



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

2 décembre 2009

THERACAP ¹³¹, gélule
1 gélule en flacon polycarbonate (CIP: 571 495-1)

Laboratoire GE HEALTHCARE SA

Iodure de sodium (¹³¹I) pour thérapie

Code ATC (2009) : V10XA01

Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Les **produits radiopharmaceutiques** ne doivent être utilisés que par des personnes qualifiées. Ils ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu l'autorisation spéciale prévue à l'article R 1333-24 du code de la Santé Publique.

Date de l'AMM (nationale) : 4 août 2009

Motif de la demande : inscription Collectivités.

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Iodure de sodium (^{131}I pour thérapie)

1.2. Indication

« L'iode-131 est indiqué pour le traitement des affections thyroïdiennes suivantes :

- Hyperthyroïdie : maladie de Basedow, goitre multinodulaire toxique ou nodules autonomes.

Le traitement par l'iode (^{131}I) de sodium est fréquemment associé à une intervention chirurgicale ou aux antithyroïdiens de synthèse».

- Carcinome thyroïdien vésiculaire et/ou papillaire, y compris en cas de métastases et de tissus thyroïdiens résiduels.

1.3. Posologie

« L'activité à administrer est appréciée par le clinicien. L'effet thérapeutique n'apparaît qu'au bout de plusieurs mois.

Chez l'adulte :

- Traitement de l'hyperthyroïdie.

L'activité administrée se situe généralement entre 200 et 800 MBq, mais il peut être nécessaire de répéter le traitement jusqu'à une activité cumulée maximale de 5 000 MBq. L'activité nécessaire dépend de la cause de l'hyperthyroïdie, de la taille de la thyroïde, de la fixation thyroïdienne et de la clairance de l'iode.

Dans la mesure du possible, il faut s'efforcer d'obtenir une euthyroïdie par des moyens pharmacologiques avant d'administrer l'iode radioactif pour traiter l'hyperthyroïdie.

- Thyroïdectomie et traitement des métastases.

Après une thyroïdectomie totale ou partielle, l'activité administrée en vue d'éliminer le reliquat de tissu thyroïdien est comprise entre 1 850 et 3 700 MBq.

Cette activité est fonction de l'importance du reliquat et de la fixation de l'iode-131.

Pour le traitement ultérieur des métastases, l'activité administrée varie entre 3 700 et 11000 MBq. »

Chez l'enfant et l'adolescent : l'activité administrée est une fraction de celle utilisée chez l'adulte. Elle est calculée en fonction de la masse ou de la surface corporelle, voir RCP.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

X	: Divers
X10	: Produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
X10X	: Autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique
X10XA	: composés iodés
X10XA01	: Iodure de sodium (¹³¹ I)

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Autres produits radiopharmaceutiques à usage thérapeutique contenant de l'iode¹³¹ et ayant les mêmes indications que THERACAP, administrés :

sous forme de gélule :

- IODURE DE SODIUM POUR THERAPIE MALLINCKRODT France, gélule
- CAPSION, gélule

sous forme de solution pour perfusion IV :

- IODURE DE SODIUM CIS BIO INTERNATIONAL, solution injectable

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Traitement des hyperthyroïdies : antithyroïdiens de synthèse, dérivés des thiourées :

- NEOMERCAZOLE 5 et 20 mg, comprimés (dci : carbimazole)
- BASDENE 25 mg, comprimés (dci : benzylthiouracile)
- PRORACYL 25 mg, comprimés / PROPYLTHIOURACILE 50 mg, comprimés

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Aucune étude clinique n'a été présentée par le laboratoire¹. L'efficacité de l'iode-131 dans ses indications AMM est bien établie.

Selon le RCP, des effets indésirables précoces et tardifs sont possibles :

- aggravation transitoire de l'hyperthyroïdie ; troubles digestifs (avec risque de contamination à ne pas négliger en cas de vomissements) ; thyroïdite et trachéite inflammatoire. L'exposition des glandes salivaires aux rayonnements pour stimuler leur sécrétion à l'aide de substances acides est recommandée afin d'éviter la survenue d'une sialadénite avec rarement agueusie, sécheresse de la bouche persistantes et dose-dépendante puis pertes de dents.
- hypothyroïdie tardive, hypoparathyroïdie transitoire.

Des études épidémiologiques portant sur la période de 1950 à 1975 ont montré une augmentation de la fréquence du cancer de l'estomac après traitement par iode-131. Des leucémies, des cancers vésicaux et mammaires ont été aussi décrits.

Au total, pour chaque patient, l'exposition aux radiations ionisantes doit être justifiée par le bénéfice attendu.

¹ Dans le cadre de la procédure coordonnées européenne de validation des médicaments radiopharmaceutiques, la documentation pharmaco-toxicologique et la documentation clinique ont été constituées sur la base des données bibliographiques.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

THERACAP est indiqué pour traiter, d'une part, l'hyperthyroïdie associée à une maladie de Basedow, un goitre multinodulaire toxique ou des nodules autonomes et, d'autre part, un carcinome thyroïdien vésiculaire et/ou papillaire, avec ou sans métastases et présence de tissus thyroïdiens résiduels. Ces situations engagent le pronostic vital.

Intérêt de Santé Publique

Le fardeau de santé publique induit par les affections thyroïdiennes de type hyperthyroïdie et carcinome thyroïdien différencié peut être considéré comme modéré. Celui concernant la sous-population des patients relevant des indications précitées de THERACAP est faible. L'amélioration de la prise en charge des patients atteints de cancer et de leur qualité de vie constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (Loi de santé publique 2004, Plan Cancer, Plan sur l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints de maladies chroniques). En l'absence de données cliniques disponibles, et compte tenu des alternatives à base d'iodure de sodium (I131) existantes, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de THERACAP en termes de morbi-mortalité. THERACAP n'a pas d'impact sur l'organisation du système de soins.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité THERACAP.

Le rapport efficacité/effets indésirables de THERACAP (iode-131) est important. Il s'agit d'un médicament généralement prescrit en 2^{ème} intention (maladie de Basedow notamment) et qui est fréquemment associé à une intervention chirurgicale ou aux antithyroïdiens de synthèse. Il existe des alternatives médicamenteuses.

Le service médical rendu par THERACAP est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

THERACAP, gélule n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités radiopharmaceutiques à usage thérapeutique à base d'iode (¹³¹I).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Un pré-requis indispensable pour envisager un traitement par l'iode 131 est l'identification précise du type d'hyperthyroïdie. La classification suivante peut être proposée :

- hyperthyroïdie auto-immune : maladie de Basedow, maladie de Hashimoto, forme mixte ;
- hyperthyroïdie autonome sur goitre diffus ou sur goitre uni ou multinodulaire.

4.3.1. Hyperthyroïdie

L'iode-131 a été introduit dès 1941 dans le traitement de l'hyperthyroïdie. L'efficacité de la radiothérapie interne par l'iode radioactif est liée au niveau élevé de dose absorbée (D) en Gray (Gy) qu'il est possible de délivrer au tissu thyroïdien et à la relative spécificité tissulaire de l'irradiation.

Selon les situations cliniques, les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS), la radiothérapie interne à l'iode 131 ou la chirurgie sont prescrits.

- Dans la maladie de Basedow, on propose habituellement en France un traitement médical par ATS (traitement d'attaque puis d'entretien associé ou non à la lévothyroxine). En cas de récurrence, de goitre très important, en cas de contre-indication aux ATS et chez les sujets peu coopérants ou âgés, un traitement par chirurgie ou iode-131 est envisagé.

- En cas d'adénome toxique et de goitre multinodulaire toxique, l'iode-131 ou la chirurgie (notamment en cas de goitre volumineux) sont utilisés.

4.3.2. Cancers thyroïdiens différenciés papillaire et/ou vésiculaire^{2,3}

L'iode-131 est prescrit après la chirurgie (radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131, irathérapie de totalisation, totalisation isotopique ou ablation isotopique) avec pour buts de :

- détruire le tissu thyroïdien normal restant (ou reliquats thyroïdiens) pour faciliter la surveillance ultérieure (par le dosage de la thyroglobuline sérique, l'échographie cervicale et si nécessaire la scintigraphie du corps entier (SCE) diagnostique à l'iode-131) ;
- traiter d'éventuels foyers tumoraux post-opératoires fixants macro ou microscopiques;
- compléter le bilan d'extension par la scintigraphie post-thérapeutique à l'iode-131, examen de haute sensibilité lorsque les reliquats thyroïdiens sont de petites dimensions
- augmenter la survie chez des patients classés à haut risque.

4.3.3. Modalités du traitement par l'iode-131 en France

Elles ont fait l'objet d'un guide⁴ de procédure à l'usage des médecins de médecine nucléaire (publié en 2006 par la SFMN et inspiré d'un *guideline* européen datant de 2003). Ce guide a pris en compte la législation française en matière de radioprotection (intégrant les directives européennes). L'habilitation à effectuer une radiothérapie métabolique interne vectorisée par l'iode 131 est délivrée par l'Autorité de sûreté nucléaire.

Par ailleurs :

- Conformément au RCP, « en principe, les antithyroïdiens de synthèse ne sont pas adaptés à la prise en charge thérapeutique des hyperthyroïdies liées aux thyroïdites subaiguës ou du post-partum, aux métastases fonctionnelles des cancers, aux adénomes thyroïdiens et aux états de résistance aux hormones thyroïdiennes. Ils sont contre-indiqués en cas de cancer de la thyroïde TSH-dépendant ».
- « Pour éviter la survenue d'une sialadénite, il est conseillé au patient de prendre des sucreries ou des boissons contenant de l'acide citrique afin de stimuler la sécrétion salivaire ».
- L'administration d'activités élevées d'iode-131 présente des risques pour l'environnement : des règles de collecte adaptés et de conservation des déchets contaminés doivent être observées, notamment en cas d'incontinence urinaire ou fécale. Selon l'activité administrée, des mesures appropriées afin d'éviter toute contamination (notamment à l'égard des enfants de moins de 10 ans et des femmes enceintes) doivent être prises.

4.4. **Population cible**

La population cible correspond aux patients ayant une hyperthyroïdie ou un cancer thyroïdien et relevant d'un traitement par iode-131. Le nombre de traitements à l'iode-131 est, en France, au moins de 20 000 par an (avis d'expert).

4.5. **Recommandations de la Commission**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'A.M.M.

² Conférence de consensus : prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Recommandations. Annales d'Endocrinologie 2007;68 :S57-S72.

³ Furio Pacini et al. Conférence de consensus : Consensus européen pour la prise en charge des patients avec cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire. Traduction de l'European Journal of Endocrinology 2005;153 :651-659.

⁴ Guide pour la rédaction de protocoles de traitement par iode 131 et de suivi des cancers thyroïdiens papillaires et vésiculaires. Groupe de travail « Chirurgie Endocrinienne Médecine Nucléaire Endocrinologie » (CEMEN) Société Française de Médecine Nucléaire (SFBMN), FRANCE 2006, Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique, Vol. 30, no10, p. 679-690.