

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique (voir Annexe I)

Le thiocolchicoside (TCC) est un dérivé semi-synthétique de colchicoside sulfuré avec une activité pharmacologique myorelaxante. Les myorelaxants sont l'un des nombreux traitements actuellement utilisés pour la prise en charge des douleurs non spécifiques dans le bas du dos. Le TCC est indiqué pour le traitement des contractures musculaires douloureuses dans différents contextes. Largement utilisé par les prescripteurs dans les États membres concernés (voir Annexe I), les bénéfices des médicaments contenant du TCC sont reconnus en pratique clinique.

Après l'arrêt par une société d'un essai clinique de phase I mené avec le TCC, en raison de nouveaux résultats non cliniques, l'agence italienne des médicaments (AIFA) a demandé à l'un des titulaires des autorisations de mise sur le marché (titulaires des AMM) pour le TCC de poursuivre l'investigation du potentiel génotoxique du TCC et en particulier de ses métabolites; le titulaire de l'AMM a été invité à réaliser des études précliniques *in vivo* et *in vitro* portant sur la génotoxicité potentielle des métabolites du TCC. Les résultats obtenus dans l'une des études des métabolites (métabolite SL59.0955, M2) ont suscité des inquiétudes: de nouvelles données sur l'effet aneugénique du métabolite M2 du TCC, générées par les études précliniques soumises, ont révélé un signal de potentiel génotoxique.

Au vu des éléments ci-dessus, le 15 février 2013, l'Italie a demandé au CHMP, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, d'évaluer les inquiétudes mentionnées ci-dessus concernant l'aneuploïdie et ses conséquences sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du TCC à usage systémique. Le CHMP a été invité à émettre un avis sur la question de savoir si l'indication des médicaments contenant du TCC doit être restreinte et/ou si d'autres mesures réglementaires doivent être prises. Le 21 février 2013, le CHMP a lancé une procédure de saisine pour les médicaments contenant du TCC.

L'aneuploïdie (variation du nombre de chromosomes et perte de l'hétérozygotie) est reconnue comme un facteur potentiel de risque de cancer, lorsqu'elle touche des cellules somatiques, et de tératogénicité, d'embryotoxicité/d'avortements spontanés et de baisse de la fertilité masculine, lorsqu'elle touche des cellules germinales.¹ Pour les besoins de l'examen de ce risque, les titulaires d'AMM ont fourni une analyse de ce potentiel génotoxique pour chaque voie d'administration systémique, ainsi qu'une analyse des facteurs de risque possibles, incluant des critères pertinents tels que la dose et la durée de traitement. Le CHMP a examiné toutes les données disponibles issues d'études précliniques et cliniques, de la littérature et de l'expérience acquise après commercialisation sur l'aneuploïdie pour les médicaments contenant du TCC à usage systémique. Un résumé développé en est présenté ci-après.

Études précliniques

Le développement préclinique du TCC a été réalisé essentiellement pendant les années 1980, puis complété dans les années 1990, afin de le rendre conforme à la ligne directrice sur les documents

non cliniques pour les demandes mixtes d'autorisation de mise sur le marché (CPMP/SWP/799/95)

et d'étudier un nouveau métabolite actif, SL18.0740 (M1), identifié à cette époque. Des évaluations subséquentes de la sécurité portant sur le potentiel génotoxique ont été publiées en 2001² et 2003³.

Après l'arrêt de l'essai clinique de phase I susmentionné mené avec le TCC, le potentiel génotoxique du métabolite aglycone SL59.0955 (M2) a été investigué plus avant. De nouvelles études ont été réalisées en 2011 et 2012 concernant la génotoxicité du composé parent (TCC), son métabolite circulant principal SL18.0740 et le métabolite aglycone SL59.0955.

Données de génotoxicité relatives au TCC et à son métabolite circulant principal SL18.0740 (M1)

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ *et al.* 2001

³ Gouy D., 2003

Différentes études de toxicologie génétique ont été menées sur le TCC et son métabolite majeur identifié, le 3-O-glucurono-aglycone (SL18.0740), qui est le métabolite actif.

Il a été conclu que le M1 (SL18.0740) est dépourvu de potentiel mutagène (induction de mutations de gènes) et clastogène (modification de la structure des chromosomes), mais qu'il est capable d'induire une aneuploïdie (modification numérique des chromosomes). Cependant, une étude de suivi (test du micronoyau *in vivo*) a permis de définir une dose sans effet observé de 39,6 mg/kg, associée à une ASC pour le M1 plasmatique de 4073 ng.h/ml, ce qui est plus de 20 fois supérieur à l'exposition au M1 observée chez l'homme après une dose orale de TCC de 8 mg BID (175 ng.h/ml à 30 mn).

Par conséquent, sur la base des données disponibles mentionnées ci-dessus, le CHMP a estimé que les marges de sécurité et le rapport bénéfice/risque pour le TCC et le SL18.0740 (M1) sont acceptables.

Données de génotoxicité relatives au métabolite aglycone SL59.0955 (M2)

Dans la mesure où aucune étude pertinente de toxicologie génétique n'a été menée précédemment avec le métabolite aglycone SL59.0955, des études complémentaire (essais d'endommagement des chromosomes) ont été réalisées, afin de déterminer le profil génotoxique de ce métabolite et sa capacité d'induire une aneuploïdie, à l'aide de tests non cliniques *in vitro* (à une dose allant jusqu'à 600 µg/ml) et *in vivo* (jusqu'à 150 mg/kg):

- un test du micronoyau (MN) *in vitro* en culture primaire de lymphocytes humains en présence du métabolite aglycone (SL59.0955), avec coloration des centromères (Whitwell J., 2012);
- un test MN *in vivo* sur la moelle osseuse de rat après une administration de métabolite aglycone (SL59.0955) par voie orale chez des rats, avec coloration des centromères et une évaluation complète de l'exposition aux métabolites SL59.0955 et 3-O-glucurono-aglycone (SL18.0740), pour mieux évaluer le seuil d'exposition (Wase K., octobre 2012).

Le test MN *in vitro* sur lymphocytes humains a montré que M2 induisait des micronoyaux dans des lymphocytes humains de sang périphérique en culture dans toutes les conditions de traitement. Une analyse mécanistique consécutive par utilisation de l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) avec des sondes d'ADN pan-centromériques a démontré que les micronoyaux étaient principalement générés via un mécanisme aneugénique (anomalie du nombre de chromosomes) dans toutes les conditions de traitement; l'aneuploïdie a été clairement confirmée par coloration des centromères.

Dans les conditions de l'essai, la dose sans effet nocif observé ou NOAEL (*no observed adverse effect level*) et la dose minimale avec effet nocif observé ou LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) ont également été examinées, mais tout en reconnaissant que la non disjonction des chromosomes (NDC) est le critère d'évaluation le plus approprié pour la recherche des effets de faibles doses de poisons du fuseau mitotique, aucune conclusion n'a pu être tirée concernant la recherche de doses seuils pour l'induction d'une aneuploïdie.

Dans le test MN *in vivo* sur la moelle osseuse de rat, après une administration orale de M2 une fois par jour pendant deux jours consécutifs aux doses de 25, 50, 70, 100 ou 150 mg/kg/jour, le test du micronoyau sur la moelle osseuse des rats s'est avéré négatif chez les mâles. Chez les femelles, une réponse positive a été observée aux doses de 25, 50, 70 et 100 mg/kg/jour, sur la base des moyennes pour les groupes et des données individuelles. Les mécanismes génotoxiques, tels que l'aneuploïdie, qui concernent la division cellulaire et des cibles non ADN, sont connus pour se produire au-delà d'un certain seuil d'exposition. Aucune NOAEL n'a pourtant été identifiée pour des effets aneugéniques chez les rattes (LOEL = 25 mg/kg) et aucun effet évident lié à la dose n'a été observé, car seules de légères différences d'exposition (ASC₀₋₂₄ et C_{max}) ont été notées avec la 3-déméthylthiocolchicine (SL59.0955) entre les différentes doses chez les mâles et les femelles. De plus, les mâles et les femelles n'ont montré qu'une légère différence d'exposition entre les deux sexes. Aucune marge de sécurité n'a donc pu être calculée. L'effet aneugénique a été observé à une LOEL correspondant à seulement 1,6 fois la C_{max} et 4,1 fois l'ASC chez l'homme (8 mg BID *per os* [PO]).

Après une utilisation parentérale, la concentration plasmatique de M2 est censée être beaucoup plus faible, car la transformation de M2 a lieu après administration orale essentiellement par métabolisme dans l'intestin. Cependant, on ne sait pas si l'exposition au M2 serait inférieure à un

seuil d'aneugénicité (y compris une marge de sécurité suffisante), car le M2 n'a pas été analysé dans les études cliniques cinétiques disponibles.

En conclusion, les résultats des études précliniques ci-dessus montraient que M2 (SL59.0955) induisait des micronoyaux *in vitro* et *in vivo*, générés via un mécanisme essentiellement aneugénique dans toutes les conditions de traitement. Dans les deux études précliniques *in vitro* et *in vivo* qui ont été menées, les résultats (augmentation de l'incidence de cellules à micronoyaux) ont été observés à des concentrations/expositions proches des expositions mesurées chez l'homme aux doses thérapeutiques. Le CHMP était par conséquent d'avis que les données disponibles permettent de confirmer un effet clairement aneugénique du métabolite M2 du thiocolchicoside à des concentrations égales à 4 fois l'exposition plasmatique chez l'homme après un traitement oral par le TCC à raison de 8 mg BID (dose recommandée) et à partir d'une dose de 25 mg/kg. Les données soumises n'ont pas permis d'établir une NOEL pour l'aneuploïdie et n'excluent donc pas la possibilité d'un risque pour l'homme.

Sécurité clinique

Les titulaires des AMM ont soumis des essais cliniques et des déclarations spontanées après commercialisation.

Études cliniques

Aucun cas de cancer, d'anomalie congénitale, d'avortement spontané ni de baisse de la fertilité masculine n'a été trouvé lors d'une revue des essais cliniques et de la littérature.

Expérience après commercialisation

Les cas rapportés spontanément après commercialisation ont été collectés sur la base de rapports enregistrés dans les deux bases de données globales de pharmacovigilance des titulaires des AMM (jusqu'aux dates du 15 février 2013 et du 29 avril 2013 respectivement).

Dans la première base de données, 11 cas secondaires à une exposition pendant la grossesse ont été signalés:

- six cas d'anomalies congénitales (c'est-à-dire un cas de malformations multiples ayant entraîné un avortement, une hypoplasie pulmonaire, une fente de la voûte du palais, un spina-bifida, un syndrome de Poland, une persistance du canal artériel),
- quatre cas d'avortement spontané,
- un cas de menace d'accouchement prématuré.

Les rapports de l'examen des cas de 2004 jusqu'au 29 avril 2013 de la seconde base de données signalaient 23 cas secondaires à une exposition pendant la grossesse et/ou une exposition *in utero*:

- 20 cas dus à une exposition pendant la période embryonnaire, dont:
 - deux cas d'effets tératogènes (malformations) associés à une exposition au début de la grossesse (le premier trimestre est la période durant laquelle le risque est le plus élevé),
 - quatre cas ayant entraîné une interruption de grossesse (3 avortements spontanés et un avortement volontaire sans raison médicale),
 - cinq cas avec une évolution favorable (pas d'effet sur le nouveau-né),
 - neuf cas avec une évolution inconnue de la grossesse en raison d'une absence de documentation;
- 1 cas dû à une exposition pendant la période fœtale (c'est-à-dire un cas d'effets fœtotoxiques ayant eu des conséquences de retard de type fœtal ou néonatal de croissance ou de maturation histologique ou fonctionnelle d'organes en place (la période durant laquelle le risque est le plus élevé commence au second trimestre de la grossesse));
- et deux cas pour lesquels la période d'exposition n'est pas connue:

- un cas d'effets tératogènes (malformations) associés à une exposition au début de la grossesse,
- un cas avec une évolution inconnue de la grossesse en raison d'une absence de documentation.

Aucun cas n'a été enregistré concernant des effets néonataux liés à une exposition survenue en fin de grossesse ou pendant la naissance de l'enfant.

Le CHMP estime que la preuve clinique dans les cas rapportés par les titulaires des AMM concernant les conséquences de l'aneuploïdie chez les êtres humains ne permet pas de tirer des conclusions définitives. L'aneuploïdie est une caractéristique commune des cellules cancéreuses. Cependant, il y a toujours une controverse sur la question de savoir si l'aneuploïdie est une cause contributive ou simplement une conséquence de la transformation néoplasique. De plus, l'absence de preuve pour la corrélation entre l'utilisation de TCC et le cancer pourrait être due à la difficulté d'établir une relation causale entre le médicament et l'effet pouvant survenir des années après sa prise. Dans la majorité des cas, le traitement consiste en une utilisation de courte durée et n'est pas associé à la perception d'une augmentation du risque de cancer ni par les médecins ni par les patients; il est donc difficile d'établir une relation causale entre la survenue du cancer et le traitement.

Le CHMP a également noté que le nombre limité de cas de malformations/toxicités embryofœtales peut être dû au fait que dans la plupart des États membres le médicament est contre-indiqué en cas de grossesse.

Prenant en compte la totalité des données, le CHMP a estimé que la causalité ne peut être exclue et que l'aneuploïdie doit être considérée comme un facteur de risque de cancer pour des motifs théoriques.

Le CHMP était par conséquent d'avis que des mesures de minimisation des risques (MMR) doivent être prises, afin de traiter le problème des risques de tératogénéité, d'embryotoxicité/d'avortement spontané, de baisse de la fertilité masculine et de cancer.

- Premièrement, comme il a été montré que le métabolite M2 du TCC est aneugénique à des niveaux d'exposition proches de l'exposition thérapeutique chez l'homme, le CHMP a estimé que la dose doit être réduite (à 8 mg BID PO et à 4 mg BID par voie IM) et que l'utilisation de longue durée doit être évitée. À cet égard, le CHMP était d'avis que l'indication «*Maladie de Parkinson et parkinsonisme induit par des médicaments, avec une prise en considération spéciale du syndrome neurodysléptique*» doit être supprimée, car il s'agit d'une indication pour un usage chronique. Le CHMP a également considéré que l'utilisation du TCC doit être évitée pendant la puberté (de 12 à 16 - 18 ans) en raison d'un risque potentiel pour la fertilité. L'utilisation du produit doit donc être limitée aux affections aiguës chez les patients de plus de 16 ans; un RCP actualisé avec une restriction de l'utilisation et de la durée du traitement a été approuvé en conséquence. Sur la base d'une utilisation courante dans des contextes aigus, d'autres recommandations pour la posologie ont été incluses, comme la limitation de la durée du traitement à 7 jours en cas d'administration orale et à 5 jours en cas d'administration IM; une mention de la dose maximale autorisée a également été recommandée. Enfin, un intervalle de 12 heures entre deux administrations consécutives a été requis, au vu de la demi-vie d'élimination du métabolite M2. Les rubriques correspondantes des informations sur le produit ont été actualisées en conséquence. De plus, le CHMP était d'avis que la taille de l'emballage doit être réduite en fonction du nouveau schéma posologique en jours de traitement (jusqu'à 30 comprimés ou gélules/4 mg par boîte, jusqu'à 14 comprimés ou gélules /8 mg par boîte et jusqu'à 10 flacons ou ampoules).
- La tératogénéité est classée dans les risques importants identifiés. Pour traiter le problème des risques de tératogénéité et d'embryotoxicité/d'avortements spontanés, le CHMP a approuvé la contre-indication du TCC pendant toute la durée de la grossesse, pendant l'allaitement, ainsi que chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception. Des modifications des rubriques «mises en garde» et «grossesse et allaitement» des informations sur le produit ont également été approuvées.
- La carcinogénéité et la baisse de la fertilité sont classées comme risques potentiels importants. Concernant le risque d'infertilité masculine: une aneuploïdie élevée des

chromosomes des spermatozoïdes est connue pour être associée à l'infertilité masculine. Cependant, le risque potentiel d'anomalies fœtales dû à une aneuploïdie élevée des spermatozoïdes suscitait plus d'inquiétude que l'infertilité masculine en soi. Étant donné les conditions de traitement par le TCC (de courte durée, potentiellement aneugénique aux doses maximales), les effets sur la fertilité masculine seront faibles et un retour rapide aux valeurs normales peut être attendu. Une modification des informations sur le produit a été approuvée pour traiter ce problème.

- Enfin, les preuves de la carcinogénicité des aneugènes sont limitées. Un risque de cancer significativement augmenté dépendrait en général d'une exposition/posologie chronique/de longue durée pour l'aneugène. La carcinogénicité est un risque potentiel important. Pour traiter ce problème, les mesures de minimisation du risque proposées (indication limitée aux affections aiguës, durée de traitement limitée à sept jours consécutifs, éviter l'utilisation de longue durée) ont été considérées comme appropriées par le CHMP.

Le CHMP a estimé qu'une communication directe aux professionnels de la santé (DHPC) était nécessaire pour faire part du résultat du présent examen, notamment de l'indication actualisée, de l'utilisation clinique de ces produits (de courte durée) et pour insister sur le risque génotoxique. Un plan de gestion des risques (PGR) sera soumis aux autorités nationales compétentes conformément au calendrier convenu et des rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) seront soumis tous les 3 ans. De plus, le CHMP a revu la fréquence des PSUR pour les médicaments contenant du TCC à usage systémique et a requis que des PSUR soient soumis tous les 3 ans (au lieu de tous les 13 ans comme recommandé actuellement). Une surveillance continue pour détecter tout signal de sécurité corrélé à l'aneuploïdie (c.-à-d. à la tératogénicité, la toxicité embryofœtale/l'avortement spontané, la baisse de la fertilité masculine et le cancer) et la déclaration des grossesses pour collecter des données structurées sur l'exposition accidentelle au médicament doivent être mises en place. Un prototype du formulaire de la déclaration de grossesse susmentionnée doit être présenté dans le PGR et un rapport sur ces données collectées doit être soumis dans le cadre des PSUR.

En outre, le CHMP a demandé qu'une étude d'utilisation du médicament (EUM) soit menée, afin de mieux caractériser les pratiques de prescription de ces médicaments pendant une utilisation clinique typique dans des groupes représentatifs de prescripteurs et pour évaluer les principales raisons de la prescription. Cette EUM doit être menée sur une période de 3 ans. Le protocole de l'étude doit être présenté dans le PGR.

Enfin, du matériel éducatif destiné aux prescripteurs et aux patients, insistant sur les risques et les mises en garde concernant les réactions de génotoxicité, sera également soumis aux autorités nationales compétentes dans le cadre du PGR.

Rapport bénéfice/risque

Le CHMP, ayant noté les éléments ci-dessus, a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du TCC, indiqués en tant que traitement adjuvant des contractures musculaires douloureuses dans la pathologie spinale aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus, reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications apportées aux informations sur le produit, activités de pharmacovigilance supplémentaires et MMR convenues.

Motifs du maintien des autorisations de mise sur le marché

Considérant que

- le comité a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique (voir Annexe I);
- le comité a tenu compte de toutes les données disponibles issues d'études précliniques et cliniques, d'études pharmaco-épidémiologiques, de la littérature publiée, de l'expérience acquise après commercialisation en matière de sécurité des médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique en ce qui concerne leur génotoxicité;
- le comité a estimé que les médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique restent un traitement adjuvant efficace des contractures musculaires douloureuses dans la pathologie spinale aiguë. Cependant, compte tenu des risques, les médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique ne doivent être administrés qu'à des patients âgés de plus de 16 ans souffrant de maladies aiguës, avec une durée de traitement limitée à 7 (par voie orale) et 5 (en IM) jours consécutifs. À cet égard, le CHMP était d'avis que l'indication de «*Maladie de Parkinson et parkinsonisme induit par des médicaments, avec une prise en considération spéciale du syndrome neurodysléptique*» doit être supprimée, car elle concerne des maladies chroniques nécessitant une durée de traitement plus longue. La taille de l'emballage doit être adaptée au nouveau nombre de jours de traitement recommandé;
- le comité a aussi considéré que les médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique doivent être contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse. Ces produits doivent également être contre-indiqués chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception et pendant l'allaitement. Le CHMP a également recommandé d'autres modifications des informations sur le produit, notamment des informations relatives à la fertilité;
- le CHMP a également convenu de la nécessité d'un PGR. De plus, des PSUR doivent être soumis tous les 3 ans par tous les titulaires d'AMM pour ces produits. Ces PSUR doivent inclure un rapport sur la surveillance continue de tout signal de sécurité corrélé à l'aneuploïdie et la grossesse lors d'une exposition accidentelle aux médicaments;
- le comité a conclu que des mesures supplémentaires de minimisation des risques étaient nécessaires, telles qu'une étude d'utilisation des médicaments pour caractériser les pratiques de prescription lors de l'utilisation clinique typique, ainsi que le développement de matériels éducatifs appropriés destinés aux patients et aux prescripteurs. Ces mesures doivent être incluses dans le PGR,

le comité a conclu, en conséquence, que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du thiocolchicoside à usage systémique, utilisés en tant que traitement adjuvant des contractures musculaires douloureuses dans la pathologie spinale aiguë chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus, reste favorable, sous réserve des restrictions, mises en garde, autres modifications apportées aux informations sur le produit, d'activités de pharmacovigilance supplémentaires et des mesures de minimisation des risques convenues.