

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU CLOBUTINOL (voir Annexe I)

Le clobutinol est un antitussif de synthèse non-opioïde. Il est utilisé dans le traitement à court terme des toux irritantes et improductives.

Les médicaments contenant du clobutinol sont disponibles depuis 1961 et sont autorisés dans plusieurs États membres de l'UE (voir l'annexe I pour la liste des médicaments contenant du clobutinol autorisés dans l'UE). Ils se présentent sous forme de comprimés, de solutions buvables, de sirops et de solutions injectables, et sont vendus sans ordonnance dans de nombreux États membres de l'UE. Ils sont disponibles sous forme de médicaments génériques ou de produits de marque, et sont principalement commercialisés par Boehringer Ingelheim sous le nom commercial de Silomat. Tous les médicaments contenant du clobutinol dans l'UE sont autorisés conformément aux procédures nationales.

Le 30 août 2007, l'autorité allemande compétente (BfArM) a publié une alerte rapide informant les États membres, l'EMA et la Commission européenne, conformément à l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, de sa décision de suspendre l'autorisation de mise sur le marché de tous les médicaments contenant du clobutinol en Allemagne dès le 31 août 2007 en raison d'un risque accru d'arythmies graves associées au clobutinol.

La décision de l'autorité allemande compétente était basée sur les résultats préliminaires récents d'un essai clinique réalisé par Boehringer Ingelheim, qui ont montré une prolongation de l'intervalle QTc dans le cas d'un traitement à base de clobutinol.

Conjointement à la décision de la BfArM de suspendre tous les médicaments contenant du clobutinol en Allemagne, Boehringer Ingelheim a décidé de retirer volontairement ses médicaments contenant du clobutinol du marché international.

Le CHMP a abordé le sujet lors de sa réunion plénière de septembre 2007 et la procédure, conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, a été lancée lors de la réunion de septembre 2007 du CHMP.

Tolérance

Suite à la publication (Bellocq et al., 2004) du cas d'un jeune garçon souffrant du syndrome du QT long congénital qui a développé des syncopes et des torsades de pointe après la prise de clobutinol, l'autorité allemande compétente a demandé à Boehringer Ingelheim de mener un programme d'investigation préclinique et, plus tard, une étude clinique afin d'évaluer le risque de prolongation de l'intervalle QT.

Boehringer Ingelheim a réalisé des études électro-physiologiques *in vitro* et *in vivo* afin de mieux caractériser le pouvoir torsadogène du clobutinol. Les résultats de l'étude non-clinique indiquent que le clobutinol peut effectivement prolonger l'intervalle QTc.

Afin de réaliser des recherches supplémentaires sur les propriétés torsadogènes du clobutinol, une étude d'escalade de doses multiples chez des volontaires sains avec des doses supérieures à la dose thérapeutique maximale recommandée de 80 mg de clobutinol *tid* (trois fois par jour) a été réalisée par Boehringer Ingelheim. L'objectif principal était d'étudier les paramètres de tolérance avec une attention particulière sur les ECG (électrocardiogrammes), la tolérabilité et la pharmacocinétique du clobutinol chez les volontaires sains, hommes et femmes, après l'administration par voie orale d'une dose unique de 80 mg et de doses croissantes répétées de 80 mg *tid* (= dose thérapeutique maximale recommandée), 160 mg, 240 mg et 320 mg pendant 7 jours plus une dose finale le matin du 8^{ème} jour (= sur 8 jours). L'essai d'escalade de doses multiples était randomisé, en double aveugle et contrôlé

contre placebo entre les groupes de dose. Au total, 48 volontaires sains (hommes et femmes) devaient participer à l'étude et être inclus dans quatre groupes successifs de douze volontaires chacun.

L'augmentation moyenne maximale de l'intervalle QTc observée à un moment spécifique était de 32 ms pour la dose quotidienne de 240 mg, de 43 ms pour la dose quotidienne de 480 mg et de 54 ms pour la dose quotidienne de 720 mg. L'étude a été prématurément interrompue au 2^{ème} jour dans le troisième groupe (groupe recevant une dose de 720 mg).

Ces résultats préliminaires de l'étude clinique indiquent une forte possibilité de prolongation de l'intervalle QT chez les volontaires sains.

Conformément à la directive ICH E14 (« L'évaluation clinique de la prolongation de l'intervalle QT/QTc et du pouvoir pro-arythmique des médicaments non anti-arythmiques », 2005) les médicaments « qui prolongent l'intervalle QT/QTc moyen de plus de 20 ms ont une probabilité substantiellement accrue de favoriser des arythmies... ». L'augmentation moyenne maximale de l'intervalle QTc observée à une heure spécifique était de 32 ms pour la dose quotidienne de 240 mg, de 43 ms pour la dose quotidienne de 480 mg et de 54 ms pour la dose quotidienne de 720 mg. Les résultats indiquent que la prolongation de l'intervalle QT/QTc est nettement dose-dépendante. La limite de 20 ms recommandée par la directive ICH E 14 est nettement dépassée même lors d'un traitement avec la dose maximale recommandée et approuvée (240 mg).

Il a été conclu qu'un traitement au clobutinol présente un risque potentiel d'arythmie menaçant le pronostic vital.

Bénéfice/risque

Des torsades de pointe menaçant potentiellement le pronostic vital peuvent être dues à une prolongation de l'intervalle QT.

Les résultats préliminaires de l'étude clinique indiquent une forte possibilité de prolongation de l'intervalle QT des volontaires sains. Les résultats indiquent que la prolongation de l'intervalle QT/QTc est nettement dose-dépendante. La limite de 20 ms recommandée par la directive ICH E 14 est nettement dépassée même lors d'un traitement avec la dose maximale recommandée et approuvée (240 mg).

Le clobutinol est un antitussif non-opioïde et son bénéfice attendu est symptomatique. D'autres options sont disponibles. De plus, les produits contenant du clobutinol sont généralement utilisés en dehors des structures dans lesquelles une surveillance appropriée peut être mise en place afin d'empêcher ou de détecter les événements liés à la prolongation de l'intervalle QTc.

En tenant compte de tous ces éléments, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque du clobutinol n'est pas considéré comme favorable et a recommandé le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments énumérés dans l'annexe I. Le CHMP a également recommandé que des mesures temporaires soient mises en place eu égard aux risques menaçant potentiellement le pronostic vital associés à la prolongation de l'intervalle QT et recommande ainsi à la Commission européenne que la commercialisation et l'utilisation des médicaments contenant du clobutinol soient suspendues dans tous les États membres de l'UE concernés, dans l'attente de l'adoption de mesures finales.

MOTIFS DE RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Considérant que,

- le CHMP a pris en considération la procédure en vertu de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du clobutinol;
- le CHMP a conclu, après avoir analysé les données disponibles, que le clobutinol présente une possibilité évidente de prolonger l'intervalle QT;

- le CHMP a conclu que la prolongation de l'intervalle QT/QTc est nettement dose-dépendante et que la limite définie par l'ICH E14 de 20 ms est nettement dépassée même lors d'un traitement avec la dose maximale recommandée et approuvée (240 mg);
- le CHMP a considéré que le clobutinol est approuvé pour une maladie qui ne menace pas le pronostic vital et pour laquelle d'autres traitements sont disponibles, et que les bénéfices attendus sont uniquement symptomatiques ; de plus, le CHMP a pris en compte le fait que le clobutinol pouvait être vendu sans ordonnance;
- le CHMP, à la lumière des constatations précédentes, a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant du clobutinol n'est pas favorable.

Suite aux dispositions de l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA a préparé un avis, le 18 octobre 2007, recommandant le retrait des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments contenant du clobutinol énumérés en annexe I. Le CHMP recommande également que des mesures temporaires soient mises en place eu égard aux risques menaçant potentiellement le pronostic vital associés à la prolongation de l'intervalle QT et recommande ainsi à la Commission européenne que la commercialisation et l'utilisation des médicaments contenant du clobutinol soient suspendues immédiatement dans tous les États membres de l'UE concernés, dans l'attente de l'adoption de mesures finales.