



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS
30 novembre 2005

STIMU-TSH 125 microgrammes/1 ml, solution injectable
2 ampoule(s) en verre de 2 ml : 318 626-4

Laboratoire FERRING SAS

protireline

Date de validation de l'AMM : : 03/02/1998

Date des rectificatifs d' AMM : dernier rectificatif le 07/06/2002

Agréé à l'usage des collectivités

Motif de la demande : *Inscription Sécurité Sociale*

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

protiréline

1.2. Originalité

La protiréline est un tripeptide (L pyro-glutamyl-histidyl-prolinamide) obtenu par synthèse et de même formule que la TRH (thyrotropin releasing hormone ou thyrolibérine), hormone hypothalamique provoquant la libération de la TSH (ou thyrostimuline hypophysaire) responsable de l'activité sécrétoire de la glande thyroïde.

1.3. Indications

- Exploration dynamique de l'axe hypophyso-thyroïdien lorsque les examens hormonaux statiques ne permettent pas le diagnostic et le suivi thérapeutique des affections thyroïdiennes, en cas de :
 - o dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire,
 - o traitement visant à freiner la sécrétion de TSH lors des cancers thyroïdiens évolutifs.

- Exploration de la sécrétion de prolactine lorsque le diagnostic d'anomalie de la sécrétion est douteux.

1.4. Posologie

- Adultes :

L'épreuve de stimulation à la protiréline consiste à doser la TSH et éventuellement la prolactine dans le plasma sanguin avant et après injection intraveineuse de protiréline. L'administration d'une ampoule contenant 250 µg de protiréline doit être effectuée en I.V. lente (injection en 1 à 2 minutes).

- Enfants :

La posologie est à adapter à la surface corporelle. L'injection de protiréline à la dose de 200 µg/1,73m² de surface corporelle peut être faite dans la tubulure d'une perfusion de solution salée isotonique ou dans un cathéter veineux, afin de faciliter les prélèvements prévus dans le cadre de l'épreuve de stimulation à la protiréline.

Cette perfusion de solution salée isotonique ou la mise en place d'un cathéter veineux devra être débutée 20 minutes avant l'injection de protiréline et se poursuivre jusqu'au dernier prélèvement.

- **Exploration dynamique de l'axe hypophyso-thyroïdien lorsque les examens hormonaux statiques ne permettent pas le diagnostic et le suivi thérapeutique des affections thyroïdiennes, en cas de :**
 - o **dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire,**
 - o **traitement visant à freiner la sécrétion de TSH lors des cancers thyroïdiens évolutifs.**

Avant injection de protiréline (TRH) : faire un prélèvement pour dosage de TSH à - 5 minutes.

Après injection de protiréline (TRH): faire des prélèvements pour dosage de TSH à 15, 30, 60 et 120 minutes.

- **Exploration de la sécrétion de prolactine lorsque le diagnostic d'anomalie de la sécrétion est douteux.**

Avant injection de protiréline (TRH) : faire deux prélèvements pour dosage de prolactine à -20 et - 5 minutes.

Après injection de protiréline (TRH) : faire des prélèvements pour dosage de prolactine à 15, 30, 60 et 90 minutes.

Le sérum ou le plasma doit être conservé au congélateur à -20°C.

L'administration de protiréline doit être effectuée en I.V. lente en 1 à 2 minutes

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V : DIVERS
V04 : MEDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC
V04C : AUTRES MEDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC
V04CJ : TESTS POUR LA FONCTION THYROIDIENNE
V04CJ02 : Protiréline

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Il n'existe pas d'autre médicament à visée diagnostique dans ces indications.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Efficacité

Aucune nouvelle étude clinique n'a été déposée par la firme permettant de réévaluer l'efficacité diagnostique du test à la TRH.

La détermination de l'intérêt diagnostique de STIMU-TSH repose sur les recommandations de l'ANAES, des données de la littérature et des avis d'experts (Cf paragraphe 5.3).

Tolérance

Les effets indésirables, assez fréquemment rapportés en fin d'injection, sont : céphalée, nausée, sensation vertigineuse, lipothymie, flush et miction impérieuse.

Les données de pharmacovigilance recueillies au cours des 9 dernières années montrent que les effets indésirables observés sont rares. Cependant, trois cas graves de nécrose hémorragique de macroadénomes hypophysaires ont été observés. En cas de macroadénome hypophysaire, le bénéfice attendu du test de stimulation doit être discuté et rapporté au risque de nécrose hémorragique intratumorale.

Le profil de tolérance est acceptable.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Affections thyroïdiennes

Les affections diagnostiquées par cette spécialité peuvent être graves et engager le pronostic vital.

STIMU-TSH est utilisé à des fins diagnostiques.

Il s'agit d'un médicament de deuxième intention dans l'exploration dynamique de l'axe hypophyso-thyroïdien, lorsque les examens hormonaux statiques ne permettent pas le diagnostic et le suivi thérapeutique des affections thyroïdiennes.

Il n'existe pas d'alternative dans la stratégie diagnostique permettant une exploration dynamique de l'axe hypophyso-thyroïdien.

En termes de santé publique, le fardeau induit par les affections diagnostiquées par STIMU-TSH est faible.

Compte tenu :

- de la disponibilité de STIMU-TSH aux collectivités pour les affections dont le test à la TRH demeure un outil de diagnostic utilisé,
- de l'existence de stratégies diagnostiques de première intention pour l'exploration de l'axe hypophyso-thyroïdien,

le besoin diagnostique peut être considéré comme couvert.

Au vu des données disponibles, aucun impact n'est attendu sur la morbi-mortalité avec la spécialité STIMU-TSH.

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

En vue d'établir le diagnostic des affections thyroïdiennes en cas de dysthyroïdies hypothalamo-hypophysaires, le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Dans le traitement des cancers thyroïdiens, le rapport efficacité/effets indésirables n'est pas établi.

Le service médical rendu par cette spécialité est important dans l'exploration des affections thyroïdiennes en cas de dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire.

Il est insuffisant dans le traitement des cancers thyroïdiens évolutifs.

Affections relatives à des troubles de la sécrétion de prolactine

Les affections diagnostiquées par cette spécialité peuvent être graves et engager le pronostic vital.

STIMU-TSH est utilisé à des fins diagnostiques.

Compte tenu du développement des techniques d'imagerie et notamment l'IRM, STIMU-TSH n'a plus de place dans la stratégie diagnostique.

Compte tenu de la faible spécificité du test à la TRH dans le diagnostic les affections relatives aux troubles de la sécrétion de prolactine et de la disponibilité des techniques d'imagerie médicale (notamment l'IRM), le rapport efficacité/effets indésirables est insuffisant.

Le service médical rendu par cette spécialité est insuffisant.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu des données disponibles, STIMU-TSH conserve un intérêt diagnostique dans la prise en charge des patients uniquement en cas de dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire.

4.3. Place dans la stratégie diagnostique

Action de la TRH sur la sécrétion de TSH

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie¹

Depuis l'avènement du dosage de la TSH de 2^{ème} ou de 3^{ème} génération (dosages ultrasensibles), il n'y a plus d'intérêt à utiliser le test à la TRH pour établir le diagnostic d'hyperthyroïdie patente. L'intérêt clinique du test pour identifier les « vrais euthyroïdiens » de ceux ayant une hyperthyroïdie fruste n'est pas établi.

Toutefois, le test à la TRH peut être utile dans certaines circonstances comme le diagnostic:

- des adénomes thyrotropes de l'antéhypophyse (la TSH n'est théoriquement pas stimulable par la TRH)
- du syndrome de résistance hypophysaire sélective ou préférentielle aux hormones thyroïdiennes (la TSH répond à la stimulation de la TRH).

Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie²

L'intérêt principal du test à la TRH est le diagnostic d'hypothyroïdie secondaire (la réponse à la stimulation est faible ou nulle) ou tertiaire (la réponse est retardée).

Depuis l'avènement des dosages ultrasensibles de la TSH, le test au TRH n'a pas d'intérêt pour diagnostiquer une hypothyroïdie primaire. Son intérêt pour diagnostiquer une hypothyroïdie fruste n'est pas établi.

Traitement visant à freiner la sécrétion de TSH lors des cancers thyroïdiens évolutifs

Dans le traitement des cancers thyroïdiens évolutifs, la stimulation de la TSH par la TRH n'a plus aucune utilité dans la confirmation du caractère freinateur d'un traitement par les hormones thyroïdiennes (Avis d'experts). Le test à la TRH est maintenant remplacé par les dosages ultrasensibles de TSH. Une valeur abaissée de la concentration plasmatique de TSH (inférieure à la limite inférieure de la normale) obtenue grâce à un dosage ultrasensible

¹ ANAES, Diagnostic et surveillance biologiques de l'hyperthyroïdie de l'adulte, Recommandations pour la pratique clinique, Février 2000

² ANAES, Diagnostic et surveillance biologiques de l'hypothyroïdie de l'adulte, Décembre 1998

de TSH a la même signification qu'une absence de réponse à la TRH dans l'évaluation du caractère freinateur d'un traitement par les hormones thyroïdiennes dans le cadre du suivi d'un carcinome thyroïdien. Ainsi, dans le traitement des cancers thyroïdiens évolutifs, la TRH n'a plus de place dans la stratégie thérapeutique.

Action de la TRH sur la sécrétion de prolactine

La prolactine est une hormone sécrétée par l'hypophyse, dont le rôle principal est de déclencher puis de maintenir la lactation après la grossesse. Le taux de prolactine est normalement augmenté au cours de la grossesse et de la période d'allaitement. En dehors de ces situations physiologiques et d'une éventuelle prise médicamenteuse, le taux de prolactine s'élève au cours de l'hypothyroïdie sévère, au cours de l'insuffisance rénale chronique et des cirrhoses. L'étiologie principale d'une augmentation de la prolactinémie est l'existence d'un adénome à prolactine. Le taux de prolactine est généralement corrélé à la taille de la tumeur.

D'après la littérature^{3,4} et les avis d'experts, les techniques d'imagerie à haute résolution (IRM notamment) ont rendu le test à la TRH obsolète pour distinguer les prolactinomes des hyperprolactinémies idiopathiques. Le test à la TRH apparaît en effet, peu spécifique pour différencier ces deux affections. L'imagerie représente désormais la méthode de choix dans cette stratégie diagnostique

4.4. Population cible

La taille de la population cible est difficile à estimer car les données de prévalence ne permettent pas de comptabiliser tous les patients qui réalisent ce test diagnostique mais uniquement ceux qui sont atteints par l'une des affections faisant l'objet des indications de STIMU-TSH.

Ainsi, en l'absence de données épidémiologiques satisfaisantes, la population traitée ne devraient pas dépasser le nombre d'unités vendues dans le cadre hospitalier ou en rétrocession, soit une population cible de **15 000 patients** environ.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux uniquement dans l'indication :

« Exploration dynamique de l'axe hypophyso-thyroïdien lorsque les examens hormonaux statiques ne permettent pas le diagnostic et le suivi thérapeutique des affections thyroïdiennes, en cas de dysthyroïdie d'origine hypothalamo-hypophysaire »

4.5.1. Conditionnement : Adapté aux conditions de prescription

4.5.2. Taux de remboursement : 65%

³ Faglia G. The clinical impact of the thyrotropin-releasing hormone test. *Thyroid* 1998; 8(10): 903-8.

⁴ Le Moli R., Endert E., Fliers E., Prummel M.F., Wiersinga WM. Evaluation of endocrine tests. A: the TRH test in patients with hyperprolactinaemia. *J Med* 2003; 61(2): 44-48.