

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de

la modification des termes des autorisations de mise sur le marché (*formulations orales*)

et

du retrait des autorisations de mise sur le marché (*formulations parentérales*)

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des produits contenant de la tolpérisone (voir Annexe I)

La tolpérisone est un relaxant musculaire à action centrale, synthétisé pour la première fois en 1956 et utilisé en pratique clinique depuis les années 1960. Le mécanisme d'action précis n'est pas totalement connu. Elle présente une forte affinité pour le tissu nerveux, les concentrations les plus élevées étant atteintes dans les tissus du tronc cérébral, de la moelle épinière et des nerfs périphériques. La structure chimique de la tolpérisone est similaire à celle de la lidocaïne et, à l'instar de celle-ci, la tolpérisone possède des effets stabilisateurs sur la membrane. La tolpérisone réduit de manière dose-dépendante l'afflux de sodium à travers la membrane nerveuse isolée, diminuant ainsi l'amplitude et la fréquence des potentiels d'action. De plus, des effets inhibiteurs sur les canaux calciques voltage-dépendants ont été démontrés, ce qui suggère que la tolpérisone pourrait également réduire la libération de transmetteur en plus de son effet stabilisateur de membrane. La tolpérisone exerce son action à 3 niveaux:

- au niveau périphérique – elle stabilise la membrane des neurones et diminue par conséquent l'amplitude et la fréquence des potentiels d'action. Elle est capable d'inhiber l'état pathologique de l'impulsion périphérique induite par la douleur, susceptible de déclencher divers réflexes moteurs et végétatifs, qui entraîneraient une augmentation du tonus musculaire;
- au niveau central spinal – la tolpérisone ramène l'augmentation de l'activité réflexe mono- et polysynaptique de manière dose-dépendante au niveau physiologique. Cet effet est bien démontré dans plusieurs modèles animaux;
- au niveau central réticulaire – un déséquilibre entre le contrôle supraspinal facilitant et inhibiteur peut également entraîner une augmentation de l'activité réflexe et du tonus musculaire. La tolpérisone réduit la facilitation réticulo-spinale dans le tronc cérébral et il a été démontré qu'elle est efficace pour soulager l'hypertonie gamma expérimentale d'origine réticulaire.

Des produits contenant de la tolpérisone sont actuellement approuvés dans l'UE dans les pays suivants: Bulgarie, Chypre, République tchèque, Allemagne, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Roumanie et République slovaque.

Les indications ci-dessous ont été approuvées dans au moins un État membre (la formulation particulière de l'indication peut varier d'un produit à un autre):

- traitement aigu et chronique de l'augmentation pathologique du tonus des muscles squelettiques, associée aux troubles neurologiques organiques;
- traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs (par exemple spondylose, spondylarthrose, syndromes cervical et lombaire, arthrose des grandes articulations);
- rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique;
- traitement des maladies vasculaires oblitérantes, ainsi que des syndromes dus à un défaut d'innervation vasculaire (par exemple acrocyanose, dysbasie angioneurotique intermittente);
- maladie de Little (diplégie spastique infantile) et autres encéphalopathies accompagnées de dystonie.

Le 15 juillet 2011, l'Allemagne a formé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. L'Allemagne considérait que les nombreux rapports de réactions d'hypersensibilité reçus pendant la phase post-autorisation indiquent un problème de sécurité, que la preuve limitée de l'efficacité ne

compense pas. Par conséquent, le CHMP a été invité à rendre un avis sur la question de savoir si les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la tolpérisone et les noms associés doivent être maintenues, modifiées, suspendues ou retirées.

Efficacité clinique

Traitement de l'augmentation pathologique du tonus des muscles squelettiques, associée aux troubles neurologiques organiques

Cette indication est principalement étayée par l'étude de Stamenova (2005), dont la qualité est acceptable. Dans cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et multicentrique, l'efficacité de la tolpérisone a été démontrée dans le traitement symptomatique de patients présentant une spasticité consécutive à un accident vasculaire cérébral (AVC).

L'échelle d'Ashworth utilisée dans cette étude est un outil validé, généralement accepté, pour l'évaluation clinique du degré de spasticité. L'amélioration moyenne du score d'Ashworth obtenue dans l'étude de Stamenova était de 32 % dans la population ITT (en intention de traiter) globale et de 42 % dans le sous-groupe de patients ayant reçu 300 à 450 mg/jour). Van Denburg et al. (2008) ont trouvé une variation de 33 % sur l'échelle d'Ashworth, à mettre en corrélation avec une variation de 1 point du score d'évaluation globale réalisée par le médecin chez les patients présentant une spasticité post-AVC, indiquant une importance clinique. L'amélioration sur l'échelle d'Ashworth s'accompagnait d'une différence statistiquement significative de l'évaluation globale de l'efficacité effectuée par l'investigateur, en faveur de la tolpérisone. D'autres paramètres fonctionnels secondaires (à savoir l'index de Barthel modifié (permettant d'évaluer les activités de la vie quotidienne), la capacité de réaliser des activités habituelles et l'endurance lors d'un test de marche) étaient invariablement en faveur de la tolpérisone par rapport au placebo. La distance maximale parcourue en moyenne en 2 minutes de marche lors de la visite finale était d'environ 70 mètres dans le groupe tolpérisone et de 40 mètres dans le groupe placebo.

Dans l'étude de Stamenova, la titration de la dose chez les patients a permis d'atteindre 900 mg par jour, de sorte que seulement un sous-groupe (35 %) des patients du groupe tolpérisone a été traité par des doses se situant dans l'intervalle actuellement approuvé dans le RCP (150 à 450 mg). Cependant, les résultats d'efficacité dans le sous-groupe traité par une dose quotidienne de tolpérisone allant jusqu'à 450 mg/jour étaient en concordance avec les résultats obtenus dans la population ITT totale. En conclusion, l'étude de Stamenova peut être considérée comme une étude positive, dont les résultats indiquent un effet de la tolpérisone cliniquement important dans le traitement des patients présentant une spasticité post-AVC.

En revanche, l'étude d'Avigen AV650-018 (2007), terminée prématurément, n'a pas permis de démontrer un effet quelconque dans la population de patients atteints de sclérose en plaques. Les résultats de l'analyse intermédiaire ont indiqué que le traitement n'a permis d'obtenir une signification statistique pour aucun des critères d'efficacité évalués.

L'échelle de Rivermead, utilisée dans l'étude de Feher (1985), a permis de démontrer une validité et une fiabilité élevées dans l'évaluation de la fonction motrice chez les patients après un AVC. Bien que les résultats soient difficiles à interpréter en raison de l'absence d'un groupe témoin placebo visant à vérifier l'intégrité de l'essai, cette étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre un comparateur actif, apporte des preuves étayant l'efficacité de la tolpérisone en termes d'amélioration de la mobilité des patients présentant une spasticité due à des troubles neurologiques.

Dans l'étude de Melka (1997), la réduction du tonus musculaire (tel que mesuré sur l'échelle d'Ashworth) s'accompagnait d'une amélioration constante des paramètres fonctionnels, indiquant une importance clinique. L'étude n'incluait toutefois que des patients dont la spasticité était due au neurolathyrisme. Cette maladie touche principalement les jeunes adultes de sexe masculin en temps de

famine et n'existe en général pas dans les pays européens; la généralisation des résultats de l'étude à l'indication existante est donc discutable. L'étude de Melka peut seulement être considérée comme apportant des éléments de soutien pour la preuve de l'efficacité dans le traitement de la spasticité due à des maladies neurologiques.

Globalement, l'ensemble des données existantes indiquent un effet modeste de la tolpérisone dans le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques. Il est important de noter que la preuve de l'efficacité repose principalement sur les résultats de l'étude de Stamenova, qui n'incluait que des patients présentant une spasticité post-AVC.

Traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs

Dans la seule étude menée dans cette indication (Pratzel, 1995), dans laquelle la supériorité de la tolpérisone par rapport au placebo a été démontrée pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité, ce résultat a été obtenu grâce à l'utilisation d'un nouveau paramètre dans la formule de calcul, qui n'était pas prédéterminé, mais introduit lors de l'analyse post-hoc de l'efficacité. Il convient de valider les nouveaux paramètres à l'avance, si une étude doit apporter une preuve d'efficacité. De plus, l'augmentation du seuil de douleur à la pression (PPT, *pressure pain threshold*) ne s'accompagnait pas d'une amélioration correspondante de la mobilité des patients. Il est donc peu plausible que la réduction d'un PPT provoqué ait pu se traduire en un effet cliniquement important chez les patients présentant un spasme musculaire réflexe douloureux.

L'étude de Struck de 2002 n'a pas permis de démontrer une amélioration significative du critère principal d'évaluation et les deux paramètres secondaires, pour lesquels une amélioration statistiquement significative a pu être observée, sont subjectifs et ne sont pas considérés comme cliniquement importants, étant donné qu'ils ne s'accompagnaient pas d'améliorations correspondantes de paramètres cliniquement importants, tels que l'intensité de la douleur, la douleur lors du mouvement et la mobilité. L'étude de Struck de 2004 n'a pas non plus réussi à démontrer une amélioration significative du critère principal d'évaluation. De plus, tous les patients ont commencé le traitement en recevant des doses supérieures à la dose approuvée. Enfin, l'étude de Hodinka de 2001 n'a pas non plus permis de démontrer une différence importante concernant le critère principal d'évaluation et la seule différence significative temporaire observée était celle du score obtenu sur l'échelle d'incapacité fonctionnelle de Roland-Morris au jour 7 et qui avait disparu au jour 14.

Il est par conséquent possible de conclure que parmi les quatre études principales menées dans cette indication, dont les résultats sont devenus disponibles après l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché initiale, une étude souffre de défauts substantiels et les trois autres n'ont pas permis de démontrer un effet sur les critères d'efficacité.

Rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique

Les données disponibles concernant cette indication proviennent de deux études observationnelles (1986 et 1989), incluant 166 patients au total, ayant reçu quotidiennement 450 mg de tolpérisone pendant quelques semaines. Dans les deux études, la tolpérisone était administrée à une population très hétérogène, dans le cadre d'un programme de rééducation; il n'est donc pas possible d'isoler l'effet de la tolpérisone de celui d'autres interventions et de ce fait ces données n'étaient pas la preuve de l'efficacité dans cette indication particulière.

Traitement des maladies vasculaires oblitérantes, ainsi que des syndromes dus à un défaut d'innervation vasculaire

Il existe des informations très limitées concernant l'efficacité de la tolpérisone dans cette indication. Il n'y a pas d'études conformes aux BPC, seulement un essai contrôlé contre un comparateur actif et quelques études observationnelles. L'étude contrôlée contre un comparateur actif était une étude

ouverte, dans laquelle le médicament de comparaison était la pentoxyphylline et qui incluait 70 patients au total.

Maladie de Little et autres encéphalopathies accompagnées de dystonie

Il existe des informations très limitées concernant l'efficacité de la tolpérisone dans cette indication. Les seules études qui existent sont de nature observationnelle, ont été menées dans une population hétérogène et contiennent des informations extrêmement limitées.

Formulation parentérale

Il existe quelques études dans lesquelles une formulation parentérale a été utilisée. Il s'agit pour la plupart d'études observationnelles et une documentation extrêmement limitée est disponible. Les seules études en double aveugle et contrôlées contre placebo, qui ont été identifiées, dans lesquelles la tolpérisone a été utilisée par voie parentérale et qui répondent à des normes méthodologiques acceptables, ont été menées dans des indications pour lesquelles l'efficacité n'a pas été démontrée, qui n'ont jamais été approuvées pour le produit ou qui n'incluaient que de très faibles nombres de patients dans l'indication en question. Aucune donnée n'a été soumise à l'appui des recommandations de dosage.

Sécurité clinique

Alors qu'aucun cas fatal d'hypersensibilité n'a été signalé, près de 10 % de tous les cas rapportés avec la tolpérisone ont été considérés comme engageant le pronostic vital. Les réactions d'hypersensibilité représentent plus de la moitié des notifications spontanées dans la base de données des produits originaux, suivis d'événements indésirables (EI) des classes de systèmes d'organes «Affections gastro-intestinales», «Troubles généraux et anomalies au site d'administration» et «Affections du système nerveux». L'analyse des rapports spontanés suggère que les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les femmes, chez les patients qui ont eu une maladie allergique dans le passé ou qui en présente une dans le présent ou chez les patients utilisant concomitamment des AINS ou d'autres analgésiques. Il a été évalué qu'une relation de cause à effet avec la tolpérisone est possible dans au moins 90 % de la totalité des réactions d'hypersensibilité.

Il y a une divergence entre les schémas des rapports spontanés et des rapports issus d'études. Alors que les études présentées ne faisaient état que d'un faible nombre de rapports de réactions d'hypersensibilité, ces dernières représentent plus de la moitié de l'ensemble des notifications spontanées. L'hypersensibilité peut être un événement important et des cas de réactions ou de chocs anaphylactiques ont été signalés. Les informations sur le produit actuellement approuvées ne paraissent pas refléter suffisamment le risque ou ne le communiquent pas de manière appropriée aux patients afin de permettre une identification précoce des signes d'hypersensibilité. Il est également noté que les fréquences des rapports en Allemagne semblent être significativement plus élevées que celles calculées à partir de la base de données du titulaire de l'AMM.

Le mécanisme de l'hypersensibilité liée à la tolpérisone est inconnu. Parmi les hypothèses figure celle selon laquelle des métabolites de la tolpérisone formeraient des haptènes activant le système immunitaire du patient par modification covalente de protéines, ou celle d'une similitude structurale avec l'anesthésiant local lidocaïne.

En raison de l'absence de données adéquates, aucune conclusion ferme ne peut être tirée sur l'influence de la fonction rénale ou hépatique, bien que les données existantes ne soulèvent pas de raison d'être inquiet.

Il a été noté que les informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit relatives aux interactions, aux effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines et à l'effet des aliments sur les paramètres pharmacocinétiques, ne reflètent pas les données les plus récentes disponibles. Il a

également été constaté que tous les produits ne mentionnent pas la confusion et l'hyperhydrose comme événements indésirables dans les informations sur le produit et que ces points doivent être harmonisés.

Il est bien connu que le profil de sécurité d'un produit peut varier en fonction de la formulation. Cependant, l'hypersensibilité étant une caractéristique du principe actif et non de la formulation, les inquiétudes identifiées pour les formulations orales sont également pertinentes pour la formulation parentérale. Il a été demandé à la société détentrice de ces autorisations de mise sur le marché de présenter toutes les données existantes étayant la sécurité du produit et les recommandations de dosage, mais aucune donnée pertinente n'a été présentée pour une évaluation, car le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a lui-même conclu que les données sont insuffisantes pour estimer que les bénéfices sont supérieurs aux risques et il a proposé que les autorisations de mise sur le marché pour les formulations parentérales soient retirées.

Conclusion générale

Le CHMP a examiné la totalité des données disponibles relatives à la sécurité et à l'efficacité de la tolperisone.

Alors qu'aucun cas fatal d'hypersensibilité n'a été signalé, près de 10 % de tous les cas rapportés avec la tolperisone ont été considérés comme engageant le pronostic vital. Les réactions d'hypersensibilité représentent plus de la moitié des notifications spontanées dans la base de données des produits originaux, suivis d'événements indésirables (EI) des classes de systèmes d'organes «Affections gastro-intestinales», «Troubles généraux et anomalies au site d'administration» et «Affections du système nerveux». L'analyse des rapports spontanés suggère que les réactions d'hypersensibilité sont plus fréquentes chez les femmes, chez les patients qui ont eu une maladie allergique dans le passé ou qui en présente une dans le présent ou chez les patients utilisant concomitamment des AINS ou d'autres analgésiques. Il a été évalué qu'une relation de cause à effet avec la tolperisone est possible dans au moins 90 % de la totalité des réactions d'hypersensibilité.

Il y a une divergence entre les schémas des rapports spontanés et des rapports issus d'études. Alors que les études présentées ne faisaient état que d'un faible nombre de rapports de réactions d'hypersensibilité, ces dernières représentent plus de la moitié de l'ensemble des notifications spontanées. L'hypersensibilité peut être un événement important et des cas de réactions ou de chocs anaphylactiques ont été signalés. Les informations sur le produit actuellement approuvées ne paraissent pas refléter suffisamment le risque ou ne le communiquent pas de manière appropriée aux patients afin de permettre une identification précoce des signes d'hypersensibilité. Il est également noté que les fréquences des rapports en Allemagne semblent être significativement plus élevées que celles calculées à partir de la base de données du titulaire de l'AMM.

En raison de l'absence de données adéquates, aucune conclusion ferme ne peut être tirée sur l'influence de la fonction rénale ou hépatique, bien que les données existantes ne soulèvent pas de raison d'être inquiet.

Le mécanisme de l'hypersensibilité liée à la tolperisone est inconnu. Parmi les hypothèses figure celle d'une similitude structurale avec l'anesthésiant local lidocaïne; le risque de réactions croisées doit donc toujours être décrit dans les informations sur le produit. Ces dernières doivent également être mises à jour, de façon à ce que tous les produits contiennent des informations cohérentes et actualisées sur les interactions, sur les effets sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines, sur l'effet des aliments sur la biodisponibilité, sur l'influence de la fonction rénale ou hépatique, ainsi que sur les réactions indésirables.

En ce qui concerne l'efficacité, l'ensemble de données existant indique un effet modeste de la tolperisone dans le traitement de la spasticité due à des troubles neurologiques, mais il est important de noter que la preuve repose principalement sur les résultats de l'étude de Stamenova, qui incluait uniquement des patients présentant une spasticité post-AVC.

Il existe des études pertinentes également dans l'indication locomotrice, dont la majorité n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du produit. La seule étude dans cette indication avec un résultat positif contient d'importants défauts méthodologiques, qui empêchent de tirer une conclusion quelconque sur l'efficacité du produit.

Pour les autres indications (rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique, traitement des maladies vasculaires oblitérantes, ainsi que des syndromes dus à un défaut d'innervation vasculaire, maladie de Little et autres encéphalopathies accompagnées de dystonie), il existe des preuves extrêmement limitées de l'efficacité, reposant principalement sur de petites études de conception inadaptée et incluant une population hétérogène. Par conséquent, il est considéré que l'efficacité dans ces indications n'a pas été démontrée. À cet égard, le CHMP a pris note du fait que le titulaire des autorisations de mise sur le marché pour les produits pour lesquels ces indications sont approuvées, a conclu que la preuve de l'efficacité est insuffisante pour compenser les risques associés aux produits et a proposé que les indications soient supprimées.

Sur la base de la totalité des données mises à disposition concernant la sécurité et l'efficacité de la tolpérisone, le CHMP a estimé que le risque d'hypersensibilité est plus important que précédemment identifié et que par conséquent les bénéfices cliniques démontrés ne sont supérieurs aux risques que dans l'indication restreinte traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte.

Il est bien connu que le profil de sécurité d'un produit peut varier en fonction de la formulation. Cependant, l'hypersensibilité étant une caractéristique du principe actif et non de la formulation, les inquiétudes identifiées pour les formulations orales sont également pertinentes pour la formulation parentérale. Il a été demandé à la société détentrice de ces autorisations de mise sur le marché de présenter toutes les données existantes étayant la sécurité du produit et les recommandations de dosage, mais aucune donnée pertinente n'a été présentée pour une évaluation, car le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a lui-même conclu que les données sont insuffisantes pour estimer que les bénéfices sont supérieurs aux risques et il a proposé que les autorisations de mise sur le marché pour les formulations parentérales soient retirées.

Le CHMP a approuvé une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC, Dear Healthcare Professional Communication) pour diffuser le résultat du présent examen.

Rapport bénéfice/risque

Le comité a estimé que le rapport bénéfice/risque des formulations orales contenant de la tolpérisone est positif dans les conditions normales d'utilisation, uniquement dans le traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

Le comité a également estimé que le rapport bénéfice/risque des formulations parentérales contenant de la tolpérisone n'est pas positif et recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché correspondantes.

Procédure de réexamen

À la suite de l'adoption de l'avis du CHMP et des recommandations émises lors de la réunion du CHMP de juin 2012, des demandes de réexamen ont été reçues de la part de Gedeon Richter PLC et de PP Nature Balance Lizenz GmbH, car ils ont considéré qu'il existe des données adéquates étayant l'efficacité de la tolpérisone dans l'indication «*traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs*». Les titulaires de l'AMM étaient également en désaccord avec l'évaluation du CHMP du profil de sécurité de la tolpérisone. Gedeon Richter PLC a proposé de restreindre l'indication au «*traitement à court terme des spasmes musculaires chez les patients adultes atteints de lombalgie aiguë non spécifique*», avec une durée maximale de traitement de 7 jours.

Le CHMP a donc réalisé une nouvelle évaluation des données disponibles relatives à l'efficacité dans l'indication concernée. En particulier, le CHMP a réévalué 4 analyses de données regroupées (Alken-2005, Farkas-2011, Varga-2011a et Varga-2011b) d'essais cliniques randomisés (Pratzel 1995, Struck 2002 et Struck 2004) et a demandé au groupe de travail sur les biostatistiques (BSWP) de se prononcer sur les données des analyses regroupées. Ayant noté l'évaluation du BSWP, le CHMP a conclu que de sérieuses préoccupations surgissent quant à l'adéquation de la méthodologie statistique utilisée pour les analyses de données regroupées, principalement parce qu'elles ont été basées sur des modèles à effets fixes dans un contexte d'hétérogénéité évidente mais en particulier parce que les principaux motifs de refus des éléments de preuve portent sur le manque de conformité aux critères essentiels détaillés dans *le document du CHMP portant sur les points à examiner* (CPMP/EWP/2330/99). En conséquence, le CHMP a estimé qu'aucune des analyses de données regroupées fournies ne pouvait être considérée comme apportant des éléments de soutien pour démontrer l'efficacité de la tolpérisone, que ce soit dans l'indication «*traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs*», ou dans l'indication restreinte proposée.

Le CHMP a également consulté son groupe consultatif scientifique (SAG) sur la neurologie. Le SAG a indiqué qu'il n'a pas considéré les résultats des 4 analyses de données regroupées comme étayant l'efficacité de la tolpérisone. Globalement, le SAG a estimé que les analyses n'ont pas été effectuées correctement et que les données fournies ne permettaient pas d'évaluer comment les différents groupes de population et les caractéristiques de traitement ont été pris en compte dans les analyses. Le SAG a aussi estimé qu'il n'est pas possible de tirer une conclusion quelconque quant à l'efficacité de la tolpérisone, et qu'il n'était pas possible d'identifier des sous-groupes particuliers de patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par la tolpérisone par comparaison avec d'autres traitements.

Le CHMP a également pris en considération une méta-analyse effectuée récemment, présentée lors de l'explication orale qui a eu lieu en octobre 2012, mais a exprimé des inquiétudes concernant la méthodologie de l'analyse et la qualité des études individuelles incluses et en a donc conclu que cette méta-analyse ne fournissait aucun soutien supplémentaire de l'efficacité de la tolpérisone. Le CHMP a noté par ailleurs la proposition du titulaire de l'AMM de mener une étude clinique pour recueillir des preuves supplémentaires de l'efficacité de la tolpérisone dans l'indication restreinte proposée de lombalgie, en tant qu'engagement de saisine ultérieure, ainsi que le résumé du projet d'étude s'y rapportant. Cependant, le comité a estimé que l'étude proposée ne permet pas d'apporter des preuves concluantes de l'efficacité potentielle de la tolpérisone dans l'indication proposée, en particulier en raison de la courte durée de traitement proposée.

Concernant la sécurité de la tolpérisone, le CHMP a examiné les données de sécurité disponibles et a maintenu ses conclusions précédentes selon lesquelles il existe un risque de réactions d'hypersensibilité associé à la tolpérisone, les données montrant que 10 % de tous les cas d'hypersensibilité rapportés ont été considérés comme engageant le pronostic vital. Il a été évalué qu'une relation de cause à effet avec la tolpérisone est possible dans au moins 90 % de la totalité des réactions d'hypersensibilité.

Sur la base de la totalité des données disponibles relatives à la sécurité et à l'efficacité de la tolpérisone et ayant noté les avis du BSWP et du SAG, le CHMP a confirmé sa conclusion initiale que le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important que déterminé précédemment au moment de l'autorisation initiale de mise sur le marché, et qu'en conséquence les bénéfices de la tolpérisone sont inférieurs aux risques dans l'indication «*traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs*» ainsi que dans l'indication restreinte proposée «*traitement à court terme des spasmes musculaires chez les patients adultes atteints de lombalgie aiguë non spécifique*».

Le comité a donc estimé que le rapport bénéfice/risque des formulations orales contenant de la tolpérisone est positif dans les conditions normales d'utilisation, uniquement dans le traitement

symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte, sous réserve des modifications des informations sur le produit convenues.

Motifs de la modification des termes et du retrait de l'autorisation de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a estimé que le risque de réactions d'hypersensibilité est plus important que précédemment identifié;
- le comité est d'avis que la preuve d'une efficacité cliniquement importante de la tolpérisone dans les indications actuellement approuvées est extrêmement limitée et que par conséquent le bénéfice potentiel pour les patients dans ces indications est inférieur au risque identifié;
- le comité estime également qu'il existe une preuve d'une efficacité cliniquement importante de la tolpérisone dans le traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte;
- le comité a par conséquent considéré que le rapport bénéfice/risque des formulations orales contenant de la tolpérisone, dans les conditions normales d'utilisation:
 - est positif pour le traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte;
 - n'est pas positif pour le traitement de l'hypertonie musculaire et des spasmes musculaires associés à des troubles locomoteurs;
 - n'est pas positif pour la rééducation après une opération de chirurgie orthopédique et traumatologique;
 - n'est pas positif pour le traitement des maladies vasculaires oblitérantes, ainsi que des syndromes dus à un défaut d'innervation vasculaire;
 - n'est pas positif pour la maladie de Little et autres encéphalopathies accompagnées de dystonie;
- le comité a également conclu qu'en l'absence de données pertinentes étayant l'efficacité pour les recommandations de dosage approuvées, le bénéfice potentiel des formulations parentérales contenant de la tolpérisone est inférieur au risque identifié de réactions d'hypersensibilité,

Le comité a par conséquent estimé que le rapport bénéfice/risque des formulations orales contenant de la tolpérisone est positif, dans les conditions normales d'utilisation, uniquement pour le traitement symptomatique de la spasticité post-AVC chez l'adulte, compte tenu des modifications apportées aux informations sur le produit qui ont été convenues.

Le comité a également conclu que le rapport bénéfice/risque des formulations parentérales contenant de la tolpérisone n'est pas positif et recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché correspondantes.

Par conséquent, conformément à l'article 32, paragraphe 4, point d) de la directive 2001/83/CE, le CHMP a recommandé:

- la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des formulations orales des médicaments indiqués dans l'annexe I, pour lesquels les sections pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice sont définies dans l'annexe III de l'avis;
- le retrait de l'autorisation de mise sur le marché des formulations parentérales des médicaments indiqués dans l'annexe I.

Les conditions relatives aux autorisations de mise sur le marché sont définies dans l'annexe IV.

Les positions divergentes sont jointes au présent avis.