



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

4 février 2009

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée limitée conformément au décret du 27 octobre 1999 (JO du 30 octobre 1999) et à l'arrêté du 6 novembre 2007 (JO du 13 novembre 2007)

EUTHYRAL, comprimé sécable
Boîte de 50 (CIP : 374 837-7)

MERCK LIPHA SANTE

Lévothyroxine (100 µg par comprimé) + liothyronine (20 µg par comprimé)

Date du Visa : 30 mars 1977 - Date de l'AMM : 18 novembre 1997

Motif de la demande : Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux.

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Lévothyroxine ou T4 (100 µg par comprimé) + liothyronine ou T3 (20 µg par comprimé)

1.2. Indication(s)

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse.
- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

1.3. Posologie

Cf. R.C.P.

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis de la Commission du 6 septembre 2000

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste

Cette spécialité est un médicament de deuxième intention

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste

Cette spécialité est un médicament d'appoint

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité

SMR faible

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues
H03	Médicaments de la thyroïde
H03A	Préparations thyroïdiennes
H03AA	Hormones thyroïdiennes
HO3AA03	Associations de levothyroxine et liothyronine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1 Médicaments de comparaison

- Lévothyroxine sodique (T4) :

LEVOTHYROX 25µg, 50 µg, 75 µg, 100 µg, 125 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg
comprimé sécable

L THYROXINE SERB 0,15mg/ml solution buvable en gouttes

- Liothyronine (T3) :

CYNOMEL 25µg comprimé sécable

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

4. REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire a déposé les résultats de 8 études randomisées comparant la T4 seule à l'association T4+T3, dont 5 en cross over. Ces études n'ont pas été conduites avec la spécialité EUTHYRAL ni avec une spécialité de dosage équivalent. De ce fait les études ne permettent pas de conclure sur l'efficacité de cette association fixe et ne seront pas détaillées^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

4.2. Sécurité

Le laboratoire a déposé :

- un rapport périodique de pharmacovigilance, avec des données mondiales, couvrant la période du 1^{er} janvier 2004 au 31 décembre 2006,
- un rapport périodique de synthèse, avec des données françaises, couvrant la période du 01 décembre 2000 au 31 décembre 2005 (2 714 200 traitements – mois) et
- un addendum à ce dernier rapport couvrant la période du 01 janvier 2006 au 31 mai 2007.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le profil de tolérance de cette association fixe de T3 et T4.

5. DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS (cumul mobile annuel à mai 2008), il a été observé 51.000 prescriptions de EUTHYRAL. La posologie moyenne est de 1 comprimé par jour et les indications sont conformes au R.C.P.

1 APPELHOF BC, FLIERS E, WEKKING EM, SCHENE AH, et al. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2666-74. Epub 2005 Feb 10.

2 CLYDE PW, HARARI AE, GETKA EJ, SHAKIR KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Dec 10;290(22):2952-8.

3 ESCOBAR-MORREALE HF, BOTELLA-CARRETERO JI, GÓMEZ-BUENO M, et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. *Ann Intern Med.* 2005 Mar 15;142(6):412-24.

4 RODRIGUEZ T, LAVIS VR, MEININGER JC, KAPADIA AS, STAFFORD LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract.* 2005 Jul-Aug;11(4):223-33.

5 SARAVANAN P, SIMMONS DJ, GREENWOOD R, PETERS TJ, DAYAN CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with triiodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):805-12. Epub 2004 Dec 7

6 SIEGMUND W, SPIEKER K, WEIKE AI, GIESSMANN T, et al. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Jun;60(6):750-7

7 SLAWIK M, KLAWITTER B, MEISER E, SCHORIES et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4115-22. Epub 2007 Aug 21

8 WALSH JP, SHIELS L, LIM EM, BHAGAT CI, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4543-50.

6. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

Les données fournies par le laboratoire et les données acquises de la science sur les pathologies concernées ainsi que ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

- Hypothyroïdies d'origine haute ou basse

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et substitutif

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Cette spécialité est un médicament de seconde intention, chez les patients non équilibrés par levothyroxine seule.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité. Chaque principe actif de l'association fixe est disponible séparément, la T3 n'étant disponible qu'à la dose de 25 µg.

Compte tenu de la place dans la stratégie thérapeutique de la spécialité EUTHYRAL pour cette indication, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour cette spécialité dans cette indication."

Compte-tenu du peu de données disponibles, le service médical rendu par EUTHYRAL est faible dans cette indication.

- Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH, à l'exclusion des cancers différenciés de la thyroïde.

L'affection concernée par cette spécialité se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.

Cette spécialité est un médicament à visée freinatrice et parfois substitutive.

Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité dans cette indication est modeste.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à cette spécialité. Chaque principe actif de l'association fixe est disponible séparément.

Compte-tenu du peu de données disponibles, le service médical rendu par EUTHYRAL est faible dans cette indication.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur un traitement substitutif chronique par levothyroxine (T4) en première intention. Sa demi-vie permet une prise quotidienne. Les doses seront adaptées en fonction des signes cliniques et du dosage de TSH.

D'après les experts, certains patients se sentent mieux équilibrés par l'association fixe de T4 + T3 que par de la T4 seule.

6.3. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

6.3.1 Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

6.3.2 Taux de remboursement : 35 %