štúdii však väčšina pacientov užívala tolperison vo vyššej dávke, ako sa odporúča v súhrne charakteristických vlastností lieku pre pôvodný liek. Ďalšie články sa odvolávajú len na výskumné štúdie, na správy z kongresov alebo na prehľady (publikované v maďarčine) a majú obmedzenú vedeckú hodnotu.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež niekoľko publikácií o pôvodnom lieku na ďalšiu podporu nárokovanej indikácie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil 15 abstraktov o indikácii *svalová hypertenzia a svalové kŕče sprevádzajúce pohybové ochorenia*. Z týchto 15 publikácií bola publikovaná len jedna (Pratzel a kol. 1996) v medzinárodnom vedeckom recenzovanom časopise, ktorá mala prijateľnú štandardnú a vedeckú hodnotu (dvojito zaslepená, randomizovaná štúdia, kontrolovaná placebom).

V tejto štúdii sa preukázalo, že tolperison podávaný denne v dávke 300 mg je pri liečbe bolestivých reflexných svalových kŕčov v prípade pacientov s ochoreniami chrbtice alebo okolitých kĺbov významne účinnejší ako placebo. V morbidite pacientov liečených tolperisonom alebo placebom však nebol významný rozdiel.

Z ďalších publikácií sa šesť týkalo výsledkov komparatívnych, ale otvorených štúdií a tolperison sa používal ako prídavok k veľmi komplexnej (liekovej a fyzikálnej) kombinovanej liečbe. Ďalšie články obsahujú výsledky rôznych výskumných štúdií, správy z kongresov a prehľady (publikované v maďarčine).

Tretiu indikáciu lieku Mydeton, ktorou je *rehabilitácia po ortopedickej a traumatologickej operácii*, podporujú len dve výskumné štúdie. Vedecká hodnota týchto článkov je pomerne obmedzená.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh podrobne neanalyzoval profil bezpečnosti tolperisonu. Niektoré informácie o bezpečnosti tolperisonu sa dajú získať len z publikácií, ktoré boli predložené na podporu použitia tolperisonu v uvedených vybraných indikáciách. Z týchto údajov vyplýva, že tolperison je dobre tolerovaný v klinickom použití a vedľajšie účinky (celková slabosť tela, únava a závraty) pozorované v týchto klinických štúdiách boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a nevyžadovali ukončenie liečby.

V literatúre sa tiež publikovalo trinásť prípadov závažnejších vedľajších účinkov (alergické reakcie alebo reakcie z precitlivenosti); podrobná analýza profilu bezpečnosti tolperisonu vrátane týchto závažných nežiaducich účinkov v predloženej dokumentácii chýba. Neboli predložené žiadne údaje z epidemiologických štúdií o bezpečnosti tolperisonu v klinickom použití.

Na základe predložených údajov sa nemôže ignorovať skutočnosť, že tolperison by mohol predstavovať účinnú a relatívne bezpečnú možnosť liečby spasticity a bolestivých reflexných kŕčov v dôsledku organických neurologických porúch alebo sprevádzajúcich pohybové ochorenia, ale v dôsledku slabej kvality týchto klinických štúdií a prezentácií údajov je ťažké poskytnúť celkové odporúčanie o náležitom použití tolperisonu v indikácii, na ktorú si nárokuje držiteľ povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP zastáva názor, že dokumentácia, ktorú predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, dostatočne nepreukazuje účinnosť a bezpečnosť tolperisonu.

2. otázka – Držiteľ povolenia na uvedenie na trh mal predložiť dostatočné informácie o farmakokinetike tolperison hydrochloridu a komentár k významu predložených bibliografických údajov týkajúcich sa iného lieku ako je Myderison.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil správu o novej štúdii MDTP-T20091B, čo bola farmakokinetická štúdia sponzorovaná spoločnosťou Meditop, a zahŕňala 48 zdravých dobrovoľníkov. Táto štúdia podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh potvrdila farmakokinetické parametre z príslušných publikácií. Farmakokinetické parametre sa porovnávali s novým liekom, ale výsledky farmakokinetickej štúdie neboli uvedené.

Výbor CHMP v súvislosti s počtom tolperisonových zmesí, ktoré sú na trhu, požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby podrobnejšie vysvetlil rozdiel v biologickej dostupnosti tolperisonu medzi rôznymi výrobnými postupmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh uviedol, že po preskúmaní vlastných farmakokinetických údajov *sa nezistil žiadny významný rozdiel v príslušných bibliografických údajoch skúmaných v súvislosti s podobnými liekmi obsahujúcimi tolperison*.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyhlásil, že farmakokinetická variabilita sa vyskytuje v dôsledku genetického polymorfizmu enzýmov metabolizujúcich liek, ale nepredložil spoľahlivé údaje pre toto zdôvodnenie. Veľmi variabilná farmakokinetika vyžaduje dôkladné vysvetlenie, pretože potenciálne dôsledky pre účinnosť a bezpečnosť sú veľké.

Nie sú teda dostupné žiadne údaje o farmakokinetickom/farmakodynamickom vzťahu, žiadne potvrdenie dostatočnej účinnosti a bezpečnosti pri takejto farmakokinetickej variabilite a dávkovanie tiež nebolo náležite zvolené. Klinický význam farmakokinetickej variability tolperisonu medzi jedincami a potenciálny vplyv CYP2D6 polymorfizmu lieku nie sú známe.

Výbor CHMP sa teda domnieva, že odpoveď držiteľa povolenia na uvedenie na trh nepredstavuje dostatočnú a spoľahlivú informáciu o farmakokinetických charakteristikách lieku Myderison.

3. otázka - Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby predložil údaje z vedeckej literatúry odôvodňujúce dávkovanie odporúčané v navrhnutom súhrne charakteristických vlastností lieku.

Väčšina klinických štúdií skúmajúcich tolperison sa uskutočnila v rozsahu dávkovania 150 – 450 mg/deň. Podobný rozsah sa odporúča v informácii o produkte vo väčšine krajín. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh nemal v úmysle nárokovat' si odlišný rozsah dávkovania a dávkovanie.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh argumentoval, že v prípade tolperisonu sa neuskutočnila žiadna konkrétne navrhnutá štúdia skúmajúca reakciu v závislosti od dávky alebo titráciu v závislosti od dávky. V jednej zo štúdií, ktorú uskutočnila Stamonova a kol. (2005), sa však skúmal rozsah dávkovania a titrácia dávky.

Vzťah reakcie v závislosti od dávky nebol stanovený; držiteľ povolenia na uvedenie na trh použil ako hlavný odkaz pri odôvodnení dávkovania lieku Myderison súhrn charakteristických vlastností lieku Mydeton, DRUGDEX a ďalších nešpecifikovaných produktov.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zdôraznil rozdiely v AUC a Cmax lieku medzi jedincami, ktoré boli po perorálnej tolperisonovej liečbe premenlivé. Perorálna dávka sa možno bude musieť individualizovať v odporúčanom rozsahu dávkovania 150 – 450 mg/deň podľa klinických potrieb.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol trojnásobne vyššiu dávku, ako sa uvádza v schválenej informácii o produkte pre tento nový liek v Nemecku.

Výbor CHMP uznal, že vo verejne dostupných zdrojoch chýbajú spoľahlivé štúdie skúmajúce dávkovanie, nenašiel však dostatočné odôvodnenia na podporu odporúčania pre nárokovanú dennú dávku.

4. otázka - Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby predložil údaje z vedeckej literatúry o možných liekových interakciách, a to najmä s liekmi metabolizovanými enzymatickým systémom CYP2D6.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pripustil, že sa neuskutočnili žiadne formálne ani špecifické štúdie skúmajúce liekové interakcie s tolperisonom a dostupné sú len obmedzené klinické správy z niekoľkých publikácií.

Tolperison je metabolizovaný cytochrómovým systémom P450, najmä prostredníctvom CYP2D6. To znamená, že všetky lieky, ktorých metabolizmus závisí od aktivity tohto systému, môžu potenciálne interagovať s tolperisonom alebo naopak. Výbor CHMP poznamenal, že sa neuskutočnili žiadne formálne ani špecifické štúdie skúmajúce liekové interakcie. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predstavil len zoznam liekov, ktoré sa používajú v kombinácii alebo paralelne s tolperisonom a uviedol, že v klinických štúdiách neboli hlásené nežiaduce interakcie s tolperisonom. Podľa publikovaných údajov sa tolperison môže podávať spolu so sedatívami, s hypnotikami a s nesteroidnými protizápalovými liekmi bez relevantných alebo nežiaducich liekových interakcií.

Výbor CHMP poznamenal, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa vo svojej odpovedi odvoláva na štúdie in vitro zameriavajúce sa na enzýmy, ktoré sa podieľajú na metabolizme tolperisonu. Pokiaľ ide o metabolický profil tolperisonu, údaje in vitro, o ktorých sa diskutuje v dokumente obsahujúcom odpovede, nenahrádzajú interakčné štúdie in vivo a neumožňujú vyvodiť záver o možných farmakokinetických či farmakodynamických liekových interakciách.

Výbor CHMP so zreteľom na uvedené skutočnosti usúdil, že chýbajú informácie na odôvodnenie návrhu pre časť 4.5 v súhrne charakteristických vlastností lieku, a preto sa v tomto ohľade nemôžu vyvodiť žiadne závery.

5. otázka - Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bol požiadaný, aby predložil kvalitatívne hľadiská týkajúce sa použitia tejto látky v komunite.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vo svojej odpovedi prezentoval rozsah používania tolperisonu v niektorých európskych krajinách. Tieto zdroje neboli potvrdené a neboli uvedení všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh ani údaje týkajúce sa nemnohých generických liekov. Výbor CHMP usúdil, že nie je jasné, či bol tolperison registrovaný aj v iných krajinách EÚ alebo len v krajinách, ktoré uviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh. Výbor CHMP poznamenal, že predložené údaje o rozsahu použitia tolperisonu v Európe nie sú presvedčivé.

Hodnotenie pomeru prínosu a rizika

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh v dokumente obsahujúcom odpovede na zoznam otázok výboru CHMP nepredložil na posúdenie úplné znenie vedeckých článkov. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh sa rozhodol predložiť súbor abstraktov so všetkými súvisiacimi vedeckými diskusiami. Žiadna z otázok výboru CHMP nebola dostatočne zodpovedaná.

Výbor CHMP na základe údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika klinického použitia tolperisonu je negatívny.

Výbor CHMP mal naďalej výhrady týkajúce sa účinnosti (terapeutická indikácia a optimálna denná dávka), bezpečnosti (liekové interakcie), kinetických vlastností a rozsahu použitia tolperisonu.

Výbor CHMP zastáva názor, že odpovede držiteľa povolenia na uvedenie na trh na položené otázky nie sú dostatočné na podporu žiadosti na základe osvedčeného použitia pre liek Myderison.

ODÔVODNENIE ZAMIETNUTIA

Výbor CHMP usúdil, že „osvedčené“ používanie v súlade s článkom 10 písm. a) smernice 2001/83/ES sa v prípade lieku Myderison nepreukázalo.

Keďže

- predložená dokumentácia dostatočne nezahŕňa každé hľadisko hodnotenia účinnosti a bezpečnosti tolperisonu, najmä pri odôvodnení nárokovanej terapeutickej indikácie a dávkovania.
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh nedokázal vysvetliť relevantnosť predložených farmakokinetických údajov týkajúcich sa iného lieku ako je liek Myderison.
- informácia o liekovej interakcii chýba.
- držiteľ povolenia na uvedenie na trh nebol schopný jasne preukázať, že tolperison sa bežne používa,

Výbor CHMP odporučil v príslušných členských štátoch zamietnuť vydanie povolenia na uvedenie na trh a dočasne zrušiť povolenia na uvedenie na trh pre Myderison tam, kde je tento liek v súčasnosti schválený.