



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

30 novembre 2011

EUTHYRAL, comprimé sécable

Boîte de 50 (CIP : 374 837-7)

Laboratoire Merck Serono

DCI	Lévothyroxine sodique (100 µg) , liothyronine sodique (20 µg)
Code ATC (libellé)	H03AA03 (hormones thyroïdiennes en association)
Conditions de Prescription et de Délivrance	Liste II
AMM (procédure)	18/11/1997 (nationale)
Motif de demande/d'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu suite à la saisine de la Commission de la transparence du 16 juin 2011 par la Direction de la Sécurité Sociale en vertu de l'article R 163-19/6° du code de la sécurité sociale.

01 Contexte

La Commission de la transparence a été saisie par la Direction de la Sécurité Sociale pour rendre un nouvel avis sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités dont le taux de participation de l'assuré a été modifié sur la base d'un SMR faible apprécié par la Commission de la transparence avant le 5 janvier 2010 (décret n°2010-6 du 5 janvier 2010¹).

Dans le cadre de cette demande, le laboratoire estime que le SMR par EUTHYRAL est modéré dans les deux indications de l'AMM sur la base des arguments suivants : « Chez certains patients l'administration de T4 seule pourrait ne pas suffire à combler les besoins physiologiques en T3 in situ. [Joffe, 2007].

Même si la dernière méta-analyse publiée [Grozinsky, 2006] n'a pas permis de mettre en évidence l'intérêt de l'ajout de T3 au traitement par la T4, il s'avère que lorsque l'appréciation du patient était demandée dans les études analysées dans cette méta-analyse, celle-ci était dans un cas sur deux en faveur du traitement combiné.

Cette observation clinique est en accord avec la pratique quotidienne, au cours de laquelle les médecins sont confrontés à certains patients insatisfaits de la monothérapie par la lévothyroxine et chez lesquels le traitement combiné apporte des résultats cliniques favorables. [Joffe, 2008], [Blanchard, 2004] »

02 Principes actifs

Lévothyroxine sodique (T4), 100 µg

Liothyronine sodique (T3), 20 µg

03 Indications thérapeutiques

- « - 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. »

04 Posologie

« Réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

En début de traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radio-immunologiques de T3, T4 et de TSH.

Le traitement s'administre en une seule prise quotidienne le matin à jeun.

Chez l'adulte : Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète sera établie progressivement et avec prudence. Dans le cas où EUTHYRAL est prescrit en relais d'un traitement par lévothyroxine seule à une posologie de 50 µg par jour ou plus, le traitement par EUTHYRAL pourra être initié à la posologie de ½ comprimé par jour. Dans les autres cas, la posologie initiale est de ¼ de comprimé par jour. La dose quotidienne est à augmenter par palier, de façon hebdomadaire, en fonction des résultats cliniques et biologiques. La dose de substitution optimale est variable d'un individu à l'autre et selon l'âge et l'état cardiologique du sujet.

Chez l'enfant : Le traitement est réservé à l'enfant de plus de 6 ans (en raison de la forme pharmaceutique : comprimé).

¹http://legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20100106&numTexte=23&pageDebut=00338&pageFin=00338

La posologie sera établie en fonction des résultats des dosages hormonaux.

Surveillance des malades : Elle sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, palpitation, insomnie) et sur la biologie par les dosages radio-immunologiques de T3, T4 et de TSH. »

05 Comparateurs

05.1 Classement ATC (2011)

H : Hormones Systémiques, Hormones Sexuelles Exclues
H03 : Médicaments de la thyroïde
H03A : Préparations thyroïdiennes
H03AA : Hormones thyroïdiennes
H03AA03 : Associations de lévothyroxine et liothyronine

05.2 Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

La prise s par e de lévothyroxine (Comprimés : LEVOTHYROX 25   200  g et génériques, solution buvable 0,15 mg/ml ou solution injectable 0,2 mg/ml : L Thyroxine SERB) et de liothyronine (Comprimés : CYNOMEL 25  g).

Les SMR de ces spécialités sont résumés dans le tableau joint en annexe.

05.3 Médicaments à même vis e thérapeutique

Ce sont toutes les spécialités à base de T4 décrites ci-dessus et administr es en monothérapie.

05.4 Autres comparateurs

Sans objet

06 Données de prescription et/ou d'utilisation

06.1 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2011) EUTHYRAL a fait l'objet de 63 000 prescriptions.

Le faible nombre de prescription ne permet pas l'analyse qualitative des données.

06.2 Autres données d'utilisation

Sans objet

07 Rappel des évaluations précédentes par la Commission de la transparence

► Avis du 4 février 2009 : renouvellement d'inscription

« 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. »

08 Analyse des données disponibles depuis le précédent avis

08.1 Données cliniques disponibles

Chez certains patients, des symptômes d'hypothyroïdie subsistent malgré un traitement par thyroxine (T4). Dans ce contexte, des études cliniques et des méta-analyses ont comparé l'efficacité et la tolérance de la thyroxine en monothérapie par rapport à l'association thyroxine (T4) + thyronine (T3).

Méta-analyse de Grozinsky-Glasberg 2006²

Cette méta-analyse a inclus 11 études cliniques randomisées (n=1216 patients) publiées jusqu'en septembre 2005, a comparé l'efficacité et tolérance de l'administration de T4 en monothérapie (25 à plus de 50 µg/j) à l'association T4 + T3 (doses comprises entre 10 et 25 µg/j) en termes de symptômes liés à hypothyroïdie.

Résultats :

Les différences observées entre monothérapie par T4 et association T4+T3 ont été les suivantes :

- Douleurs corporelles (4 études) : différence 0,00, IC 95% [-0,34 ; 0,35], NS,
- Dépression (11 études) : différence 0,07, IC 95% [-0,20 ; 0,34], NS,
- Fatigue (6 études) : différence -0,12, IC 95% [-0,33 ; 0,09], NS,
- Anxiété (7 études) : différence 0,00, IC 95% [-0,12 ; 0,11], NS,
- Qualité de vie (7 études) : différence 0,03, IC95% [-0,09 ; 0,15], NS.

En ce qui concerne l'impact sur la fonction cognitive, aucune différence significative n'a été démontrée quelque soit l'échelle utilisée :

- « Symbol Digit Modalities test », 7 études : différence 0,15, IC 95% [-0,79 ; 0,108], NS,
- « Digit Span Test of the Wechsler Adult Intelligence Scale III », 8 études : différence -0,02, IC 95% [-0,25 ; 0,22], NS.

Les variations de poids ont été évaluées dans 7 des 11 études incluses dans la méta-analyse ; une réduction significative du poids a été observée dans le groupe traité par l'association T4+T3 versus T4 seule : différence -0,10 kg, IC 95% [-0,13 ; -0,07].

Dans cette méta-analyse, aucune différence significative n'a été observée sur les différents critères d'efficacité étudiés (douleurs corporelles, dépression, fatigue, anxiété, qualité de vie) à l'exception d'une perte de poids plus importante dans le groupe traité par l'association T4+T3. Aucune différence significative en termes de tolérance, n'a été observée entre les groupes traités par l'association T4+T3 versus T4 seule : RR 1,19, IC 95% [0,63 ; 2,24], NS.

Etude Nygaard 2009³

L'objectif de cette étude était de comparer l'association T4 (50 µg)* +T3 (20 µg) versus T4 à la dose de 50 µg, en termes de qualité de vie.

Cette étude comparative T4 + T3 versus T4 en monothérapie, randomisée en double aveugle et cross-over a été réalisée chez 59 patients (30 patients au cours de la première période puis 29 au cours de la seconde) avec hypothyroïdie (TSH > 20 nmol/l et T4 sérique < 60 nmol/l) suivis pendant 12 semaines.

** la dose de T4 testée dans cette étude (50 µg) ne correspond pas à celle contenue dans la spécialité EUTHYRAL (100 µg).*

² Grozinski-Glasberg et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab 2006 ;91 :2592-9.

³ Nygaard et al. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3-triiodothyronine versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomised cross-over study. European Journal of Endocrinology 2009;161:895-902.

Résultats :

La qualité de vie et la dépression ont été évaluées sur la base de 11 critères : échelle de dépression, santé globale, fonctionnement social, santé mentale, vitalité, somatisation, sensibilité interpersonnelle, dépression, anxiété, index global de sévérité et score de symptômes positifs.

Une amélioration significative de 7 des 11 dimensions étudiées (échelle de dépression, santé globale, vitalité, dépression, anxiété, index global de sévérité et score de symptômes positifs), a été observée avec l'association T4 + T3 versus T4 seule.

Aucune différence significative n'a cependant été observée sur les 4 autres critères : santé mentale fonctionnement social somatisation, sensibilité interpersonnelle.

Dans cette étude, 5 effets indésirables ont été observé avec l'association T4+T3 (3 palpitations, 1 sudation excessive, 1 instabilité psychologique) et 9 avec la T4 seule (5 palpitations, 1 sudation excessive, 3 instabilités psychologiques) mais aucune différence significative en termes de tolérance n'a été observée.

Cette étude n'a pas été conduite avec la spécialité EUTHYRAL ni avec une spécialité de dosage équivalent ; la supériorité d'EUTHYRAL à l'association libre ne peut donc pas être établie sur la base de cette étude.

08.2 Nouvelles données de tolérance disponibles

■ Données issues des PSUR

Dans le rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2009, l'exposition totale des patients à EUTHYRAL a été de 202 930 patients-années. Au cours de cette période, 10 effets indésirables, dont 3 graves, ont été notifiés :

- 3 cas graves : hyperthyroïdie, désorientation et choc,
- 7 cas non graves : douleurs abdominales, manque d'efficacité (2), crampes et douleurs musculaires, érythème, allergie cutanée, réduction du rythme cardiaque.

L'analyse de ces cas n'a pas modifié le profil de tolérance de l'association T4+T3.

■ Données issues du RCP

Une demande de modification du RCP a été déposée par le laboratoire le 13/09/2011 et est actuellement en cours d'évaluation à l'Afssaps. Elle consiste en l'ajout des éléments suivants :

- paragraphe « contre-indications » : ajout des insuffisances hypopituitaires non traitées et des insuffisances corticosurrénales non traitée, infarctus du myocarde, myocardite aiguë,
- paragraphe « mises en garde et précautions d'emploi » : ajout de précautions chez les patients présentant une insuffisance coronarienne, une insuffisance cardiaque, une tachyarythmie, une angine de poitrine, de l'artériosclérose, de l'hypertension,
- paragraphe « effets indésirables » : ajout des réactions allergiques et des angioedèmes rapportés,

Selon le RCP actuellement en vigueur, les effets indésirables observés avec EUTHYRAL sont : aggravation d'une cardiopathie (angor, infarctus, trouble du rythme...), signes d'hyperthyroïdie et hypocalciurie chez l'enfant.

08.3 Conclusion

Chez certains patients, des symptômes d'hypothyroïdie subsistent malgré un traitement par thyroxine (T4). Dans ce contexte, des études cliniques et des méta-analyses ont comparé l'efficacité et la tolérance de la thyroxine en monothérapie par rapport à l'association libre thyroxine (T4) + thyronine (T3).

Dans la méta-analyse de Grozinsky-Glasberg 2006², qui a inclus 11 études cliniques randomisées (n=1216 patients) publiées jusqu'en septembre 2005, aucune différence significative n'a été observée sur les différents critères d'efficacité étudiés (douleurs corporelles, dépression, fatigue, anxiété, qualité de vie) à l'exception d'une perte de poids plus importantes dans le groupe traité par l'Association T4+T3. Aucune différence significative en termes de tolérance, n'a été observée entre les groupes traités par l'association T4+T3 versus T4 seule : RR 1,19, IC 95% [0,63 ; 2,24].

Dans l'étude Nygaard 2009³, une amélioration significative de 7 des 11 dimensions étudiées (échelle de dépression, santé globale, vitalité, dépression, anxiété, index global de sévérité et score de symptômes positifs), a été observée avec l'association T4 (50µg)+T3(20µg) versus T4 (50µg) seule. Cependant, aucune différence significative n'a été observée sur les 4 autres critères : santé mentale fonctionnement social somatisation, sensibilité interpersonnelle.

Cette étude n'a pas été conduite avec la spécialité EUTHYRAL ni avec une spécialité de dosage équivalent ; la supériorité d'EUTHYRAL à l'association libre ne peut donc pas être établie sur la base de cette étude.

Selon le RCP actuellement en vigueur, les effets indésirables observés avec EUTHYRAL sont : aggravation d'une cardiopathie (angor, infarctus, trouble du rythme...), signes d'hyperthyroïdie et hypocalciurie chez l'enfant.

09 Réévaluation du Service Médical Rendu

« Hypothyroïdie 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 faible.

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.

« 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 faible.

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.

De plus, les données fournies par le laboratoire ne sont pas susceptibles de modifier le SMR d'EUTHYRAL qui reste faible dans les indications de l'AMM.

10 Stratégie thérapeutique^{4,5}

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.

Les recommandations anglaises⁴ précisent que l'efficacité de l'ajout de tri-iodothyronine (T3), n'a pas été scientifiquement démontrée ; par ailleurs, un risque potentiel d'atteinte osseuse (ostéoporose) et cardiaque (arythmies) semble avoir été identifié.

Les recommandations américaines⁵ précisent quant à elles que la liothyronine (T3) peut être utilisée en association à la T4 sur de courtes périodes en cas de cancer de la thyroïde avec iode radioactif. L'administration chronique de T3 n'est cependant pas recommandée en raison d'un risque augmenté d'hyperthyroïdie iatrogène.

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

12 Recommandations de la Commission

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

► Conditionnement : adaptés aux conditions de prescription

► Taux de remboursement : 15%

⁴ Singer et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. JAMA 1995;273:808-12.

⁵ The diagnosis and management of primary hypothyroidism. Royal College of Physician 2008.

Annexe : Spécialités appartenant à la même classe pharmaco thérapeutique

DCI	Spécialité	Forme pharmaceutique Voie d'administration	Conditionnement	Commercialisation depuis	Indication (si libellé différent)	Niveau de SMR
Lévothyroxine sodique *	LEVOTHYROX 25 µg	Comprimé sécable	Boîte de 30	07/2010	- Hypothyroïdies. - Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	Important
			Boîte de 90	09/2010		
	LEVOTHYROX 50 µg		Boîte de 30	07/2010		
			Boîte de 90	09/2010		
	LEVOTHYROX 75 µg		Boîte de 30	07/2010		
	LEVOTHYROX 100 µg		Boîte de 30	07/2010		
	LEVOTHYROX 125 µg		Boîte de 30	07/2010		
	LEVOTHYROX 150 µg		Boîte de 30	07/2010		
	LEVOTHYROX 175 µg		Boîte de 30	07/2010		
	LEVOTHYROX 200 µg		Boîte de 30	07/2010		
Liothyronine	CYNOMEL 25 µg	Comprimé sécable	Boîte de 30	1961	1/ Traitement substitutif des hypothyroïdies dans le cas où un effet rapide ou transitoire est souhaité : - hypothyroïdie menaçant le pronostic vital, - traitement substitutif de courte durée avant administration d'iode 131 chez des patients habituellement traités par la lévothyroxine. 2/ Traitement d'appoint pour le freinage de la sécrétion de TSH dans certains cancers TSH dépendants, certains goitres simples et certains nodules. 3/ Traitement d'appoint dans le traitement des résistances périphériques aux hormones thyroïdiennes.	Important
Lévothyroxine sodique	L THYROXINE SERB 0,15 mg/ml	Solution buvable en gouttes	Flacon compte-gouttes de 15 ml	2008	- Toutes les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes. - Toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.	Important
Lévothyroxine sodique	L THYROXINE SERB 0,2 mg/ml	Solution injectable	Ampoules de 1 ml, boîte de 6	2007	- Coma myxoédémateux. - Hypothyroïdiens ne pouvant déglutir.	NA

Cet avis est disponible sur le site de la Haute Autorité de santé : <http://www.has-sante.fr>