

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

6 septembre 2006

Spécialités examinées dans le cadre de la réévaluation du service médical rendu des spécialités à base de thiocolchicoside demandée par la commission de la Transparence :

THIOLCHICOSIDE FORNET 4 mg, gélule
Boîte de 12 gélules – Code CIP : 362 193-2

Laboratoires SANKYO PHARMA FRANCE SAS

Thiocolchicoside

Liste I

Conditions actuelles de prise en charge : Sécurité Sociale (35%) - Collectivités

Motif de la demande : Réévaluation du service médical rendu par cette spécialité

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

thiocolchicoside

1.2. Indications

Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.

1.3. Posologie

Réservé à l'adulte (plus de 15 ans)

Voie orale.

Avaler les gélules avec un verre d'eau.

La dose quotidienne est de 4 gélules, en 2 prises.

2 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

2.1. Efficacité

Quatre études cliniques ayant évalué l'efficacité et la tolérance du thiocolchicoside ont été présentées :

Etude MARCEL (1990)¹ :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du thiocolchicoside chez 98 patients ayant un lumbago datant de moins de 24 heures.

Les patients ont reçu soit du thiocolchicoside (n= 49) à la posologie de 16 mg/jour en 2 prises pendant 5 jours soit un placebo (n=49).

Durant ces 5 jours, les patients ont dû cesser toute activité professionnelle ou ménagère et respecter un repos strict au lit pendant les 2 premiers jours. La prise de paracétamol était autorisée.

Critère d'inclusion :

Lumbago d'origine discale ou arthrosique, sans radiculalgie associée, évoluant depuis 24 heures au plus et défini par :

- une intensité ≥ 50 mm sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 100 mm,
- une impotence fonctionnelle ≥ 2 sur une échelle verbale en 5 points (0-4),
- une raideur vertébrale caractérisée par un indice de Schöber ≤ 3 cm et une distance main sol (DMS) ≥ 30 cm.

Critère principal : jugement global de l'effet du traitement par le patient à J2 et à J5 sur une échelle verbale en 5 points de 0 (nul) à 4 (excellent).

Critères secondaires :

- Douleur évaluée sur l'EVA et consommation quotidienne de paracétamol,

¹ Marcel C., Rezvani Y., Revel M. Evaluation du thiocolchicoside en monothérapie dans le lumbago douloureux. Résultats d'une étude randomisée contre placebo. Presse Med. 1990 ; 19 : 1133-6

- Impotence fonctionnelle (échelle verbale en 5 points de 0 à 4),
- Raideur vertébrale (indice de Schöber et DMS).

Résultats :

Caractéristiques initiales des patients

	Thiocolchicoside (n=49)	Placebo n=49)
Douleur spontanée (EVA en mm)	73,8 ± 13,9 (39-98)	73,5 ± 13,7 (40-97)
Intensité de la raideur vertébrale Indice de Schöber (cm)	1,8 ± 0,8 (0-3)	1,8 ± 0,8 (0-3)
Intensité de la raideur vertébrale DMS (cm)	49,7 ± 13,2 (30-99)	47,9 ± 12,9 (30-90)
Intensité de l'impotence fonctionnelle* (nombre de patients)		
0	0	0
1	0	0
2	3	7
3	38	33
4	8	9

- Sur le critère principal

Il a été observé une différence statistiquement significative en faveur du groupe thiocolchicoside à J2 (p = 0,0002) et à J5 (p = 0,001).

A J2, 38,7% (19/49) des patients traités par thiocolchicoside ont considéré l'effet du traitement « bon ou excellent » versus 14,2% (7/49) dans le groupe placebo.

A J5, 69,4% (34/49) des patients traités par thiocolchicoside ont considéré l'effet du traitement « bon ou excellent » versus 32,6% (16/49) dans le groupe placebo.

- Sur les critères secondaires

A J2, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux traitements. Mais à J5, une différence statistiquement significative en faveur du thiocolchicoside a été mise en évidence.

* l'impotence fonctionnelle a été évaluée selon une échelle en 5 points « vous pouvez effectuer toutes vos activités quotidiennes sans aucune difficulté = 0, avec un peu de difficulté = 1, avec beaucoup de difficulté = 2, pas du tout = 3, vous ne pouvez ni vous lever ni vous déplacer en marchant dans tout le domicile = 4 »

	Thiocolchicoside (n=49)	Placebo n=49)	p
Douleur spontanée (EVA en mm)			
J2	47 ± 19,2 (8-83)	52,2 ± 18,4 (5-94)	NS
J5	24,3±20,5 (0-76)	36,3±22,5 (0-86)	0,0075
Consommation de paracétamol (nombre total de cp)			
J2	3,6 ±4,2 (0-12)	5,2±5,1 (0-20)	NS
J5	6,3 ± 7,5 (0-24)	10 ±9,2 (0-30)	0,032
Indice de Schöber (cm)			
J2	2,8 ±1 (1-5)	2,6 ±1,2 (0-5)	NS
J5	3,8 ±1,3 (1-6)	3,3 ±1,3 (1-6)	NS
DMS (cm)			
J2	34±15,1 (0-75)	38,1±16,8 (0-90)	NS
J5	20,3±16,3 (0-50)	29,1 ±19,1 (0-80)	0,0167

Intensité de l'impotence fonctionnelle* (% de patients) à J2

	Thiocolchicoside (n=49)	Placebo n=49)	p
0	0	0	NS
1	18,4	20,4	
2	53,1	32,7	
3	28,6	34,7	
4	-	12,2	

Intensité de l'impotence fonctionnelle (% de patients) à J5

	Thiocolchicoside (n=49)	Placebo n=49)	p
0	26,5	12,8	0,0047
1	51	38,3	
2	16,3	29,8	
3	6,1	17	
4	-	2,1	

En l'absence de critères objectifs permettant de mesurer la contracture musculaire, l'évaluation de l'efficacité des myorelaxants porte sur des critères indirects, en particulier la douleur. Dans cette étude, la douleur n'a été évaluée que comme critère secondaire, mais la différence intergroupes à J5 est statistiquement et cliniquement significative.

Tolérance :

La tolérance a été comparable dans les deux groupes : 4 effets indésirables ont été notés dans le groupe placebo (diarrhée, douleurs abdominales, fatigue, vertiges) et 4 dans le groupe thiocolchicoside (diarrhée (2 cas), paresthésies, somnolence).

Etude QUESTEL, 1995 ²

Etude randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de l'association thiocolchicoside - ibuprofène versus ibuprofène seul chez 60 patients ayant une lombalgie commune aiguë.

* l'impotence fonctionnelle a été évaluée selon une échelle en 5 points « vous pouvez effectuer toutes vos activités quotidiennes sans aucune difficulté = 0, avec un peu de difficulté =1, avec beaucoup de difficulté = 2, pas du tout = 3, vous ne pouvez ni vous lever ni vous déplacer en marchant dans tout le domicile = 4 »

² Questel R., Stephan H., Tusseau G., Berrou JP., Prost PL. Evaluation du thiocolchicoside en association à un traitement antalgique ou anti-inflammatoire. Abstr. Rhumato. 1995 ; 136 (suppl) : 2-6

Les patients ont reçu pendant 7 jours soit :

- thiocolchicoside 12 mg/jour + ibuprofène 1200 mg/jour;
- thiocolchicoside 12 mg/jour + ibuprofène 600 mg/jour;
- ibuprofène 1200 mg/jour.

Critère d'inclusion :

Lombalgie aiguë définie par :

- une intensité ≥ 50 mm sur EVA,
- une impotence fonctionnelle ≤ 2 selon une échelle verbale en 5 points,
- une raideur vertébrale caractérisée par un indice de Schöber ≤ 3 cm et DMS ≥ 30 cm.

Critères principaux d'efficacité (évalués à J2 et à J7) :

- Douleur spontanée évaluée par EVA et consommation quotidienne de comprimés de paracétamol,
- Impotence fonctionnelle (échelle verbale en 5 points),
- Raideur vertébrale (indice de Schöber et DMS).

Résultats :

Selon les auteurs de la publication, il a été mis en évidence une différence statistiquement significative dès le 2^{ème} jour de traitement en faveur du groupe thiocolchicoside 12 mg/jour + ibuprofène 1200 mg/jour comparativement aux autres groupes sur l'ensemble des critères évalués.

Douleur et impotence fonctionnelle :

Les valeurs quantitatives n'ont pas été communiquées, ce qui ne permet pas d'évaluer la quantité d'effet du traitement.

Raideur :

Evaluation de la distance main-sol (cm) (moyenne + écart-type)

	Ibuprofène 1 200 mg/ j + Thiocolchicoside 12 mg/j	Ibuprofène 600 mg /j + Thiocolchicoside 12 mg/j	Ibuprofène 1 200 mg /j	p
J0	44,53 $\pm$ 2,46	44,69 $\pm$ 2,20	47,79 $\pm$ 2,74	NS
J2	27,18 $\pm$ 2,55	37,79 $\pm$ 2,65	38,83 $\pm$ 3,22	0,0083
J7	8,91 $\pm$ 2,16	28,78 $\pm$ 3,66	24,41 $\pm$ 3,16	0,0001

Evaluation de l'indice de Schöber (cm) (moyenne + écart-type)

	Ibuprofène 1 200 mg/j + Thiocolchicoside 12 mg/j	Ibuprofène 600 mg/j + Thiocolchicoside 12 mg/j	Ibuprofène 1 200 mg	p
J0	2,82 $\pm$ 0,04	2,77 $\pm$ 0,03	2,68 $\pm$ 0,05	NS
J2	4,13 $\pm$ 0,20	3,22 $\pm$ 0,14	3,16 $\pm$ 0,16	0,0002
J7	5,03 $\pm$ 0,12	3,91 $\pm$ 0,23	3,94 $\pm$ 0,23	0,0002

Tolérance :

Aucun effet indésirable n'a été observé pendant les 7 jours de l'étude.

Commentaires sur l'étude :

- effectif faible : 20 patients par bras
- critères de jugement multiples

- on ne dispose pas des résultats chiffrés sur la douleur, critère cliniquement pertinent.
- on s'étonne que des différences aussi faibles sur l'indice de Schöber puissent être statistiquement significatives compte tenu du petit nombre de patients inclus dans chaque groupe ; en tout état de cause, ces différences ne sont pas cliniquement pertinentes.

Au total, compte tenu de ses insuffisances méthodologiques, cette étude ne permet pas de caractériser la quantité d'effet de l'association thiocolchicoside – ibuprofène par rapport à l'ibuprofène seul dans le traitement des contractures musculaires douloureuses de la lombalgie aiguë.

Etude HEULEU et al (1995)³

Etude contrôlée versus chlormézanone, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du thiocolchicoside chez 141 patients ayant une lombalgie aiguë. Les patients ont reçu pendant 5 jours soit 600 mg de chlormézanone soit 16 mg de thiocolchicoside par jour. La prise de paracétamol était autorisée.

Critère d'inclusion :

Lombalgie aiguë évoluant depuis moins de 48 heures et définie par une intensité ≥ 50 mm sur une EVA.

Critère principal

- Evolution de la douleur spontanée de J1 à J5 évaluée par EVA

Critères secondaires

- Impotence fonctionnelle (échelle verbale en 5 points),
- Raideur vertébrale (indice de Schöber et DMS).
- Appréciation du patient

Résultats :

Sur le critère principal : aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Intensité moyenne de la douleur (mm)

	Thiocolchicoside (n = 71)	Chlormézanone (n=70)
J1	78,7 $\pm$ 1,2	79 $\pm$ 11,2
J5	35,2 $\pm$ 24	30,9 $\pm$ 26,2

Sur les critères secondaires : aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes.

Tolérance :

L'incidence des somnolences a été de 14% sous chlormézanone versus 3% sous thiocolchicoside.

³ Heuleu JN. Lombalgies aiguës : tolérance et efficacité du Coltramyl (thiocolchicoside). Abst Rhum, 1995, 136 : 1-6.

Note

La chlormézanone (Trancopal®) a été retirée du marché français en 1997 en raison de ses effets indésirables mais cette substance est toujours disponible dans d'autres pays européens et aux Etats-Unis.

Etude KETENCI et al (2005)⁴

Etude contrôlée versus tizanidine et placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du thiocolchicoside chez 97 patients ayant une lombalgie aiguë depuis moins de 3 jours associée à une contracture musculaire (score visuel 2 ou 3).

Les patients ont reçu pendant 5 à 7 jours soit 6 mg de tizanidine (n=32) soit 16 mg de thiocolchicoside (n=38) par jour soit un placebo (n=27). La prise de paracétamol était autorisée.

La tizanidine est uniquement disponible en ATU. De plus, le cadre de son utilisation est différent de celui du thiocolchicoside : spasticité chronique d'origine spinale et cérébrale et spasmes musculaires douloureux.

En conséquence, la tizanidine ne peut pas être retenue comme un comparateur pertinent par la commission de la transparence.

Par ailleurs, l'interprétation des résultats de cette étude est rendue difficile par le nombre relativement élevé de ses faiblesses méthodologiques notamment :

- l'absence de critère principal de jugement et la non-indication du moment de son évaluation (J3 ou J7 ?),
- la multiplicité des critères d'évaluation,
- la non-précision du degré de significativité sur certains critères,
- l'absence de valeurs quantitatives pour certains critères

Autres études fournies par le laboratoire

Etude PATAT (1991)

Etude de phase I réalisée chez 12 volontaires sains, cette étude ne peut être prise en compte par la commission de la transparence.⁵

Rozenberg S et al (2002)⁶

Etude prospective, ouverte, randomisée dont l'objectif était d'évaluer l'effet du maintien d'activité versus le repos chez les patients atteints de lombalgie aiguë ou ayant une poussée douloureuse de lombalgie chronique.

Les traitements médicamenteux associés ont été le paracétamol (3 g/j) et le thiocolchicoside (16 mg/j pendant 4 jours). Cette étude peu informative ne permet pas de tirer de conclusion sur l'efficacité du thiocolchicoside dans l'indication de l'AMM.

⁴ Ketenci A et al. Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. Int. J. Clin. Pract. 2005 ; 59 : 764-70

⁵ Patat A et al. Effects of acute and repeated doses of two muscle relaxants chlormezanone and thiocolchicoside on vigilance and psychomotor performance of healthy volunteers. Hum Psychopharmacol, 1991 ; 6 (4) : 285-92.

⁶ Rozenberg S et al. Bed rest or normal activity for patients with acute low back pain. Spine, 2002 ;27(14) : 1487- 1493.

⁷ Hagen KB et al. The updated cochrane review of bed rest for low back pain and sciatica. Spine, 2005,30(5) : 542-546

Hagen et al (2005)⁷

Une revue Cochrane (2005) a également été présentée. Elle a évalué le bénéfice du repos au lit par rapport au maintien de l'activité dans la prise en charge de la lombalgie et de la sciatique et a inclus l'étude Rozenberg et al.

Les auteurs ont préconisé un maintien de l'activité dans la prise en charge de la lombalgie aiguë.

2.2. Effets indésirables

Le profil de tolérance de la spécialité n'a pas été modifié depuis le dernier examen par la commission.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- possibilité de manifestations allergiques cutanées
- rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées.

2.3. Conclusion

L'efficacité du thiocolchicoside a été évaluée dans 4 études incluant au total 396 patients. L'une d'elles a montré la supériorité du thiocolchicoside par rapport au placebo dans la lombalgie aiguë commune.

Les trois autres, en revanche, avaient des insuffisances méthodologiques, dont :

- absence de critère principal,
- multiplicité des critères d'évaluation,
- non-précision du degré de significativité sur certains critères,
- absence de valeurs quantitatives pour certains critères.

Par ailleurs, dans deux d'entre elles, le comparateur actif choisi n'est plus considéré comme pertinent par la commission.

En effet, dans une étude, le thiocolchicoside a été comparé à la chlormézanone, substance qui n'est plus commercialisée en France.

Dans une autre étude, il a été comparé au placebo et à la tizanidine, cette dernière étant disponible uniquement en ATU et utilisé dans des situations cliniques ne relevant pas du champ de l'indication AMM du thiocolchicoside.

Au total, ces trois études ne permettent pas de préciser la quantité d'effet du thiocolchicoside dans le traitement des « contractures musculaires douloureuses en rhumatologie » selon le libellé de l'AMM.

Concernant la tolérance, les effets indésirables observés dans les études cliniques n'ont pas différé de ceux mentionnés dans le RCP.

La prise du thiocolchicoside peut provoquer de manifestations allergiques cutanées et de rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées.

En résumé, les données cliniques relatives au thiocolchicoside sont plus importantes que celles disponibles pour les autres myorelaxants.

3 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

3.1. Service médical rendu

Parmi les contractures musculaires douloureuses, les situations les plus fréquentes sont les lombalgies aiguës et chroniques. Celles-ci n'entraînent pas de complications graves, mais peuvent entraîner une dégradation de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des médicaments d'appoint et entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Au vu des données cliniques disponibles, le rapport efficacité/effets indésirables du thiocolchicoside dans cette indication peut être qualifié de moyen.

Ces spécialités sont des médicaments d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques.

Le service médical rendu par le thiocolchicoside est faible.

3.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Les contractures musculaires douloureuses ont le plus souvent une origine rachidienne et, parmi elles, les plus fréquentes sont les lombalgies aiguës et chroniques.

Dans les formes aiguës, le paracétamol est le traitement de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2ème ligne, seul ou en association avec un antalgique.

Dans les formes chroniques, les traitements non pharmacologiques ont un rôle essentiel. Le recours aux AINS doit se limiter aux poussées douloureuses qui ne répondent pas au paracétamol et aux autres mesures à visée antalgique.

D'après les données cliniques disponibles, le thiocolchicoside peut être utile à court terme (≤ 5 jours) dans le traitement de la lombalgie aiguë commune (lumbago). Son emploi n'est en revanche pas validé dans les formes subaiguës et chroniques de lombalgie, ni dans d'autres contractures musculaires douloureuses, notamment cervicales.