

DODATEK II

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA ZAVRNITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA MYDERISON

Tolperizon je centralno delujoč mišični relaksant, indiciran pri spastičnosti skeletnih mišic. Originatorsko zdravilo je Mydeton, ki ga je razvilo podjetje Gedeon Richter, Ltd.

Ta postopek zadeva bibliografsko uporabo filmsko obloženih tablet tolperizona z Madžarsko kot referenčno državo članico v postopku z medsebojnim priznavanjem (MRP). Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Meditop Pharmaceutical Co. Ltd. je podal vlogo za dovoljenje za promet z zdravilom Myderison v Češki republiki, Nemčiji, Litvi, na Poljskem, v Romuniji in na Slovaškem.

Vloga za pridobitev dovoljenja je bila vložena na pravni podlagi dobro uveljavljene uporabe. Češka republika, Litva in Slovaška so vložile ugovor zaradi možnega resnega tveganja za javno zdravje. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom naslovil seznam vprašanj in dodatni seznam nerešenih vprašanj, da bi slednji pojasnil zaskrbljenost glede: učinkovitosti (vključno s terapevtsko indikacijo in optimalnim dnevnim odmerkom), varnosti (medsebojno delovanje), kinetičnih lastnosti in obsega uporabe tolperizona.

Da bi dodatno upravičil predložene podatke, se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom skliceval na povzetek glavnih značilnosti zdravila odobrenega originatorskega zdravila (Mydeton). Objave so bile glede na indikacije združene v tri poglavja:

- a./ povečan ton in spastičnost skeletnih mišic zaradi organskih nevroloških obolenj,
- b./ mišična hipertenzija in mišični spazmi, ki spremljajo bolezni lokomotorne sistema,
- c./ rehabilitacija po ortopedski in travmatološki operaciji.

Vprašanje 1 – Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj dokaže učinkovitost in varnost v navedeni indikaciji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil šest povzetkov izbranih objav, da bi podprl navedeno indikacijo *povečan ton in spastičnost skeletnih mišic zaradi organskih nevroloških obolenj*. Izmed teh šestih dokumentov je bil samo eden (Stamenova in dr. 2005) objavljen v mednarodni strokovno pregledani reviji. Preskušanje je bila opravljeno s študijo, ki je bila kontrolirana s placebom, randomizirana in dvojno slepa študija visokega standarda za titracijo odmerka. Članek ima znanstveno vrednost in zdi se, da podpira učinkovitost tolperizona pri zmanjševanju spastičnosti skeletnih mišic po možganski kapi. Vendar pa je v tem preskušanju večina bolnikov jemala tolperizon v večjem odmerku, kot je bilo priporočeno v povzetku glavnih značilnosti originatorskega zdravila. Drugi dokumenti se sklicujejo na opazovalne študije, poročila s kongresov ali preglede (objavljene v madžarščini), ki imajo omejeno znanstveno vrednost.

Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, da bi dodatno podprl navedeno indikacijo, predložil številne objave o originatorskem zdravilu. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil 15 povzetkov o indikaciji *„mišična hipertenzija in mišični spazmi, ki spremljajo bolezni lokomotorne sistema“*. Izmed teh 15 objav je bila samo ena (Pratzel in dr. 1996) objavljena v strokovno medsebojno pregledani reviji, ki je imela sprejemljiv standard in znanstveno vrednost (dvojno slepa, randomizirana, nadzorovana s placebom).

V tem preskušanju se je tolperizon v odmerku 300 mg dnevno izkazal za znatno boljšega od placeba pri zdravljenju bolečega refleksnega mišičnega spazma, pri bolnikih z obolenji hrbtenice ali proksimalnih sklepov. Vendar pa ni bilo bistvene razlike v mobilnosti bolnikov, zdravljenih s tolperizonom ali placebom.

Izmed drugih objav jih je šest poročalo o rezultatih primerjalnih, toda odprtih študij, tolperizon pa se je uporabljal kot dodatek k zelo kompleksni (z zdravili in fizični) kombinirani terapiji. Drugi dokumenti

vsebujejo rezultate različnih opazovalnih študij, poročila s kongresov in raziskave (objavljene v madžarskem jeziku).

Tretja indikacija zdravila Mydeton, *rehabilitacija po ortopedski in travmatološki operaciji*, je podprta samo z dvema opazovalnima študijama. Znanstvena vrednost teh dokumentov je precej omejena.

Varnostnega profila tolperizona imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni podrobno analiziral. Nekaj informacij o varnosti tolperizona je mogoče zbrati samo iz objav, predloženih za utemeljitev uporabe tolperizona v izbranih indikacijah, navedenih zgoraj. Ti podatki kažejo, da so bolniki pri klinični uporabi tolperizon dobro prenašali, neželeni učinki (splošna telesna šibkost, utrujenost in vrtoglavica), opaženi v teh kliničnih preskušanjih, pa so bili običajno blagi ali zmerni in zaradi njih ni bilo potrebno prekiniti zdravljenja.

V literaturi je bilo objavljeno tudi trinajst primerov resnejših neželenih učinkov (alergijske/preobčutljivostne reakcije); v predloženi dokumentaciji manjka podrobna analiza varnostnega profila tolperizona, vključno s temi resnimi neželenimi reakcijami. Predloženi niso bili nobeni podatki o epidemioloških študijah o varnosti tolperizona v klinični uporabi.

Na podlagi predloženih podatkov ni mogoče prezreti, da bi lahko tolperizon morda predstavljal učinkovito in sorazmerno varno možnost zdravljenja spastičnosti in bolečih refleksnih spazmov zaradi organskih nevroloških obolenj ali spremljevalnih bolezni lokomotornega sistema, vendar pa je zaradi slabe kakovosti kliničnih preskušanj in predstavitve podatkov težko dati splošno priporočilo za primerno uporabo tolperizona pri indikaciji, ki jo je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) meni, da dokumentacija, ki jo je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ne zadostuje, da bi dokazala učinkovitost in varnost tolperizona.

Vprašanje 2 – Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je moral predložiti zadostne informacije o farmakokinetiki tolperizon hidroklorida in pojasniti pomembnost predloženih bibliografskih podatkov, ki zadevajo proizvod, drugačen od zdravila Myderison.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil novo poročilo o študiji MDTP-T20091B, ki je bila farmakokinetična študija na 48 zdravih prostovoljcih, ki jo je sponzoriralo podjetje Meditop. Ta študija je po navedbah imetnika dovoljenja za promet z zdravilom potrdila farmakokinetične parametre zadevnih objav. Farmakokinetične parametre se je primerjalo z inovatorskim zdravilom, vendar rezultati farmakokinetične študije niso bili vključeni.

Glede na število formulacij tolperizona na trgu je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini imetnika dovoljenja za promet z zdravilom pozval, naj podrobno razdela razliko v biorazpoložljivosti tolperizona med različnimi proizvodnimi postopki. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je po presoji svojih farmakokinetičnih podatkov navedel, da *v ustreznih pregledanih bibliografskih podatkih, ki zadevajo podobna zdravila, ki vsebujejo tolperizon, ni bilo znatnejših razlik.*

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel tudi, da je do farmakokinetične variabilnosti prišlo zaradi genetskega polimorfizma encimov, ki presnavljajo zdravilo, ne da bi predložil zanesljive podatke o tem argumentiranju. Visoko variabilno farmakokinetiko je treba natančno preučiti, saj so morebitne posledice za učinkovitost in varnost velike.

Če povzamemo, ni podatkov o razmerju med farmakokinetiko in farmakodinamiko, nobene potrditve zadostne učinkovitosti in varnosti pri tako variabilni farmakokinetiki, prav tako pa ni bilo pravilno izbrano odmerjanje. Klinična pomembnost intraindividualne variabilnosti farmakokinetike tolperizona in morebitni vpliv polimorfizma CYP2D6 zdravila nista znana.

Če zaključimo, Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da odgovor imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ne zadostuje, da bi zagotovil zanesljive informacije o farmakokinetičnih značilnostih zdravila Myderison.

Vprašanje 3 – Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj predloži podatke iz znanstvene literature, ki upravičujejo odmerjanje, kot je predlagano v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Večina kliničnih študij s tolperizonom je bila izvedena z razponom odmerka 150–450 mg/dan. Podoben razpon odmerka je priporočen v informacijah o zdravilu v večini držav. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni nameraval zahtevati drugačnega razpona odmerka in odmerjanja.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zatrjeval, da za tolperizon ni bila izvedena nobena specifično oblikovana študija odziva na odmerek/titracije odmerka. Vendar pa je bila ena izmed študij, ki so jo izvedli Stamenova in dr. (2005), študija o razponu odmerka titraciji odmerka.

Razmerje med odmerkom in odzivom ni bilo ugotovljeno; imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je kot glavno referenco za utemeljitev odmerjanja zdravila Myderison uporabil povzetek glavnih značilnosti zdravila Mydeton, DRUGDEX in druga neopredeljena zdravila.

Imetnik dovoljenja je poudaril medsebojne razlike v vrednostih AUC in C_{max} zdravila, ki so bile variabilne po peroralnem zdravljenju s tolperizonom. Poleg tega bi bilo morda treba individualizirati peroralni odmerek znotraj priporočenega odmerka 150–450 mg/dan v skladu s kliničnimi potrebami.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal trikrat višje odmerke kot v odobrenih nemških informacijah o inovatorskem zdravilu.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotavlja, da v javno dostopnih virih primanjkujejo zanesljive študije o ugotavljanju odmerka, vendar ni našel dovolj utemeljitev za podporo navedenega priporočila dnevnega odmerka.

Vprašanje 4 – Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj predloži podatke iz znanstvene literature o morebitnem medsebojnem delovanju z drugimi zdravili, predvsem z zdravili, ki jih presnavlja encimski sistem CYP2D6.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je navedel, da niso bile izvedene nobene formalne ali specifične študije medsebojnega delovanja s tolperizonom in da so na voljo samo omejena klinična poročila iz več objav.

Tolperizon presnavlja sistem citokroma P450, predvsem CYP2D6. To pomeni, da lahko vsa zdravila, katerih presnavljanje je odvisno od dejavnosti tega sistema, medsebojno delujejo s tolperizonom in obratno. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotavlja, da niso bile izvedene formalne ali specifične študije medsebojnega delovanja zdravil. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predložil samo seznam zdravil, ki jih uporabljajo v kombinaciji ali vzporedno s tolperizonom, in navedel, da se v kliničnih preskušanjih ni poročalo o neželenem medsebojnem delovanju s tolperizonom. Glede na objavljene podatke je tolperizon mogoče sočasno dajati s: sedativi, hipnotiki, nesteroidnimi protivnetnimi zdravili brez pomembnega ali neželenega medsebojnega delovanja.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotavlja, da se imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v svojem odgovoru sklicuje na študije *in vitro*, osredotočene na encime, ki so udeleženi pri presnavljanju tolperizona. Glede presnovnega profila tolperizona podatki *in vitro*, ki so obravnavani v dokumentu z odgovorom, ne nadomeščajo študij medsebojnega delovanja *in vitro* in ne omogočajo zaključkov o morebitni farmakokinetiki ali farmakodinamiki medsebojnega delovanja z drugimi zdravili.

Glede na navedeno Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da niso bile predložene informacije, ki bi upravičile predlog za poglavje 4.5 povzetka glavnih značilnosti zdravila in zato ni bilo mogoče sprejeti zaključkov.

Vprašanje 5 – Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je bil pozvan, naj predloži količinske vidike uporabe učinkovine v Skupnosti.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je v svojem odgovoru predstavil obseg uporabe tolperizona v nekaterih evropskih državah. Viri niso bili potrjeni, poleg tega niso bili vključeni vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom in podatki v zvezi z neraznolikimi generičnimi zdravili.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da ni bilo jasno, ali je bil tolperizon registriran tudi v drugih državah EU ali samo v državah, ki jih je navedel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotavlja, da predloženi podatki o obsegu uporabe tolperizona v Evropi niso imeli dokazne moči.

Ocena koristi/tveganja

V dokumentu z odgovorom na seznam vprašanj, ki jih je zastavil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, si imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni prizadeval predstaviti celega besedila znanstvenih člankov, da se jih oceni. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se je odločil predložiti vrsto povzetkov z morebitno povezano znanstveno razpravo. Na nobeno vprašanje, ki ga je zastavil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini, ni ustrezno odgovoril.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je na podlagi podatkov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi klinične uporabe tolperizona negativno.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je še vedno zaskrbljen zaradi: učinkovitosti (vključno s terapevtsko indikacijo in optimalnim dnevnim odmerkom), varnosti (medsebojno delovanje), kinetičnih lastnosti in obsega uporabe tolperizona.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da odgovori imetnika dovoljenja za promet z zdravilom ne zadostujejo, da bi podprli uporabo zdravila Myderison na podlagi dobro uveljavljene uporabe.

PODLAGA ZA ZAVRNITEV DOVOLJENJA ZA PROMET

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da „dobro uveljavljena“ uporaba v skladu s členom 10(a) Direktive 2001/83/ES za zdravilo Myderison ni bila dokazana.

Ob upoštevanju, da

- predložena dokumentacija ne zadostuje, da bi zajela vse vidike presoje učinkovitosti in varnosti tolperizona, še zlasti ne, da bi upravičila navedeno terapevtsko indikacijo in odmerjanje,
- imetnik dovoljenja za promet z zdravilom ni pojasnil pomembnosti predloženih farmakokinetičnih podatkov, ki zadevajo zdravilo, drugačen od zdravila Myderison,
- so manjkale informacije o medsebojnem delovanju z drugimi zdravili,
- imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ni uspelo jasno dokazati, da je uporaba tolperizona razširjena,

je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priporočil zavrnitev odobritve dovoljenja za promet v zadevnih državah članicah in razveljavitev dovoljenja za promet za zdravilom Myderison tam, kjer je zdravilo trenutno odobreno.