

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
15 octobre 2014

THYROZOL 5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 115 6 8)

THYROZOL 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 119 1 9)

THYROZOL 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 124 5 9)

Laboratoire MERCK SERONO

DCI	thiamazole
Code ATC (année)	H03BB02 (Antithyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Traitement de l'hyperthyroïdie, notamment : • traitement conservateur (médical) de l'hyperthyroïdie, en particulier en l'absence de goitre ou en cas de goitre de petite taille, • préparation à la chirurgie pour toutes les formes d'hyperthyroïdie, • préparation du traitement à l'iode radioactif, en particulier chez les patients atteints d'hyperthyroïdie grave, • traitement intermédiaire après un traitement à l'iode radioactif, • traitement prophylactique pour les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique, d'adénomes autonomes, ou présentant des antécédents d'hyperthyroïdie et pour lesquels une exposition à l'iode est indispensable (par exemple réalisation d'un examen utilisant un milieu de contraste contenant de l'iode). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	23/02/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle) ;
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2013 H Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H03 Hormones de la thyroïde H03B Antithyroïdiens H03BB Dérivés imidazolés soufrés H03BB02 thiamazole
----------------	---

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités THYROZOL, inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 13/05/2009 (avis publié au JO du 25/08/2009).

Dans son avis du 13/05/2009 les conclusions de la Commission concernant les spécialités THYROZOL ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ces spécialités est important. »
- « Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-thyroïdiens de synthèse disponibles. »
- « Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des affections visées. »
- « Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et posologie de l'AMM. »

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Traitement de l'hyperthyroïdie, notamment :

- traitement conservateur (médical) de l'hyperthyroïdie, en particulier en l'absence de goitre ou en cas de goitre de petite taille,
- préparation à la chirurgie pour toutes les formes d'hyperthyroïdie,
- préparation du traitement à l'iode radioactif, en particulier chez les patients atteints d'hyperthyroïdie grave,
- traitement intermédiaire après un traitement à l'iode radioactif,
- traitement prophylactique pour les patients atteints d'hyperthyroïdie subclinique, d'adénomes autonomes, ou présentant des antécédents d'hyperthyroïdie et pour lesquels une exposition à

l'iode est indispensable (par exemple réalisation d'un examen utilisant un milieu de contraste contenant de l'iode). ».

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a effectué une revue de la littérature et a fourni neuf études publiées.

Parmi ces études, deux études observationnelles ont été présentées :

- L'étude d'Emiliano et al¹ dont l'objectif était d'évaluer la fréquence de prescription du méthimazole et du PTU entre 1991 et 2008 aux Etats-Unis. Cette étude a été réalisée aux Etats-Unis et ne permet pas de transposer ses résultats à la pratique professionnelle en France.

- L'étude de Burch et al² avait pour objectif de documenter les pratiques dans la prise en charge de la maladie de Basedow en instauration de traitement et de comparer ces résultats à ceux obtenus lors de précédentes études et aux recommandations américaines de 2011 : ATA/American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) hyperthyroidism practice guidelines. En 20 ans, il est apparu une diminution de la prise en charge par iode radioactif au profit de l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse en Europe et en Amérique du Nord, la tendance inverse a été observée dans la zone Asie-Océanie. Par ailleurs les antithyroïdiens de synthèse sont majoritairement prescrits en instauration de traitement par rapport à l'utilisation d'iode radioactif en Europe (85,7% versus 13,3 %), ainsi qu'en Asie-Océanie (70,6% versus 29,4%), l'inverse a été observée en Amérique du Nord (40,5% versus 58,6%). Les pratiques semblent donc différer selon les régions géographiques.

- La méta-analyse de Sundaresh et al³ avait pour objectif principal d'évaluer le pourcentage de rechute des différentes options thérapeutiques utilisées dans le traitement de la maladie de Basedow. Cette méta-analyse a inclus 8 études, soit un total de 1 402 patients. Les auteurs ont conclu à un pourcentage de rechute plus élevé lors de l'utilisation des antithyroïdiens de synthèse par rapport à l'utilisation d'iode radioactif et à la chirurgie. Néanmoins, les résultats de cette méta-analyse, de par la faible qualité méthodologique des études incluses, sont à interpréter avec précaution et ne peuvent remettre en cause les recommandations nationales et internationales actuelles ainsi que le profil d'efficacité connu pour ces spécialités.

- L'étude Sato et al⁴ avait pour objectif de comparer l'efficacité et les effets indésirables du propylthiouracile à ceux du méthimazole, en traitement initial et en traitement à long terme, chez les enfants et adolescents ayant une maladie de Basedow. Aucune différence n'a été observée entre les deux groupes de traitement en termes d'efficacité et de tolérance. Les analyses réalisées par les auteurs dans les quatre sous-groupes de patients (sous-groupe définis en fonction du traitement administré et de la dose initiale utilisée) ne seront pas présentées en raison des

¹ Emiliano AB, Governale M, Parks M et al. Shifts in propylthiouracil and methimazole prescribing practices: antithyroid drug use in the United States from 1991 to 2008. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2227-33

² Burch HB, Burman KD, et Cooper DS. A 2011 survey of clinical practice patterns in the Management of Graves' Disease. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:4549-58

³ Sundaresh V, Brito JP, Wang Z et al. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:3671-77

⁴ Sato H, Minagawa M, Sasaki N et al. Comparison of methimazole and propylthiouracil in the management of children and adolescents with Graves' disease: efficacy and adverse reactions during initial treatment and long-term outcome. J Pediatr Endocr Met 2011;24:257-63

importantes limites méthodologiques de cette étude (étude rétrospective, faible nombre de patients inclus dans chacun des quatre sous-groupes).

Parmi les études fournies par le laboratoire, l'objectif principal des études Mazza et al⁵, Matshuita et al⁶, Takata et al⁷, Laurberg et al⁸, Abraham et al⁹, ne permettait pas d'obtenir de nouvelles données d'efficacité pour la spécialité THYROZOL dans les indications de son AMM.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni une étude de tolérance issue de la littérature : l'étude de Watanabe et al¹⁰ dont l'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques des événements indésirables de type hématopoïétique induits par les anti-thyroïdiens de synthèse. Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée au Japon à partir de dossiers recueillis sur la période 1983-2010. Elle a permis d'inclure 50 385 patients atteints de maladie de Basedow. L'incidence et les caractéristiques cliniques de l'agranulocytose et de la pancytopenie induite par les anti-thyroïdiens ont été évaluées en tant que critère de jugement principal. Parmi les 55 patients ayant présenté des événements indésirables de type hématopoïétique, 50 étaient atteints d'une agranulocytose et 5 d'une pancytopenie. Tous étaient traités par un anti-thyroïdien, soit par méthimazole (n = 51), soit par propylthiouracile (n = 4). Les facteurs de risque de survenue de ces effets indésirables n'ont pas pu être identifiés.

Les résultats de cette étude ne modifient cependant pas le profil de tolérance connu des spécialités THYROZOL.

Le laboratoire a fourni les données de tolérance des deux derniers rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/08/2007 au 01/03/2013.

Le PSUR couvrant la période du 01/08/2007 au 31/07/2010, fait état de 12 cas de malformations congénitales rapportés et d'un cas de syndrome de Stevens-Johnson. Une surveillance étroite de ces événements a été requise par le système de pharmacovigilance du laboratoire. Le PSUR couvrant la période du 01/08/2010 au 01/03/2013, fait état de 4 cas de pancréatite aigue, cet événement a été défini comme nécessitant une étroite surveillance.

Des modifications du RCP concernant la rubrique effets indésirables, ont été réalisées en date du 14/02/2013 avec l'ajout de la mention suivante « Population pédiatrique. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants sont comparables à ceux observés chez les adultes. Des réactions sévères d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées à la fois chez les adultes et chez les patients pédiatriques, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (dans de très rares cas isolés, des formes sévères incluant une dermatite généralisée ont été observées). »

Au total, l'ensemble de ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

⁵ Mazza E, Carlini M, Flecchia D et al. Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves' disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation versus continuous treatment with low methimazole doses: A retrospective study. J. Endocrinol Invest 2008;31:866-72

⁶ Matshuita R, Nakagawa Y, Nagata E et al. Initial treatment of pediatric Graves' disease with methimazole: a retrospective follow-up study. Clin Ped Endo 2010;19:101-08

⁷ Takata K, Kubota S, Fukata S et al. Methimazole-induced agranulocytosis in patients with Graves' disease is more frequent with an initial dose of 30mg daily than with 15mg daily. Thyroid 2009;19:559-63

⁸ Laurberg P, Berman DC, Andersen S et al. Sustained control of Graves' hyperthyroidism during long-term low-dose antithyroid drug therapy of patients with severe Graves' orbitopathy. Thyroid 2011;21:951-57

⁹ ABRAHAM-NORDLING M. and al., and The Thyroid Study Group of TT 96. Thyroid-associated ophthalmopathy; quality of life follow-up of patients randomized to treatment with antithyroid drugs or radioiodine. European Journal of Endocrinology 2010 ;163 :651-57

¹⁰ Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY et al. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retrospective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:E49-53

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de l'IMS, la spécialité THYROZOL 5 mg a fait l'objet d'environ 27 800 prescriptions, la spécialité THYROZOL 10 mg a fait l'objet d'environ 25 400 et la spécialité THYROZOL 20 mg a fait l'objet d'environ 21 800 prescriptions (cumul mobile annuel printemps 2014).

04.4 Stratégie thérapeutique

D'après les recommandations de l'American Association of Clinical Endocrinologists et l'American Thyroid Association, les traitements de l'hyperthyroïdie sont :

- l'iode radioactif (¹³¹I),
- les antithyroïdiens de synthèse et
- la thyroïdectomie¹¹.

Le choix du traitement doit prendre en compte le caractère invasif du traitement, les effets-indésirables potentiels et les préférences du patient¹¹.

L'objectif d'un traitement par ATS est de guérir l'hyperthyroïdie le plus rapidement possible tout en limitant au maximum la survenue d'effets indésirables¹¹.

D'après la Société Française d'Endocrinologie (SFE) et le Groupe de Recherche sur la Thyroïde (GRT), les ATS constituent le traitement de premier choix de la maladie de Basedow en France et en Europe¹². Parmi les ATS, on distingue :

- les imidazolines (carbimazole et tiamazole) et
- les dérivés du thio-uracile (propylthiouracile et benzylthiouracile).

Il n'y a pas d'étude randomisée qui ait établi la supériorité d'un antithyroïdien en termes d'efficacité, de coût ou de tolérance. Toutefois, il est observé une activité antithyroïdienne des imidazolines plus forte que celle des autres ATS.

De plus, le profil de tolérance des dérivés du thio-uracile est moins bon que celui des imidazolines, avec un risque (rare) de vascularite associé aux ANCA et un risque d'hépatite fulminante¹³.

Cependant, les dérivés du thio-uracile (PROPYLEX AP-HP et BASDENE¹⁴) sont des traitements de choix :

- dans les hyperthyroïdies sévères et celles liées aux surcharges iodées (hyperthyroïdies de type 1), compte tenu de leur capacité de réduire préférentiellement la désiodation de T4 en T3 ;
- lors d'une grossesse chez une femme hypothyroïdienne sous ATS, compte tenu de leur meilleur profil de tolérance vis-à-vis des imidazolines. La substitution par une imidazoline durant le deuxième semestre de la grossesse a été suggérée, du fait des risques hépatiques maternels et fœtaux des dérivés du thio-uracile. Toutefois, en l'absence de survenue d'hépatopathie, le traitement par dérivé du thio-uracile peut être poursuivi tout au long de la grossesse ;
- en cas d'allergie aux imidazolines non-croisée avec les dérivés du thio-uracile ou d'intolérance aux imidazolines¹¹. Cependant, en cas d'allergie sévère aux imidazolines, il n'est pas recommandé de prescrire un autre ATS¹¹.

¹¹ Bahn RS et al. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract 2011;17:456-520

¹² Société Française d'Endocrinologie-Groupe de Recherche sur la Thyroïde. Choix d'un antithyroïdien et équivalences. Recommandations. <http://www.s fendocrino.org/article/571/choix-d-un-antithyroïdien-de-synthese-et-equivalences-recommandations-sfe-grt>

¹³ ANCA (ANTineutrophil Cytoplasmic Antibody) : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

¹⁴ Dans leurs recommandations, la SFE et le GRT évoquent parmi les dérivés de thio-uracile uniquement le propylthiouracile et non le benzylthiouracile. Cependant, ces deux molécules étant similaires, ce qui se rapporte au propylthiouracile dans les recommandations est valable pour le benzylthiouracile.

Dans toutes les autres situations, les imidazolines sont à privilégier. Notamment, chez l'enfant, chez lequel il est déconseillé d'utiliser en première intention les dérivés du thio-uracile, du fait des cas rares d'hépatite cytolytique sévère, constatés surtout lors de l'utilisation de propylthiouracile à forte dose^{11,12}. La survenue de ces hépatites cytolytiques sévères a conduit à des insuffisances hépatiques définitives, nécessitant une greffe hépatique.

Pendant longtemps, les dérivés du thio-uracile ont été préférés aux imidazolines au cours de l'allaitement compte tenu de leur faible passage dans le lait maternel. Néanmoins, il a été montré qu'à faible dose chez la femme qui allaite, les imidazolines n'entraînent pas d'hypothyroïdie néonatale¹¹. Ainsi, au cours de l'allaitement, un traitement par ATS à faible dose (dérivés du thiouracile ou imidazolines) n'est pas contre-indiqué.

D'autre part, les imidazolines ont l'avantage d'être administrées en une prise par jour au cours du traitement d'entretien contre 2 à 3 prises par jour avec les dérivés du thio-uracile¹¹.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 13/05/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

- ▀ L'hyperthyroïdie est responsable de complications (cardiaques, psychiatriques, altération de l'état général) qui peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non-médicamenteuses à cette spécialité, notamment le carbimazole (NEO-MERCAZOLE) qui appartient à la même classe pharmaco-thérapeutique des imidazolines, et les antithyroïdiens de la famille des thiouraciles : benzylthiouracile (BASDENE) et propylthiouracile (PROPYLEX).
- ▀ Il s'agit d'un traitement de première intention des hyperthyroïdies.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par THYROZOL reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission :

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.