

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 juillet 2016***Date d'examen par la Commission : 20 juillet 2016***thiocolchicoside****COLTRAMYL 4 mg, comprimé**

Boîte de 12 (CIP : 34009 302 505 8 7)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

Code ATC (2016)	M03BX05 (myorelaxant)
Motif de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à une saisine de la DGS, conformément à l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale. Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans.

SMR	Insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale.
Place dans la stratégie thérapeutique	Cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge des contractures musculaires douloureuses associées à la lombalgie aiguë.
Recommandations de la Commission	Cet avis s'applique à l'ensemble des génériques de COLTRAMYL administrés par voie orale

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	COLTRAMYL : 15/07/1974 validée le 06/11/1996 (procédure nationale), rectificatif du 12/01/2016 (restrictions d'AMM)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	M	Muscle et squelette
	M03	Myorelaxants
	M03B	Myorelaxants à action centrale
	M03BX	Autres médicaments à action centrale
	M03BX05	thiocolchicoside

02 CONTEXTE ET OBJET DE LA REEVALUATION

Le thiocolchicoside (TCC) est un décontracturant musculaire dérivé de la colchicine, commercialisé en France depuis plus de 50 ans¹. Jusqu'en janvier 2014, il disposait d'une AMM « réservée aux adultes (patients de plus de 15 ans) »² pour le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses, en rhumatologie par voie orale et en pathologie rachidienne aiguë par voie injectable. Leur SMR a été qualifié de faible.

Le présent examen des spécialités remboursables à base de TCC (COLTRAMYL et génériques) à usage systémique (voie orale et injectable) fait suite à une saisine de la Commission de la Transparence en mars 2014 par la Direction Générale de la Santé (DGS), en application de l'article R 163-19 du code de la sécurité sociale. Cette saisine a été motivée par la restriction, en janvier 2014³ par la Commission européenne, de l'indication, de la posologie maximale et de la durée d'utilisation du TCC compte tenu du risque d'aneuploïdie mis en évidence dans des études précliniques. L'aneuploïdie (variation du nombre de chromosomes et perte de l'hétérozygotie) est reconnue comme un facteur potentiel de risque de cancer et de tératogénicité, d'embryotoxicité/d'avortements spontanés et de baisse de la fertilité masculine. Les spécialités à base de TCC font désormais l'objet d'une surveillance renforcée par l'ANSM, ce qui inclut un plan de gestion des risques (PGR) et une étude d'utilisation et de suivi⁴.

Afin de procéder à cette réévaluation, la Commission de la Transparence a demandé aux laboratoires exploitant des spécialités à base de TCC remboursables (incluant les génériques) de fournir l'ensemble des données dont ils disposaient. Seuls les laboratoires exploitant les spécialités COLTRAMYL et MIOREL ont transmis un dossier. L'ensemble des données fournies ont été prises en compte. Il convient de souligner qu'il n'existe plus de spécialités à base de TCC injectables remboursables.

Par ailleurs, la Commission doit rendre un avis relatif au renouvellement d'inscription quinquennal de COLTRAMYL, réinscrite par tacite reconduction sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/01/2011.

¹ Date de déclaration de commercialisation pour une présentation du COLTRAMYL 19/04/1959, site ANSM.

² RCP antérieur pour le COLTRAMYL, actuel pour les génériques.

³ A noter que si le RCP de COLTRAMYL a été mis à jour suite à la décision de la Commission européenne, celle des génériques dont MIOREL est toujours en attente de l'ANSM à la date de rédaction de ce document.

⁴ En cours de validation à l'ANSM.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses **en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans.** »

04 POSOLOGIE

« Posologie

La dose recommandée et maximale est de 8 mg toutes les 12 heures (soit 16 mg par jour). La durée du traitement est limitée à 7 jours consécutifs.

Des doses supérieures aux doses recommandées ou l'utilisation à long terme doivent être évitées

Population pédiatrique

COLTRAMYL ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 16 ans pour des raisons de sécurité.

Mode d'administration

Voie orale.

Avaler les comprimés avec un verre d'eau. »

05 BESOIN THERAPEUTIQUE

Les contractures musculaires douloureuses ont le plus souvent une origine rachidienne et, parmi elles, les plus fréquentes sont les lombalgies avec ou sans composante radiculaire.

Dans la prise en charge des lombalgies aiguës (de moins de 3 mois d'évolution), les antalgiques et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) visant à contrôler la douleur sont indiqués. Le paracétamol est l'antalgique de première intention. Si le paracétamol n'est pas suffisant, un AINS peut être prescrit en 2^{ème} intention, 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.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Autres myorelaxants :

- Il existe d'autres spécialités à base de TCC (génériques).
En dehors de ces spécialités, il n'existe pas d'autre myorelaxant, inscrit sur la liste des spécialités remboursables et agréés aux collectivités, ayant une AMM dans la prise en charge des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans.
- Il existe d'autres myorelaxants non remboursables ayant des indications similaires à celle du TCC.
 - o Deux myorelaxants qui ont été radiés (SMR insuffisant), MYOLASTAN 50 mg (tétrazépam) et ses génériques, indiqué dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie⁵ et LUMIRELAX 500 mg (méthocarbamol) indiqué dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie⁶.
 - o La spécialité DECONTRACTYL (méphénésine) commercialisée en non remboursé, est indiquée dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses.

Autres traitements antalgiques :

Les autres médicaments comparables sont les autres traitements symptomatiques utilisés dans la prise en charge de la lombalgie aiguë : les antalgiques et les AINS.

06.2 Autres technologies de santé

Au stade aigu de la lombalgie, le traitement est avant tout médicamenteux. Des traitements non pharmacologiques tels que la kinésithérapie⁷ peuvent dans certains cas être proposés.

► Conclusion

Il n'existe pas de médicament remboursable strictement comparable aux spécialités à base de thiocolchicoside dans leur nouvelle indication AMM. Les traitements symptomatiques (antalgiques, AINS) dont la place est établie dans les lombalgies aiguës sont les comparateurs les plus cliniquement pertinents.

⁵ SMR insuffisant depuis 2005 car la Commission ne souhaitait pas favoriser l'usage d'une benzodiazépine dans cette indication compte tenu de l'absence de données cliniques pertinentes et des effets indésirables (un risque de somnolence, de dépendance, d'amnésie, de troubles du comportement etc...) et de l'existence d'alternatives thérapeutiques. A noter que depuis 2013, les AMM de MYOLASTAN et génériques sont suspendues en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

⁶ SMR insuffisant depuis 2005, efficacité mal établie en l'absence de données cliniques, des effets indésirables possibles (somnolence, surtout à doses élevées ; rarement des réactions cutanées (éruption, prurit, urticaire), de la fièvre, une conjonctivite avec congestion nasale et exceptionnellement des vertiges, nausées, céphalées, de l'anorexie, et une vision trouble), la place dans la stratégie mal établie et l'existence d'alternatives thérapeutiques.

⁷ HAS. Prise en charge masso-kinésithérapique dans la lombalgie commune : modalités de prescription mai 2005.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire, la spécialité COLTRAMYL est prise en charge uniquement dans 2 pays européens : Portugal et République tchèque

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Le thiocolchicoside est un myorelaxant qui était indiqué jusqu'en janvier 2014 dans le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie. Dans les avis rendus par la Commission de la transparence, le service médical rendu par les spécialités à base de thiocolchicoside avait été qualifié de faible dans cette indication.

La spécialité COLTRAMYL a été inscrite sur la liste des spécialités remboursables et agréées aux collectivités avant 1993. Elle a été examinée par la Commission lors de la 1^{ère} vague de réévaluation en 1999, son SMR a été qualifié de faible. Le 1^{er} renouvellement d'inscription qui a eu lieu en 2006 et une réévaluation par auto-saisine de la Commission en 2010 ont confirmé un SMR faible.

Date de l'avis (motif de la demande)	19 novembre 1999 (Réévaluation du service médical rendu)
Indication	Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.
SMR (libellé)	Faible

Date de l'avis (motif de la demande)	6 septembre 2006 (Renouvellement d'inscription)
Indication	Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.
SMR (libellé)	Faible

Date de l'avis (motif de la demande)	16 juin 2010 (Réévaluation du service médical rendu)
Indication	Traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie.
SMR (libellé)	Faible

09 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

09.1 Rappel des principales données déjà évaluées par la commission de la Transparence

« 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 myorelaxants⁸. »

09.2 Nouvelles données fournies par le laboratoire

Aucune nouvelle donnée d'efficacité pertinente n'a été fournie par le laboratoire.

Une étude clinique⁹ ouverte réalisée en Inde, dans laquelle le TCC a été utilisé comme comparateur pour évaluer l'efficacité et la tolérance de la toplerisone dans les lombalgies aiguës avec spasmes des muscles spinaux a été identifiée. Elle a suggéré la supériorité de la toplerisone par rapport au TCC mais ne peut être considérée comme pertinente dans le cadre de la présente évaluation car la toplerisone n'a pas d'AMM et n'est pas commercialisée en France.

Au total, aucune nouvelle donnée clinique pertinente permettant d'apprécier la quantité d'effet du TCC dans le traitement de contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë ne peut être retenue.

⁸ Comparativement à MYOLASTAN et LIORESAL qui eux ont eu un SMR insuffisant lors de leur réévaluation. Les résultats de la principale étude retenue par la Commission sont présentés en annexe.

⁹ Rao R et al. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. Asian Spine 2012;6(2):115-22

010 DONNEES CLINIQUES DE TOLERANCE

010.1 Données de pharmacovigilance fournie par le laboratoire

Le laboratoire a fait état de données de pharmacovigilance couvrant la période du 01/04/2010 au 31/03/2013 et d'une revue complémentaire jusqu'au 15 avril 2014. L'analyse de ces données de pharmacovigilance a abouti à une mise à jour des RCP (cf. rubriques 10.2 et 10.3).

010.2 Modifications du RCP de 2012

Le RCP de COLTRAMYL a été mis à jour le 13 janvier 2012 dans le cadre de l'harmonisation de l'information médicale relative aux spécialités à base de TCC. Les rubriques modifiées ont été notamment :

- 4.3 Contre-indications (hypersensibilité à la colchicine, grossesse)
- 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi (Chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice-risque du thiocolchicoside et de renforcer la surveillance clinique. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.)
- 4.6 Grossesse : contre-indication pendant toute la grossesse.
- 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines :
Les études cliniques n'ont pas mis en évidence d'altérations psychomotrices liées au thiocolchicoside. Cependant, quelques cas de somnolence ont été rapportés, il doit en être tenu compte chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

- 4.8 Effets indésirables :
Réactions d'hypersensibilité

Réactions cutanées

Troubles gastro-intestinaux

- Rares troubles digestifs : ajout des nausées et vomissements.

Troubles neuro-psychiques

- Très rares cas de somnolence.
- Exceptionnel : convulsions ou récurrence de crise chez les patients épileptiques.

- 4.9 Surdosage :

Ajout de « signes et symptômes : des signes digestifs à type de diarrhée ou de vomissement sont possibles.

Traitement : en cas de surdosage, une surveillance médicale et un traitement symptomatique sont recommandés. »

010.3 Données issues de l'évaluation européenne de 2014 - risque d'aneuploïdie

Après l'arrêt par une société d'un essai clinique de phase I réalisé avec le TCC, en raison de nouveaux résultats non cliniques mettant en évidence un risque d'aneuploïdie, l'agence italienne des médicaments (AIFA) a demandé à l'un des titulaires des AMM du 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*. Les résultats obtenus dans l'une des études des métabolites ont suscité des inquiétudes : de nouvelles données sur l'effet aneugénique du métabolite M2 du TCC ont révélé un signal de potentiel génotoxique.

En février 2013, compte tenu de ces éléments, l'Italie a demandé au CHMP de procéder à la réévaluation du rapport bénéfice/risque du TCC. Dans ce cadre, 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.

Concernant les 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.

Concernant les données issues de l'expérience clinique après la commercialisation :

Sur la base des rapports de pharmacovigilance fournis par les titulaires d'AMM collectées jusqu'en février 2013, 11 cas d'exposition au cours de la grossesse ont été rapportés :

- 6 cas d'anomalies congénitales (un cas de malformations multiples ayant entraîné un avortement, une hypoplasie pulmonaire, une fente palatine, un spina-bifida, un syndrome de Poland, une persistance du canal artériel),
- 4 avortements spontanés,
- une menace d'accouchement prématuré.

Une analyse complémentaire effectuée entre 2004 et avril 2013 a mis en évidence, dans une autre base de données, 23 cas d'exposition au TCC pendant la grossesse dont 20 cas pendant la période embryonnaire. Parmi ces 20 cas :

- 2 cas de malformations,
- 3 avortements spontanés et un avortement volontaire,
- 5 cas avec une évolution a été favorable (pas d'effet sur le nouveau-né),
- 9 cas dont l'évolution de la grossesse est inconnue car non documentée.

Le CHMP a estimé 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 ». Cependant, prenant en compte la totalité des données, il 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 ».

Les conclusions du CHMP ont été rendues le 17 janvier 2014 : « le rapport bénéfice/risque du TCC sous forme orale et injectable reste favorable », sous réserve d'une restriction de son utilisation compte tenu de nouvelles données suggérant qu'il pourrait être métabolisé en un dérivé responsable d'aneuploïdie. Des mesures de minimisation du risque de tératogénicité, d'embryotoxicité/d'avortement spontané, de baisse de la fertilité masculine et de cancer ont été préconisées et sont les suivantes :

- une restriction de la dose maximale utilisable (de 8 mg toutes les 12 heures pour la voie orale et 4 mg toutes les 12 h pour la voie injectable) et de la durée de traitement (ne devant pas dépasser 7 jours consécutifs pour la voie orale et 5 jours pour la voie injectable) car 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,

- une restriction des conditionnements (au maximum, 30 unités pour le dosage oral à 4 mg¹⁰, 14 pour le dosage oral à 8 mg et 10 pour la forme injectable) compte tenu des nouveaux schémas posologiques recommandés,
- une extension des contre-indications aux femmes en âge de procréer sans méthode efficace de contraception, aux femmes enceintes et allaitantes, compte tenu du risque de tératogénicité et d'embryotoxicité/avortements spontanés,
- une limitation de l'indication au traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans¹¹ quelle que soit la voie d'administration. En effet, le CHMP a considéré que l'utilisation du TCC devait être évitée pendant la puberté (de 12 à 16 - 18 ans) en raison d'un risque potentiel pour la fertilité et qu'il ne devait plus être utilisé au long cours en cas de pathologies chroniques.

Afin d'intégrer ces nouvelles restrictions, des modifications ont été apportées au RCP de COLTRAMYL. Elles sont depuis janvier 2014 en attente de validation par l'ANSM pour les génériques. Elles concernent les rubriques : 4.1 Indications thérapeutiques, 4.2 Posologie et mode d'administration, 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.6 Grossesse et allaitement.

De plus, Le TCC fait désormais l'objet d'une surveillance renforcée. Ainsi, d'autres mesures de minimisation du risque ont été préconisées par le CHMP, afin de permettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité, et leur respect par les laboratoires a été confié à chaque agence nationale notamment :

- la soumission par les laboratoires d'un plan de gestion du risque (PGR) comprenant une étude d'utilisation. Il s'agit d'une étude d'utilisation du médicament dans des groupes représentatifs de prescripteurs (généralistes et rhumatologues), afin de mieux caractériser les pratiques de prescription pendant une utilisation clinique typique et d'évaluer les principales raisons de la prescription. Cette étude, commune aux différents titulaires d'AMM, doit être menée pendant 3 ans dans différents pays de l'Union Européenne, à savoir la France, l'Italie et le Portugal (représentant 90% des ventes de TCC) à compter de la mise en place des mesures de minimisation du risque suite à la décision de janvier 2014. Il s'agira d'une étude de cohorte sur des bases existantes, la base de données qui sera utilisée pour la France sera la base longitudinale Health Search-CSD LPD. Le rapport final doit être soumis avant novembre 2017 mais une analyse sera réalisée tous les ans et permettra d'obtenir des résultats préliminaires à compter du 3^{ème} trimestre 2015.
- la diffusion d'une communication aux professionnels de santé concernés.

Ainsi, l'ANSM a publié le 02/04/2014 une lettre informant les professionnels de santé de la décision européenne.

Les laboratoires doivent fournir un matériel éducatif destiné aux prescripteurs et aux patients, mettant en exergue les risques et les mises en garde concernant les réactions de génotoxicité.

- la synchronisation des PSUR des médicaments contenant du TCC.
Les rapports de pharmacovigilance PSUR des médicaments contenant du TCC doivent être désormais fournis tous les 3 ans (au lieu de 13 ans antérieurement à la décision) et incluent une surveillance continue pour détecter tout signal de sécurité corrélé à l'aneuploïdie (c'est-à-dire la tératogénicité, la toxicité embryofœtale/l'avortement spontané, la baisse de la fertilité masculine et le cancer) et les déclarations des grossesses afin de collecter des données structurées sur l'exposition accidentelle au TCC.

¹⁰ En France, seuls des conditionnements en 12 et 24 unités sont disponibles

¹¹ En France, le TCC était réservé aux adultes (patients de plus de 15 ans)

010.4 Autres risques identifiés et intégrés dans le PGR

Les autres risques identifiés pour les médicaments contenant du thiocolchicoside sont :

- Choc anaphylactique après administration intra-musculaire : surveillance par les activités de routine de pharmacovigilance.
- Hépatite en association avec les AINS ou le paracétamol : surveillance par les activités de routine de pharmacovigilance.
- Atteintes hépatiques sévères : surveillance par les activités de routine de pharmacovigilance.
Utilisation chez l'enfant : surveillance par les activités de routine de pharmacovigilance et résultats de l'étude d'utilisation.

010.5 Autres risques en cours d'ajout au RCP

Selon le compte-rendu de la séance du 14-17 mars 2016 du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) publié le 14 avril 2016 sur le site de l'EMA, après analyse des données de pharmacovigilance (PSUR), le rapport bénéfice/risque du TCC reste inchangé mais le RCP doit être mis à jour pour intégrer :

- un signal post-commercialisation de cas d'atteintes hépatiques dont des cas graves (hépatites fulminantes chez les patients prenant concomitamment des AINS ou du paracétamol) sera ajouté à la rubrique EI (effets indésirables) et mises en garde incitant les patients à arrêter le traitement si des signes et des symptômes d'atteinte hépatique surviennent,
- l'ajout dans la rubrique EI, des réactions anaphylactiques, convulsions en particulier chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.

011 RESUME & DISCUSSION

Sur la base de données très anciennes (la principale étude retenue par la Commission en 2006 versus placebo a été publiée en 1990), l'efficacité du thiocolchicoside (TCC) est au mieux modeste. L'évaluation du soulagement de la douleur à l'aide d'une échelle visuelle analogique n'a été effectuée dans cette étude que comme critère secondaire. Depuis les dernières évaluations par la Commission, aucune nouvelle étude clinique pertinente permettant de préciser la quantité d'effet du TCC versus ses comparateurs cliniquement pertinents n'a été identifiée.

Récemment des inquiétudes en termes de tolérance notamment de risque potentiel de génotoxicité ont été soulevées. En effet, de nouvelles données issues d'études précliniques ont mis en évidence que l'un des métabolites du TCC pouvait induire une aneuploïdie (variation du nombre de chromosomes et perte de l'hétérozygotie) à des concentrations proches de celles observées chez l'homme à la dose thérapeutique maximale recommandée par voie orale (8 mg deux fois par jour). L'aneuploïdie est considérée comme un facteur de risque de tératogénèse, d'embryo/foetotoxicité, d'avortement spontané, et d'altération de la fertilité chez l'homme ainsi qu'un facteur de risque potentiel de cancer.

Le CHMP, après évaluation des données disponibles, a estimé que « les médicaments contenant du TCC à usage systémique restaient un traitement adjuvant efficace des contractures musculaires douloureuses dans la pathologie spinale aiguë ». Cependant, compte tenu des risques, ils ne devaient être administrés qu'à des patients âgés de plus de 16 ans ayant des maladies aiguës, avec une durée de traitement limitée à 7 (par voie orale) et 5 (en IM) jours consécutifs. Le CHMP a conclu que « le rapport bénéfice/risque du TCC administré par voie générale demeurerait favorable » à condition qu'il soit utilisé selon les nouvelles recommandations relatives à son indication, sa posologie, durée de traitement et dans le respect de ses contre-indications (femmes enceintes et allaitantes et enfants), mises en garde et autres modifications apportées aux informations sur le produit. Par mesure de précaution, l'utilisation à long terme du TCC doit être évitée. Ainsi des mesures visant à réduire l'exposition et à limiter tout risque

potentiel chez l'homme ont été mises en place : PGR, étude de suivi, pharmacovigilance renforcée, information des professionnels de santé et modification du RCP.

Au total, compte tenu d'une efficacité au mieux modeste, d'un risque aneugénique préoccupant car pouvant induire une tératogénicité, embryotoxicité/avortement spontané, baisse de la fertilité masculine et des cancers, de l'existence d'alternatives pour lesquelles ce risque n'a pas été mis en évidence, l'intérêt et la place du TCC comme traitement d'appoint des contractures douloureuses dans la lombalgie aiguë peuvent être discutés. En dehors du risque aneugénique, il convient de prendre aussi en compte les autres risques potentiels récemment identifiés par la pharmacovigilance en particulier, le risque de choc anaphylactique, de convulsions, d'atteintes hépatiques (en cours d'ajout au RCP).

012 DONNEES D'UTILISATION

Selon les données IMS (cumul mobile annuel mois hiver 2015), la spécialité COLTRAMYL 4 mg comprimé a fait l'objet de 422 780 prescriptions. Les prescripteurs étaient des médecins généralistes à 95%, des ORL à 3% et des rhumatologues à 2%. Le motif de prescriptions était principalement la lombalgie.

013 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Prenant en compte une efficacité au mieux modeste et une tolérance médiocre, la commission de la Transparence considère que cette spécialité n'a plus de place dans la prise en charge des contractures musculaires douloureuses associées à la lombalgie aiguë.

014 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

014.1 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 dégrader la qualité de vie.

► Cette spécialité est un médicament d'appoint qui entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Au vu des données cliniques disponibles, l'efficacité du thiocolchicoside est au mieux modeste. Des inquiétudes en termes de tolérance notamment de risque d'aneuploïdie ont été soulevées. De plus, le thiocolchicoside expose à des :

- réactions d'hypersensibilité (très rares cas de réactions d'hypersensibilité type urticaire, œdème de Quincke et exceptionnellement choc anaphylactique).
- des réactions cutanées (très rares cas de réactions cutanées type prurit, érythème, éruptions maculopapuleuses et exceptionnellement éruptions vésiculobulleuses).
- des troubles gastro-intestinaux (rares troubles digestifs : gastralgies, diarrhées, nausées et vomissements) et,
- des troubles neuro-psychiques (très rares cas de somnolence, exceptionnellement convulsions ou récurrence de crise chez les patients épileptiques).

En conséquence, son rapport efficacité/effets indésirables est mal établi.

► Intérêt en termes de santé publique

Du fait d'une efficacité au mieux modeste, les spécialités à base de thiocolchicoside ne sont pas susceptibles d'avoir un impact positif et pourraient avoir, du fait de leurs effets indésirables, un impact négatif sur la santé publique.

► Cette spécialité n'a plus de place dans la stratégie de prise en charge.

► Il existe des alternatives thérapeutiques : antalgiques, mesures non pharmacologiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par COLTRAMYL est insuffisant pour justifier une prise en charge par la solidarité nationale dans « le traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans. »

014.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses en cas de pathologie rachidienne aiguë chez les adultes et les adolescents de plus de 16 ans. » et aux posologies de l'AMM.

► **Portée de l'avis**

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique à l'ensemble des spécialités génériques à base de thiocolchicoside administrées par voie orale inscrites sur la liste des spécialités remboursables et/ou agréées aux collectivités.

Annexe – étude marcel (extrait de l'avis de 2006)

Etude MARCEL (1990)¹² :

Etude contrôlée versus placebo, randomisée, double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance du thicolchicoside chez 98 patients ayant un lumbago datant de moins de 24 heures. Les patients ont reçu soit du thicolchicoside (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,
- Impotence fonctionnelle (échelle verbale en 5 points de 0 à 4),
- Raideur vertébrale (indice de Schöber et DMS).

Résultats :

Caractéristiques initiales des patients

	Thicolchicoside (n=49)	Placebo n=49)
Douleur spontanée (EVA en mm)	73,8 \pm 13,9 (39-98)	73,5 \pm 13,7 (40-97)
Intensité de la raideur vertébrale Indice de Schöber (cm)	1,8 \pm 0,8 (0-3)	1,8 \pm 0,8 (0-3)
Intensité de la raideur vertébrale DMS (cm)	49,7 \pm 13,2 (30-99)	47,9 \pm 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 thicolchicoside à J2 (p = 0,0002) et à J5 (p = 0,001).

A J2, **38,7%** (19/49) des patients traités par thicolchicoside 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 thicolchicoside ont considéré l'effet du traitement « bon ou excellent » versus **32,6%** (16/49) dans le groupe placebo.

¹² Marcel C., Rezvani Y., Revel M. Evaluation du thicolchicoside en monothérapie dans le lumbago douloureux. Résultats d'une étude randomisée contre placebo. Presse Med. 1990 ; 19 : 1133-6

* 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 »

- 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 thicolchicoside a été mise en évidence.

	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).

* 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 »