

Allegato II

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle
autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica dei medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico (vedere allegato I)

Il tiocolchicoside (TCC) è un derivato semisintetico solforato del colchicoside, con attività farmacologica miorelassante. I miorelassanti sono uno dei molti trattamenti attualmente impiegati nella gestione della lombalgia aspecifica. Il TCC è indicato per il trattamento delle contratture muscolari dolorose in diversi contesti. Diffusamente utilizzati dai medici prescrittori negli Stati membri interessati (vedere allegato I), i medicinali contenenti TCC apportano benefici riconosciuti nella pratica clinica.

Dopo la sospensione da parte di una ditta di una sperimentazione clinica di fase I con TCC a causa di nuovi risultati non clinici, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha richiesto a uno dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti TCC di approfondire il potenziale genotossico del TCC e in particolare dei suoi metaboliti; al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è stato richiesto di eseguire studi preclinici *in vivo* e *in vitro* per affrontare la questione della potenziale genotossicità dei metaboliti del TCC. I risultati ottenuti da uno degli studi sui metaboliti (metabolita SL59.0955, M2) hanno destato preoccupazione: i nuovi dati sull'effetto aneugenico del metabolita M2 del TCC, acquisiti tramite gli studi preclinici presentati, evidenziavano una potenziale genotossicità.

Alla luce di quanto sopra, il 15 febbraio 2013 l'Italia ha richiesto al CHMP, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, di valutare i timori sopraccitati riguardo all'aneuploidia e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti TCC per uso sistemico. È stato chiesto al CHMP di esprimere un parere sull'eventuale necessità di limitare l'indicazione dei medicinali contenenti TCC e/o di prendere altre misure regolatorie. In data 21 febbraio 2013 il CHMP ha avviato una procedura di deferimento per i medicinali contenenti TCC.

L'aneuploidia (variazione del numero di cromosomi e perdita di eterozigosi) è riconosciuta come potenziale fattore di rischio di cancro quando interessa le cellule somatiche e di rischio di teratogenicità, embriotossicità/aborto spontaneo e alterata fertilità maschile quando interessa le cellule germinali¹. Ai fini dell'esame di tale rischio, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'analisi del potenziale in termini di genotossicità per ciascuna via di somministrazione sistemica, unitamente a un'analisi dei possibili fattori di rischio, compresi i criteri pertinenti, quali dose e durata del trattamento. Il CHMP ha preso in esame tutti i dati disponibili sull'aneuploidia derivati dagli studi preclinici e clinici, dalla letteratura e dall'esperienza post-immissione in commercio per i medicinali contenenti TCC per uso sistemico. Una sintesi è presentata di seguito.

Studi preclinici

Lo sviluppo preclinico del TCC è stato eseguito principalmente durante gli anni '80 e completato poi negli anni '90 a fini di conformità con le linee guida europee sulla documentazione preclinica per le domande miste di autorizzazione all'immissione in commercio (CPMP/SWP/799/95) e per eseguire ricerche su un nuovo metabolita attivo individuato all'epoca, SL18.0740 (M1). Le successive valutazioni della sicurezza incentrate sul potenziale genotossico sono state pubblicate nel 2001² e nel 2003³.

Dopo la sospensione della succitata sperimentazione clinica di fase I con il TCC è stato ulteriormente approfondito il potenziale genotossico del metabolita agliconico SL59.0955 (M2). Nuovi studi sono stati effettuati nel 2011 e 2012 riguardo alla genotossicità del composto progenitore (TCC), del suo principale metabolita in circolo SL18.0740 e del metabolita agliconico SL59.0955.

Dati di genotossicità sul TCC e sul suo principale metabolita in circolo SL18.0740 (M1)

Vari studi di tossicologia genetica sono stati condotti sul TCC e sul principale metabolita individuato, aglicone 3-O-glucuronidato (SL18.0740), che è il metabolita attivo.

Si è giunti alla conclusione che M1 (SL18.0740) è privo di potenziale mutageno (mutazioni geniche) e clastogenico (danno cromosomico strutturale), ma è in grado di indurre aneuploidia (anomalia numerica dei cromosomi). Tuttavia, uno studio di follow-up (test del micronucleo *in vivo*) ha

¹ Parry 2000 & 2002; Kirsch-Volders 2002

² Kirkland DJ Et al. 2001

³ Gouy D., 2003

definito una dose senza effetto di 39,6 mg/kg. Questa era stata associata a un'AUC plasmatica di M1 di 4073 ng.h/ml, che è oltre 20 volte più elevata dell'esposizione a M1 osservata nell'uomo dopo una dose orale di TCC di 8 mg BID (175 ng.h/ml a 30 min).

Pertanto, sulla base dei dati disponibili sopra citati, il CHMP ha ritenuto accettabili i margini di sicurezza e il rapporto rischi/benefici di TCC e SL18.0740 (M1).

Dati di genotossicità sul metabolita agliconico SL59.0955 (M2)

Non essendo stati eseguiti in precedenza studi di tossicologia genetica pertinenti sul metabolita agliconico SL59.0955, sono stati condotti studi complementari (test del danno cromosomico), al fine di approfondire il profilo genotossico di questo metabolita e la sua capacità di indurre aneuploidia in contesti preclinici *in vitro* (fino a 600 µg/ml) e *in vivo* (fino a 150 mg/kg), ossia:

- un test del micronucleo (MN) *in vitro* in coltura primaria di linfociti umani con il metabolita agliconico (SL59.0955), con colorazione dei centromeri (Whitwell J., 2012);
- un test del MN *in vivo* nel midollo osseo di ratto, dopo somministrazione del metabolita agliconico (SL59.0955) per via orale nei ratti con colorazione dei centromeri e con valutazione completa dell'esposizione a SL59.0955 e al metabolita aglicone 3-O-glucuronidato (SL18.0740), per valutare meglio la soglia di esposizione (Wase K., ottobre 2012).

Il test del MN *in vitro* nei linfociti umani ha dimostrato che M2 induce micronuclei in linfociti del sangue periferico umano in coltura, in tutte le condizioni di trattamento. La successiva analisi meccanicistica mediante l'uso di ibridazione fluorescente in situ (FISH) con sonde di DNA pancentromerico ha dimostrato che i micronuclei venivano generati prevalentemente attraverso un meccanismo aneugenico (anomalia numerica dei cromosomi) in tutte le condizioni di trattamento; l'aneuploidia è stata chiaramente confermata dalla colorazione dei centromeri.

Nelle condizioni di saggio, sono stati considerati anche la dose priva di effetti avversi osservati (NOAEL) e il livello più basso a cui si osserva un effetto avverso (LOAEL); tuttavia, pur riconoscendo che la non disgiunzione dei cromosomi (CND) è l'endpoint più appropriato da indagare quando si cercano gli effetti a bassa dose degli antimitotici, non è stato possibile trarre conclusioni sulla ricerca di dosi di soglia per l'induzione di aneuploidia.

Nel test del MN *in vivo* nel midollo osseo di ratto, dopo somministrazione orale di M2 una volta al giorno per due giorni consecutivi, a dosi di 25, 50, 70, 100 o 150 mg/kg/die, il test del micronucleo del midollo osseo di ratto è risultato negativo nei maschi. Nelle femmine, una risposta positiva è stata osservata a dosi di 25, 50, 70 e 100 mg/kg/die, sulla base dei dati medi del gruppo e individuali. È noto il verificarsi di meccanismi genotossici, come l'aneuploidia, che interessano la divisione cellulare e bersagli diversi dal DNA, al di sopra di una determinata soglia di esposizione. Tuttavia, non è stato individuato un NOAEL per gli effetti aneugenici nelle femmine di ratto (LOEL = 25 mg/kg) e non è stato osservato un chiaro effetto dipendente dalla dose, poiché sono state rilevate solo lievi differenze nell'esposizione (AUC_{0-24} e C_{max}) con 3-demetillicolchicina (SL59.0955) tra le diverse dosi nei maschi e nelle femmine. Inoltre, i maschi e le femmine evidenziavano solo una lieve differenza legata al sesso nell'esposizione. Pertanto, non è stato possibile calcolare alcun margine di sicurezza. L'effetto aneugenico è stato osservato a un LOEL corrispondente a solo 1,6 volte la C_{max} umana e a 4,1 volte l'AUC (8 mg BID, per os (PO)).

Dopo l'uso parenterale, si prevede una concentrazione plasmatica di M2 molto più bassa, poiché la trasformazione di M2 avviene dopo somministrazione orale principalmente per metabolismo intestinale. Tuttavia, non è noto se l'esposizione a M2 sia inferiore a una soglia di aneugenicità (comprendente un margine di sicurezza sufficiente), dal momento che M2 non è stato analizzato negli studi di cinetica clinici disponibili.

In conclusione, i risultati dei succitati studi preclinici dimostrano che M2 (SL59.0955) induce micronuclei *in vitro* e *in vivo*, generati attraverso un meccanismo prevalentemente aneugenico in tutte le condizioni di trattamento. Nei due studi preclinici *in vitro* e *in vivo* condotti, i risultati (aumento dell'incidenza di cellule micronucleate) sono stati osservati a concentrazioni/esposizioni vicine alle esposizioni misurate nell'uomo alle dosi terapeutiche. Il CHMP era quindi del parere che i dati disponibili consentissero di confermare un chiaro effetto aneugenico del metabolita M2 del tiocolchicoside, a concentrazioni pari a quattro volte l'esposizione umana nel plasma dopo il trattamento con una dose orale di 8 mg di TCC BID (dose raccomandata) e a partire da una dose di 25 mg/kg. I dati presentati non hanno consentito di stabilire un NOEL per l'aneuploidia, non escludendo pertanto il potenziale di rischio per l'uomo.

Sicurezza clinica

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato sperimentazioni cliniche e segnalazioni spontanee post-immissione in commercio.

Studi clinici

Da un riesame delle sperimentazioni cliniche e della letteratura non sono stati rilevati casi di cancro, anomalie congenite, aborto spontaneo e alterazione della fertilità maschile.

Esperienza post-immissione in commercio

Casi spontanei post-immissione in commercio sono stati raccolti sulla base delle segnalazioni registrate in due database di farmacovigilanza globali dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (date di cut-off rispettivamente del 15 febbraio 2013 e 29 aprile 2013).

Nel primo database, sono stati riferiti 11 casi secondari a esposizione durante la gravidanza, di cui:

- sei casi di anomalie congenite (uno di malformazioni multiple che hanno condotto ad aborto, uno di ipoplasia polmonare, uno di palatoschisi, uno di spina bifida, uno di sindrome di Poland e uno di dotto arterioso pervio);
- quattro casi di aborto spontaneo;
- un caso di minaccia di parto prematuro.

Le relazioni di revisione dei casi dal 2004 fino al 29 aprile 2013, dal secondo database, hanno segnalato 23 casi secondari a esposizione durante la gravidanza e/o esposizione in utero:

- 20 casi dovuti a esposizione durante il periodo embrionale, di cui:
 - due casi di effetti teratogeni (malformazioni), associati a esposizione nelle prime fasi della gravidanza (il primo trimestre è il periodo in cui il rischio è maggiore),
 - quattro casi che hanno condotto all'interruzione della gravidanza (3 aborti spontanei e un aborto volontario non dovuto a ragioni mediche),
 - cinque casi con evoluzione favorevole (nessun effetto sul neonato),
 - nove casi con evoluzione non nota della gravidanza, a causa dell'assenza di documentazione;
- 1 caso dovuto a esposizione durante il periodo fetale (ossia un caso di effetti fetotossici che hanno provocato un tipo di impatto sulla crescita a livello fetale o neonatale oppure maturazione istologica o funzionale degli organi in posizione (il periodo durante il quale inizia il rischio maggiore nel secondo trimestre di gravidanza);
- 2 casi con periodo di esposizione non noto:
 - 1 caso di effetti teratogeni (malformazioni), associati all'esposizione nelle prime fasi della gravidanza;
 - 1 caso con evoluzione non nota della gravidanza, a causa dell'assenza di documentazione.

Non sono stati registrati casi di effetti neonatali correlati all'esposizione verificatasi nelle tarde fasi della gravidanza o durante il parto.

Il CHMP ritiene che le prove cliniche nell'ambito dei casi segnalati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, riguardo alle conseguenze dell'aneuploidia nell'uomo, non consentano di trarre conclusioni definitive. L'aneuploidia è una caratteristica comune delle cellule tumorali. Tuttavia, è ancora oggetto di discussione se l'aneuploidia sia una causa concomitante o una semplice conseguenza di trasformazione neoplastica. Inoltre, l'assenza di prove della correlazione tra l'uso di TCC e cancro potrebbe essere dovuta alla difficoltà di stabilire una relazione causale tra il medicinale e l'effetto, che può verificarsi anni dopo l'assunzione. Nella maggior parte dei casi, il trattamento è a breve termine e non è associato alla percezione di un aumento del rischio di cancro sia da parte dei medici sia da parte dei pazienti; pertanto, è difficile stabilire una relazione causale tra comparsa di cancro e trattamento.

Il CHMP ha osservato inoltre che il numero limitato di casi di malformazioni/tossicità embrio-fetali può essere dovuto al fatto che, nella maggior parte degli Stati membri, il medicinale è controindicato in gravidanza.

Tenendo conto della totalità dei dati, il CHMP ha ritenuto che non è possibile escludere un rapporto di causalità e che l'aneuploidia deve essere considerata come fattore di rischio di cancro per motivi teorici.

Il CHMP è quindi del parere che debbano essere adottate misure di minimizzazione del rischio per affrontare i rischi di teratogenicità, embriotossicità/aborti spontanei, alterata fertilità maschile e cancro.

- In primo luogo, essendo stato evidenziato che il metabolita M2 del TCC è aneugenico a livelli di esposizione vicini all'esposizione terapeutica umana, il CHMP ha ritenuto che la dose dovesse essere limitata (a 8 mg BID PO e a 4 mg BID i.m.) e l'uso a lungo termine evitato. A tale riguardo, il CHMP era del parere che l'indicazione *"malattia di Parkinson e parkinsonismo da farmaci con particolare riferimento alla sindrome neurodislettica"* dovesse essere eliminata, poiché si tratta di un'indicazione per uso cronico. Il CHMP ha ritenuto inoltre che l'uso di TCC dovesse essere evitato durante la pubertà (da 12 a 16-18 anni), a causa del potenziale rischio per la fertilità. L'uso del medicinale deve essere quindi limitato a condizioni cliniche acute nei pazienti di età superiore a 16 anni; è stato di conseguenza sostenuta la necessità di aggiornare l'RCP con la limitazione relativa all'uso e alla durata della terapia. Sulla base dell'uso comune in contesti acuti sono state incluse altre raccomandazioni per la posologia, come la limitazione della durata del trattamento a 7 giorni in caso di somministrazione orale e a 5 giorni in caso di somministrazione i.m.; è stata raccomandata inoltre l'aggiunta di un riferimento alla dose massima consentita. Infine, è stato richiesto un intervallo di 12 ore tra 2 somministrazioni consecutive, in considerazione dell'emivita di eliminazione del metabolita M2. I paragrafi corrispondenti delle informazioni sul prodotto sono stati aggiornati di conseguenza. Inoltre, il CHMP era del parere che le dimensioni della confezione dovessero essere limitate secondo il nuovo schema raccomandato relativamente ai giorni di trattamento (confezione fino a 30 compresse o capsule/4 mg, confezione fino a 14 compresse o capsule/8 mg e fino a 10 flaconcini/fiale).
- La teratogenicità è classificata come rischio individuato importante. Per affrontare i rischi di teratogenicità ed embriotossicità/aborti spontanei, il CHMP si è dichiarato d'accordo con la controindicazione del TCC durante l'intero periodo della gravidanza, durante l'allattamento e nelle donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccezione. Sono state avallate anche le modifiche ai paragrafi sulle avvertenze e sulla gravidanza e allattamento delle informazioni sul prodotto.
- La cancerogenicità e l'alterazione della fertilità sono classificate come rischi potenziali importanti. Riguardo al rischio di infertilità, è noto che un'elevata aneuploidia cromosomica negli spermatozoi è associata a infertilità maschile. Tuttavia, maggiori timori sono stati sollevati in relazione al potenziale rischio di anomalie fetali, dovute all'elevata aneuploidia degli spermatozoi, piuttosto che all'infertilità maschile in sé. Date le condizioni di trattamento con il TCC (a breve termine, potenzialmente aneugenico alle dosi massime), gli effetti sulla fertilità maschile saranno limitati e si può prevedere un rapido ritorno ai livelli normali. È stata concordata una modifica alle informazioni sul prodotto intesa ad affrontare questo problema.
- Infine, le prove di cancerogenicità degli aneugeni sono limitate. Un significativo aumento del rischio di cancro dipenderebbe, in generale, dalla somministrazione a lungo termine/esposizione cronica con l'aneugene. La cancerogenicità è un rischio potenziale importante. Le misure di minimizzazione proposte per fare fronte a tale rischio (indicazione limitata a condizioni cliniche acute, durata del trattamento limitata a sette giorni consecutivi, evitare l'uso a lungo termine) sono state ritenute appropriate dal CHMP.

Il CHMP ha ritenuto necessaria la predisposizione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), per informare detti operatori in merito all'esito della presente revisione, compreso l'aggiornamento delle indicazioni, e all'uso clinico per questi medicinali (breve termine) nonché per evidenziare il rischio di genotossicità. Un piano di gestione del rischio (RMP) sarà presentato alle autorità nazionali competenti, in conformità alle tempistiche concordate, mentre i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) saranno presentati ogni 3 anni. Inoltre, il CHMP ha riesaminato la frequenza degli PSUR per i medicinali contenenti TCC per uso sistemico e ha richiesto che fossero presentati con cadenza triennale (anziché ogni 13 anni, come attualmente raccomandato). Devono essere eseguiti il monitoraggio continuo di qualsiasi segnale di problemi dal punto di vista della sicurezza correlato ad aneuploidia (ossia teratogenicità, tossicità embrio-fetale/aborto spontaneo, alterata fertilità maschile e cancro) e la segnalazione delle gravidanze per raccogliere dati strutturati sull'esposizione accidentale al farmaco. Nell'RMP deve essere previsto un modello del succitato modulo di segnalazione delle gravidanze e una relazione in merito a questi dati raccolti deve essere presentata all'interno degli PSUR.

Inoltre, il CHMP ha richiesto che fosse effettuato uno studio sull'utilizzazione del medicinale (DUS), al fine di meglio caratterizzarne le prassi di prescrizione durante l'uso clinico tipico in gruppi rappresentativi di prescriventi e per valutare i principali motivi in base ai quali vengono prescritti. Questo DUS deve essere condotto nell'arco di tre anni. Il protocollo di studio deve essere fornito all'interno dell'RMP.

Infine, nell'ambito dell'RMP sarà presentato alle autorità nazionali competenti anche materiale informativo, per i prescriventi e per i pazienti, che evidenzia i rischi delle reazioni di genotossicità e le relative avvertenze.

Rapporto rischi/benefici

Considerati gli elementi sopra riportati, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti TCC, indicati come trattamento adiuvante delle contratture muscolari dolorose nelle patologie del rachide acute in adulti e adolescenti dai 16 anni di età, rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze, le altre modifiche alle informazioni sul prodotto, le attività di farmacovigilanza supplementari e le misure di minimizzazione del rischio concordate.

Motivi del mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il comitato ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico (vedere allegato I);
- il comitato ha preso in esame tutti i dati disponibili derivati dagli studi preclinici e clinici, dagli studi farmacoepidemiologici, dalla letteratura pubblicata e dall'esperienza post-immissione in commercio sulla sicurezza dei medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico in riferimento alla genotossicità;
- il comitato ha ritenuto che i medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico rimangano un trattamento adiuvante efficace delle contratture muscolari dolorose nelle patologie del rachide acute. Tuttavia, considerati i rischi, i medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico devono essere somministrati esclusivamente a pazienti di età superiore a 16 anni in condizioni cliniche acute, con una durata di trattamento limitata a 7 (orale) e 5 (i.m.) giorni consecutivi. A tale riguardo, il CHMP è del parere che l'indicazione "*malattia di Parkinson e parkinsonismo da farmaci con particolare riferimento alla sindrome neurodislettica*" debba essere eliminata, poiché si tratta di una condizione clinica cronica che richiede una durata di trattamento maggiore. Le dimensioni delle confezioni devono essere adattate alla nuova raccomandazione relativa ai giorni di trattamento.
- Il comitato ha ritenuto inoltre che i medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico debbano essere controindicati durante l'intero periodo della gravidanza. Questi medicinali devono essere altresì controindicati nelle donne potenzialmente fertili che non fanno uso di contraccezione e durante l'allattamento. Il CHMP ha raccomandato inoltre ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto, comprese le informazioni sulla fertilità.
- Il CHMP ha inoltre convenuto sulla necessità di predisporre un piano di gestione del rischio. Inoltre, PSUR triennali devono essere presentati da tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di questi medicinali. Tali PSUR devono contenere una relazione sul monitoraggio continuo di qualsiasi segnale di problemi dal punto di vista della sicurezza correlato ad aneuploidia e gravidanza in caso di esposizione accidentale al medicinale.
- Il comitato ha concluso che vi è la necessità di ulteriori misure di minimizzazione del rischio, come uno studio sull'utilizzazione del medicinale, per caratterizzare le prassi di prescrizione durante il tipico uso clinico, nonché di adeguati materiali informativi destinati ai pazienti e ai prescrittori. Queste misure devono essere incluse nell'RMP.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti tiocolchicoside per uso sistemico come trattamento adiuvante delle contratture muscolari dolorose nelle patologie del rachide acute in adulti e adolescenti dai 16 anni di età rimane favorevole, fatte salve le limitazioni, le avvertenze, le altre modifiche alle informazioni sul prodotto, le attività di farmacovigilanza supplementari e le misure di minimizzazione del rischio concordate.