

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : < TCaps (Genévrier) >
Indication(s) du médicament concerné : < Hypothyroïdie, traitement hormonal freinateur et substitutif >

Nom et adresse de l'association : **Association « Vivre sans Thyroïde »**
2 avenue d'Expert – 31490 Léguevin
Site : www.forum-thyroide.net
info@forum-thyroide.net

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire

Enquête via les **réseaux sociaux** : mise en ligne d'un **questionnaire** adressé aux utilisateurs du TCaps. Publication du lien sur le forum de discussion, sur la page Facebook et le groupe Facebook de l'association, ainsi que dans deux groupes Facebook d'utilisateurs du TCaps (« La capsule jaune » et « Utilisateurs de TCAPS en France »). Le lien a ensuite été partagé sur plusieurs autres groupes.

Questionnaire en ligne du 1^{er} au 12 octobre 2018, soit 12 jours.

Nombre de participants : 700

Elaboration du questionnaire sur le site SurveyMonkey par les membres actifs et les membres du CA de l'association.

Analyse des résultats par les membres actifs et les membres du CA de l'association.

Lien vers l'analyse :

https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Dossier_TCaps_Analyse_Questionnaire.pdf

L'association n'a pas reçu d'aide extérieure.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Les hormones thyroïdiennes régulent toutes les fonctions du métabolisme : température, digestion, rythme cardiaque, concentration, peau/cheveux, fertilité, libido ... Les hormones thyroïdiennes sont également très importantes pour le bon développement du bébé pendant la grossesse.

Un manque d'hormones fait que tout fonctionne au ralenti : cœur lent, troubles de mémoire et de concentration, vitesse de réaction amoindrie, fatigue, déprime, frilosité, constipation, prise de poids, peau sèche et épaisse, perte de cheveux, douleurs musculaires et articulaires ... chez la femme enceinte, risque de fausses couches ou de retard de développement du bébé ... Après un cancer de la thyroïde, s'il reste des cellules cancéreuses, un traitement mal équilibré, avec une TSH trop élevée, peut stimuler les cellules encore présentes et provoquer une récurrence.

Les symptômes d'une dysthyroïdie peuvent être très invalidants, et empêcher de mener ses études, de réussir ses examens, de mener une vie familiale, sociale et professionnelle normale.

Les aspects qui posent le plus de difficultés dans les pathologies thyroïdiennes sont : leur caractère très majoritairement chronique nécessitant des traitements à vie, et une substitution médicamenteuse à marge étroite rendant difficile l'atteinte d'un équilibre hormonal satisfaisant pour un nombre non négligeable de patients. Les facteurs affectant les niveaux sériques des hormones thyroïdiennes dans le cadre des traitements de substitution sont imparfaitement connus et maîtrisés à ce jour, mais des disparités dans les niveaux d'absorption digestive semblent constituer un facteur important.

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

En plus des problèmes physiques, ce sont surtout la fatigue « plombante » et l'impact de l'hypothyroïdie sur le psychisme (dépression, désintérêt, apathie ...) qui affectent l'entourage : ils créent ou amplifient les problèmes de couple, désorganisent la vie familiale et mettent en danger son équilibre ... La maladie a souvent un fort impact hormonal direct sur la vie sexuelle (à la fois en raison des difficultés physiques : fatigue, manque de lubrification etc), mais surtout à cause de la baisse de la libido.

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

L'hypothyroïdie se traite en remplaçant les hormones que la thyroïde ne fabrique plus (parce qu'elle ne fonctionne plus correctement, ou parce qu'elle a été enlevée, p.ex. à cause de nodules ou d'un cancer) par une hormone de synthèse, la lévothyroxine sodique.

Au printemps 2017, un peu plus de 3 millions de patients français prenaient des hormones thyroïdiennes – le Levothyrox (Merck) avait un quasi-monopole, avec 99% de parts de marché. La seule alternative était la L-Thyroxine en gouttes (Serb), prescrite essentiellement aux enfants et aux personnes présentant un problème de déglutition. La production du générique (Biogaran) venait d'être arrêtée (fin 2016).

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Suite au changement de formule du Levothyrox (fin mars 2017), un grand nombre de patients ont présenté des effets indésirables, parfois très handicapants (environ 40.000 signalements de pharmacovigilance, 3 rapports de pharmacovigilance publiés le 11/10/17¹, le 30/1/18² et le 6/7/18³) - mais n'avaient alors, pendant plusieurs mois, aucune alternative à leur disposition.

La prescription et la délivrance de la seule alternative disponible, les gouttes de Serb, a été rapidement restreinte pour éviter une rupture de stock.

Le ministère de la santé a annoncé la mise à disposition d'alternatives, le 15 septembre 2017⁴, mais elles ont tardé à arriver (fin octobre/début novembre 2017), et ont été difficiles à trouver en pharmacie pendant plusieurs mois : importation (temporaire et limitée) d'Euthyrox (Merck), équivalent à l'ancienne formule du Levothyrox (dont la formule avait changé uniquement en France), L-Thyroxin Henning (Sanofi), Thyrofix (Unipharma). Les restrictions concernant la L-Thyroxine en gouttes (Serb) ont été levées en mars 2018.

Liste des spécialités à base de lévothyroxine (au 25 mai 2018) :

https://ansm.sante.fr/content/download/110671/1402129/version/4/file/LEVOTHYROXINE_document-professionnels-mai2018.pdf

Chacune de ces spécialités présente certains inconvénients :

- **Levothyrox** (Merck), nouvelle formule : mal supportée par un certain nombre de patients (plus de 40.000 signalements de PV). Parmi les excipients, il y a du mannitol, mal toléré par certains patients.
- **Euthyrox** (Merck) : il s'agit de l'ancienne formule, dont Merck annonce la disparition, partout en Europe, courant 2019, elle n'est donc pas pérenne (et très difficile à trouver, réservée aux patients à qui elle a déjà été prescrite dès octobre 2017). Certains patients tolèrent mal son excipient principal, le lactose.
- **L-Thyroxin Henning** (Sanofi) : mêmes dosages (8 dosages différents, du 25 au 200) que le Levothyrox/Euthyrox. L'un des excipients est l'huile de ricin, qui peut occasionner des troubles gastrointestinaux chez certains patients sensibles
- **Thyrofix** (Unipharma) : généralement bien supporté, mais qui n'existe qu'en 4 dosages (25, 50, 75, 100), et les comprimés ne sont pas sécables => difficultés pour ajuster correctement le dosage, avec le degré de finesse nécessaire pour les substitutions thyroïdiennes
- **L-Thyroxine** en gouttes (Serb) : doit être conservée au réfrigérateur (donc logistique complexe, par ex non prescrite aux patients ayant besoin de souvent se déplacer hors domicile), nécessite de compter les gouttes (un adulte aura besoin d'un nombre important, car une goutte ne fait que 5 µg, d'où risques d'erreur de dosage). Contient éthanol et huile de ricin, mal tolérés par certains patients sensibles.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

La « crise du Levothyrox » (et le fait qu'on n'ait toujours aucune explication des effets indésirables) a attiré l'attention du grand public sur le rôle des excipients des médicaments (qui peuvent modifier l'absorption du principe actif, tout particulièrement quand il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite comme la lévothyroxine), et a créé beaucoup d'inquiétudes.

¹ <https://ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf>

² https://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-30-01-2018.pdf

³ https://ansm.sante.fr/content/download/146439/1931979/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-06-07-2018.pdf

⁴ https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/150917_cp_alternatives_au_levothyrox.pdf

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Beaucoup de patients ont souhaité changer de médicament, et ont voulu trouver un médicament avec le moins d'excipients possible, disposant d'une grande facilité d'emploi et permettant un ajustement très fin du dosage.

Le TCaps (appelé Tirosint en Suisse, et Tiche en Italie, fabriqué par le laboratoire IBSA, commercialisé en France par le laboratoire Genévrier) se présente sous forme de capsules molles, avec très peu d'excipients (uniquement glycérine et eau, dans une capsule en gélatine de petite taille, facile à absorber, et disponible en 12 dosages différents (en plus des 8 dosages standard, de 25 à 200, il y a également le 13 µg, le 88 µg, le 112 µg et le 137 µg).

Via les réseaux sociaux et les contacts avec des associations de patients dans d'autres pays, les patients français, à la recherche d'alternatives pour remplacer le Levothyrox, ont eu connaissance de ce médicament (qui existe en Suisse et en Italie depuis 2006, aux USA depuis 2010), et cette alternative leur a paru prometteuse.

L'expérience des patients étrangers, via les témoignages sur les réseaux sociaux, semble globalement très positive, et plusieurs études ont montré une amélioration de l'absorption chez les patients souffrant de malabsorption au niveau digestif (maladie de Crohn, maladie cœliaque etc.)⁵ ou sous traitement par IPP⁶ (qui peuvent grandement inhiber l'absorption des hormones thyroïdiennes dans la forme comprimés), mais également chez des patients sans problèmes gastriques⁷.

Certains patients, proches de la frontière, se sont procuré du Tirosint en Suisse, et ont rapidement constaté une amélioration de leurs symptômes.

L'AMM pour la France a été accordée en février 2018, et le TCaps est disponible en pharmacie depuis mi-avril 2018.

Les attentes des patients sont :

- Une bonne tolérance
- Une absence de toxicité
- Le moins d'excipients possible
- Une facilité d'emploi (ni conservation au frigo, ni comptage de gouttes)
- La possibilité d'ajuster finement le dosage
- Une absence d'interactions, ou le moins d'interactions possibles, avec d'autres médicaments
- Une bonne absorption même en cas de problèmes digestifs (maladie de Crohn, maladie cœliaque, chirurgie bariatrique, intestin irritable etc ...)

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Voir le détail des réponses au questionnaire, ci-joint, ainsi que les commentaires « texte » en annexe.

Lien vers l'analyse des réponses :

https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Dossier_TCaps_Analyse_Questionnaire.pdf

⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24896369>

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246350>

⁷ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00118/full>

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Plusieurs **points positifs**, mentionnés par de nombreux patients :

- Disponibilité de 12 dosages différents
- Facilité d'absorption (capsule très petite, facile à avaler même en cas de problèmes de déglutition selon les retours que nous avons eus)
- Aucun excipient pouvant provoquer des intolérances
- Moins d'interactions avec les IPP, le café, les problèmes gastriques => absorption souvent améliorée

88% des patients indiquent se sentir mieux ou beaucoup mieux depuis leur passage au TCaps (Q15).

Beaucoup de patients ont vu les effets indésirables, apparus au moment du changement de formule du Levothyrox, régresser assez rapidement. On note une amélioration des symptômes notamment en ce qui concerne les douleurs digestives, la concentration, la fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, les troubles dépressifs et les vertiges. (Q16).

Plus de **92%** des répondants sont satisfaits/très satisfaits du TCaps (après le plus souvent de multiples échecs avec les autres spécialités disponibles) (Q17).

Point négatif : A l'heure actuelle, le TCaps n'est pas remboursé, ce qui représente un frein pour de nombreux patients – d'autant plus que certaines pharmacies abusent du « prix libre », puisque nous avons observé des prix variant de moins de 8€ à plus de 14€ pour une boîte de 30 capsules ! (voir Q13, Q14).

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Plusieurs études ont montré une amélioration de l'absorption des hormones administrées sous forme de capsule molle, par comparaison avec les comprimés :

- *Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018; 9: 118. "Thyroxine treatment with Softgel Capsule Formulation: Usefulness in hypothyroid patients without malabsorption" (Trimboli, Virili, Centanni, Giovanella) <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00118>*
- *Yue CS, Benvenega S, Scarsi C. et al. "When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets". J Pharm Sci. 2015; 18(5):844-855. https://www.researchgate.net/publication/286439369_When_Bioequivalence_in_Healthy_Volunteers_May_not_Translate_to_Bioequivalence_in_Patients_Differential_Effects_of_Increased_Gastric_pH_on_the_Pharmacokinetics_of_Levothyroxine_Capsules_and_Tablets*
- *Vita, Fallahi, Antonelli, Benvenega : « The administration of l-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution », Expert Opinion 2014, <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.918101>*
- *Vita R., Benvenega S. "Tablet levothyroxine (L-T4) malabsorption induced by proton pump inhibitor; a problem that was solved by switching to L-T4 in soft gel capsule". Endocr. Pract. 2014, doi: 10.4158/EP13316.CR*

Les attentes des patients sont la meilleure absorption possible, avec le moins d'interactions possibles, et en l'absence de risques d'intolérance (car aucun excipient à risque).

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les limites sont qu'on peut bien sûr être sur-dosé ou sous-dosé avec n'importe quel médicament, et que l'ajustement du TCaps, comme pour toutes les spécialités à base de lévothyroxine (hormone à marge thérapeutique étroite et dont la demi-vie est très longue, 7 jours), nécessite beaucoup de temps et de patience.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation.

6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés du vécu avec l'hypothyroïdie sont l'impact qu'un mauvais équilibre des hormones thyroïdiennes a non seulement sur toutes les fonctions physiques du métabolisme, mais aussi sur le psychisme. Cela peut avoir un grand impact sur la vie personnelle, familiale et professionnelle.

Il est important, pour les patients dont la thyroïde ne fonctionne plus, ou pas suffisamment, et qui doivent donc prendre un traitement substitutif tous les jours, et à vie, d'avoir à leur disposition un médicament fiable, stable, facile à doser et à absorber, avec le moins d'interactions possibles, sans excipients pouvant provoquer des intolérances.

Le TCaps en capsules molles, disponible dans 12 dosages différents, bien supporté et bien absorbé même chez les patients souffrant de problèmes de malabsorption gastrique, est disponible en France depuis avril 2018 et a apporté une réelle amélioration à de nombreux patients (voir les 700 réponses à notre questionnaire), en particulier à ceux qui avaient mal supporté la nouvelle formule du Levothyrox, et n'avaient pas non plus réussi à se stabiliser avec l'une des alternatives récemment arrivées sur le marché.

Un grand nombre de patients se sentent mieux sous TCaps que sous toutes les autres spécialités essayées auparavant, et désirent y rester.

Le seul point qui pose problème à beaucoup d'entre eux, c'est le prix, car actuellement le TCaps n'est pas remboursé, et son prix peut être très cher dans certaines pharmacies (et tout le monde n'a pas la possibilité de faire marcher la concurrence). Or, payer 10€, 12€ ou même plus de 14€ pour 30 comprimés, tous les mois, pour un médicament « vital » et qu'on doit prendre « à vie », n'est pas à la portée de tous les malades, et leur semble très injuste.

Merci de votre écoute !

Association Vivre sans Thyroïde

Octobre 2018