

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL AVSLAG

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV MYDERISON

Tolperison är ett centralt verkande muskelavslappnande medel indicerat för spasticitet i skelettmusklerna. Originalläkemedlet är Mydeton som utvecklats av Gedeon Richter, Ltd.

Detta förfarande rör en bibliografisk ansökan för filmdragerade tabletter av tolperison med Ungern som referensmedlemsstat i förfarandet för ömsesidigt erkännande. Innehavaren av godkännandet för försäljning, Meditop Pharmaceutical Co. Ltd, har ansökt om godkännande för försäljning av Myderison i Tjeckien, Tyskland, Litauen, Polen, Rumänien och Slovakien.

Den rättsliga grunden för ansökan om godkännande för försäljning av Myderison baseras på väletablerad medicinsk användning.

Tjeckien, Litauen och Slovakien har gjort en invändning på grund av en potentiell allvarlig folkhälsorisk. CHMP överlämnade en förteckning med frågor och en förteckning med kvarstående problem till innehavaren av godkännandet av försäljning för att klargöra sina betänkligheter om effekt (bland annat terapeutiska indikationer och den optimala dygnsdosen), säkerhet (interaktioner med andra läkemedel), farmakokinetiska egenskaper samt omfattningen av användningen av tolperison.

För att ytterligare bestyrka de inlämnade uppgifterna hänvisade innehavaren av godkännandet för försäljning till produktresumén för det godkända originalläkemedlet (Mydeton). De publicerade uppgifterna grupperades i tre avsnitt enligt indikationerna:

- a) ökad tonus och spasticitet i skelettmusklerna på grund av organisk neurologisk sjukdom
- b) muskulär hypertonus och muskelkramp som följd av sjukdomar i rörelseapparaten
- c) rehabilitering efter ortopedisk kirurgi och traumakirurgi.

Fråga 1 – Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades påvisa effekten och säkerheten för den sökta indikationen.

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll sex referat av utvalda publicerade data som stöd för den sökta indikationen *ökad tonus och spasticitet i skelettmusklerna på grund av organisk neurologisk sjukdom*. Av dessa sex artiklar var endast en (Stamenova et al 2005) publicerad i en internationell vetenskapligt granskad tidskrift. Studien var en placebokontrollerad, randomiserad, dubbelblind dositreringsstudie av hög kvalitet. Artikeln har vetenskapligt värde och verkar ge stöd för tolperisons effekt att minska spasticitet i skelettmusklerna till följd av cerebral stroke. I denna studie hade emellertid flertalet av patienterna tagit tolperison i högre doser än den rekommenderade dosen i produktresumén för originalläkemedlet. De andra artiklarna hänvisar endast till observationsstudier, konferensrapporter eller granskningar (publicerade i Ungern) av begränsat vetenskapligt värde.

För att ytterligare styrka den sökta indikationen lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning dessutom in ett antal publicerade artiklar om originalläkemedlet. Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll 15 referat om indikationen *”muskulär hypertonus och muskelkramp som följd av sjukdomar i rörelseapparaten”*. Av dessa 15 publicerade artiklar var endast en (Pratzel et al 1996) publicerad i en internationell vetenskapligt granskad tidskrift av acceptabel standard och av vetenskapligt värde (dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad).

I denna studie visade sig tolperison i doser om 300 mg vara signifikant bättre än placebo för behandling av smärtsam reflektorisk muskelkramp hos patienter med sjukdomar i ryggraden eller de proximala lederna. Ingen signifikant skillnad kunde emellertid påvisas i rörlighet mellan patienter som behandlades med tolperison eller placebo.

Av de andra publicerade artiklarna innehöll sex stycken redogörelser för resultaten från jämförande, men öppna studier, där tolperison användes som tillägg till en mycket komplicerad (medicinsk och fysisk) kombinationsbehandling. Övriga artiklar innehöll resultat från olika observationsstudier, konferensrapporter och undersökningar (publicerade på ungerska).

Den tredje indikationen för Mydeton, *rehabilitering efter ortopedisk kirurgi och traumakirurgi*, har endast stöd i två observationsstudier. Det vetenskapliga värdet av dessa artiklar är tämligen begränsat.

Innehavaren av godkännandet för försäljning har inte tillhandahållit någon detaljerad analys av säkerhetsprofilen för tolperison. Vissa uppgifter om säkerheten hos tolperison finns endast i de publicerade artiklar som lämnats för att stödja användningen av tolperison för vissa indikationer, vilka nämns ovan. Dessa data visar att tolperison tolererades väl vid klinisk användning och de observerade biverkningarna (allmän fysisk svaghet, trötthet och yrsel) i dessa kliniska studier var i regel lindriga eller måttliga och krävde inte att behandlingen avbröts.

Tretton fall av allvarigare biverkningar (allergiska reaktioner/överkänslighetsreaktioner) förekommer också i den vetenskapliga litteraturen. En detaljerad analys av säkerhetsprofilen för tolperison som omfattar dessa allvarliga biverkningar saknas i den inlämnade dokumentationen. Inga uppgifter har tillhandahållits om epidemiologiska studier av säkerheten hos tolperison i klinisk användning. Mot bakgrund av de tillhandahållna uppgifterna kan det inte uteslutas att tolperison kan vara ett effektivt och relativt säkert behandlingsalternativ för spasticitet och smärtsam reflektorisk kramp orsakade av organisk neurologisk sjukdom eller till följd av sjukdomar i rörelseapparaten. Eftersom de kliniska studierna och presentationen av uppgifterna emellertid var av dålig kvalitet är det svårt att ge en allmän rekommendation om lämplig användning av tolperison för de av innehavaren av godkännandet för försäljning sökta indikationerna.

CHMP anser att den dokumentation som inlämnats av innehavaren av godkännandet för försäljning är otillräcklig för att visa effekten och säkerheten hos tolperison.

Fråga 2 – Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades tillhandahålla tillräcklig information om farmakokinetiken för tolperisonhydroklorid och kommentera relevansen av tillhandahållna publicerade data om en annan produkt än Myderison.

Innehavaren av godkännandet för försäljning lämnade in en ny studierapport, MDTP-T20091B, som var en farmakokinetisk studie sponsrad av Meditop och genomförd på 48 friska frivilliga försökspersoner. Enligt innehavaren av godkännandet för försäljning bekräftade denna studie de farmakokinetiska parametrarna i de relevanta publicerade artiklarna. De farmakokinetiska parametrarna har jämförts med originalläkemedlet, men resultaten av den farmakokinetiska studien finns inte inkluderade. Med hänsyn till det antal läkemedel med tolperison som finns till försäljning bad CHMP innehavaren av godkännande för försäljning att uttala sig närmare om hur biotillgängligheten för tolperison skiljer sig åt mellan de olika tillverkningsmetoderna. Innehavaren av godkännandet för försäljning konstaterade, efter utvärdering av sina egna farmakokinetiska data, att *inga signifikanta skillnader kunde observeras vid granskningen av relevanta publicerade data om liknande produkter som innehöll tolperison*.

Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdade att de farmakokinetiska variationerna inträffade på grund av genetisk polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer, men tillhandahöll inga tillförlitliga data om detta resonemang. Den i hög grad varierande farmakokinetiken måste noga granskas eftersom det kan få stora följder på effekten och säkerheten.

Sammanfattningsvis saknas uppgifter om förhållandet mellan farmakokinetiken/farmakodynamiken, någon tillräcklig effekt och säkerhet har inte kunnat bekräftas eftersom farmakokinetiken är så varierande

och inte heller har någon lämplig dosering fastställts. Den kliniska betydelsen av individuella variationer avseende farmakokinetiken för tolperison och eventuell effekt av CYP2D6-polymorfism är inte känd.

CHMP anser sammanfattningsvis att svaret från innehavaren av godkännandet för försäljning inte är tillräckligt för att ge tillförlitlig information om de farmakokinetiska egenskaperna för Myderison.

Fråga 3 – Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades tillhandahålla data från den vetenskapliga litteraturen som motiverar den rekommenderade doseringen i den föreslagna produktresumén.

Flertalet av de kliniska studierna om tolperison har genomförts med ett dosintervall om 150–450 mg/dag. Ett liknande intervall rekommenderas i produktinformationen i de flesta länder. Innehavaren av godkännandet för försäljning hade inte för avsikt att förorda andra dosintervall eller annan dosering. Innehavaren av godkännandet för försäljning hävdade att det inte fanns någon studie av tolperison med en studiedesign som var särskilt inriktad på dosrespons/dostitrering. Likväl handlade en av studierna som genomförts av Stamonova et al (2005) om dosintervall och dostitrering.

Något dos-responssamband har inte fastställts. I sin motivering till doseringen av Myderison återopade innehavaren av godkännandet för försäljning produktresumén för Mydeton, DRUGDEX och andra ej närmare angivna produkter som huvudsaklig referens.

Innehavaren av godkännandet för försäljning pekade på de individuella skillnaderna i värdena för AUC och $C_{\max}$ vilka varierade efter oral behandling med tolperison. Det kan dessutom finnas behov av individuellt anpassade orala doser inom det rekommenderade dosintervallet om 150–450 mg/dag beroende på de kliniska behoven.

Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog en trefaldig ökning av den dos som anges i den godkända tyska produktinformationen för originalläkemedlet.

CHMP medgav att det saknas tillförlitliga dosfinnande studier i tillgängliga vetenskapliga källor men ansåg inte att motiveringen var tillräcklig för att ge stöd för den sökta rekommenderade dygnsdosen.

Fråga 4 – Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades tillhandahålla data från den vetenskapliga litteraturen om eventuella läkemedelsinteraktioner och då i synnerhet läkemedel som metaboliseras av enzymsystemet CYP2D6.

Innehavaren av godkännandet för försäljning medgav att inga formella eller särskilda interaktionsstudier har utförts för tolperison och att det endast finns begränsade kliniska rapporter i den vetenskapliga litteraturen.

Tolperison metaboliseras av cytokrom P450-systemet, i synnerhet av CYP2D6. Det innebär att alla läkemedel som metaboliseras av detta system eventuellt kan interagera med tolperison och vice versa.

CHMP noterade att inga formella eller särskilda interaktionsstudier har utförts. Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll en förteckning med läkemedel som används i kombination eller parallellt med tolperison och hävdade att de kliniska studierna inte innehöll några uppgifter om önskad interaktion med tolperison. Enligt den vetenskapliga litteraturen kan tolperison administreras samtidigt med lugnande medel, sömnmedel och antiinflammatoriska medel (NSAID) utan relevanta eller oönskade läkemedelsinteraktioner.

CHMP noterade att innehavaren av godkännandet för försäljning i sitt svar hänvisar till in vitro-studier med fokus på de enzymer som är involverade i metabolismen av tolperison. När det gäller den metabola profilen av tolperison utgör de in vitro-data som diskuteras i svarsdokumentet ingen ersättning för interaktionsstudier in vivo och medger inte någon slutgiltig bedömning av eventuella farmakokinetiska eller farmakodynamiska läkemedelsinteraktioner.

Med hänsyn till ovanstående ansåg CHMP att det saknas uppgifter som styrker förslaget till avsnitt 4.5 i produktresumén och att inga slutsatser därför kan dras angående detta.

Fråga 5 – Innehavaren av godkännandet för försäljning anmodades tillhandahålla kvantitativa fakta över ämnets användning inom EU.

Innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahöll i sitt svar omfattningen av användningen av tolperison i vissa europeiska länder. Källorna var inte validerade, alla innehavare av godkännande för försäljning var inte inkluderade och inte heller ingick data för generiska produkter.

CHMP ansåg att det inte tydligt framgick om tolperison även hade registrerats i andra EU-länder eller endast i de länder som omnämndes av innehavaren av godkännandet för försäljning.

CHMP noterade att de tillhandahållna uppgifterna om omfattningen av användningen av tolperison i Europa var ofullständiga.

Utvärdering av nytta/risk

I sitt dokument med svar på CHMP:s frågor uppfyllde innehavaren av godkännandet av försäljning inte kraven på att tillhandahålla fullständiga vetenskapliga artiklar som kunde utvärderas. Innehavaren av godkännandet för försäljning beslöt sig för att lämna in ett antal referat med eventuella åtföljande vetenskapliga diskussioner. Inga av CHMP:s frågor besvarades på ett tillfredsställande sätt.

Mot bakgrund av de tillhandahållna uppgifterna slog CHMP fast att nytta/riskförhållandet för klinisk användning av tolperison är negativt.

CHMP:s betänkligheter kvarstår för följande frågor: effekt (bland annat terapeutiska indikationer och den optimala dygnsdosen), säkerhet (interaktioner med andra läkemedel), farmakokinetiska egenskaper samt omfattningen av användningen av tolperison.

CHMP anser att svaren från innehavaren av godkännandet för försäljning på de ställda frågorna är otillräckliga för att styrka ansökan om Myderison baserat på väletablerad medicinsk användning.

SKÄL TILL AVSLAG

CHMP ansåg att ”väletablerad medicinsk användning” i enlighet med artikel 10 a i direktiv 2001//83/EG för Myderison inte har styrkts.

CHMP rekommenderar att Myderison inte godkänns för försäljning i de berörda medlemsstaterna och att godkännandet för försäljning återkallas där läkemedlet för närvarande är godkänt, av följande skäl:

- Den tillhandahållna dokumentationen är inte tillräcklig för att täcka alla aspekter av utvärderingen av effekt och säkerhet för tolperison, i synnerhet för att motivera den sökta terapeutiska indikationen och doseringen.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning lyckades inte förklara relevansen av tillhandahållna farmakokinetiska data om ett annat läkemedel än Myderison.
- Det saknades uppgifter om interaktioner med andra läkemedel.
- Innehavaren av godkännandet för försäljning har inte tydligt kunnat påvisa omfattande användning av tolperison.