

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

lévothyroxine sodique

TSOLUDOSE 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg,**solution buvable en récipient unidose****Première évaluation****Adopté par la Commission de la transparence le 8 mars 2023**

- Hormones thyroïdiennes
- Secteurs : Ville et Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans :

- Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- Prévention des récides de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire ;
- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ;
- Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) ;
- Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement).

Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement de l'hypothyroïdie et dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. La

lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »). L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5 µg. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine

- chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés,
- ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir,

Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

Place du médicament

Comme les autres spécialités à base de lévothyroxine sodique, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un traitement de 1^{ère} intention dans le traitement substitutif de l'hypothyroïdie et de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention, après la chirurgie, dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique »).

L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. Le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

Recommandations particulières

La Commission souligne que le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

Motif de l'examen	Inscription
Indications concernées	– Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ; – Prévention des récides de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire ; – Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ; – Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ; – Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) ; – Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement).
SMR	IMPORTANT
ASMR	Compte tenu : – du recul sur l'efficacité et la tolérance de la lévothyroxine sodique, – des données disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) reposant uniquement sur des études de bioéquivalence et de biodisponibilité, qui ne permettent pas d'évaluer un éventuel avantage de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) par rapport aux alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France, – de l'absence de données robustes concernant la qualité de vie des patients traités par la solution buvable en unidose TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) comparativement aux alternatives à base de lévothyroxine sodique disponibles en France, – du besoin médical de disposer de nouvelles alternatives à base de lévothyroxine sodique en raison notamment de la marge thérapeutique étroite de cette molécule et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel des traitements, – du choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limitant les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né, la Commission de la transparence considère que TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.
ISP	TSOLUDOSE n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme les autres spécialités à base de lévothyroxine sodique, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un traitement de 1�re intention dans le traitement substitutif de l'hypothyroïdie et de 1�re ou de 2�me intention, après la chirurgie, dans les circonstances, associées ou non � une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « � dose critique »). L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. Le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

Population cible	La population cible de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est estimée au maximum à 2 500 000 patients.
Recommandations particulières	La Commission souligne que le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Indications	6
3. Posologie	6
4. Besoin médical	7
5. Comparateurs cliniquement pertinents	9
5.1 Médicaments	9
5.2 Comparateurs non médicamenteux	11
6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international	11
7. Analyse des données disponibles	11
7.1 Données de pharmacocinétique	12
7.2 Qualité de vie	15
7.3 Tolérance	15
7.4 Données d'utilisation	17
7.5 Résumé & discussion	17
7.6 Programme d'études	18
8. Place dans la stratégie thérapeutique	18
9. Conclusions de la Commission	21
9.1 Service Médical Rendu	21
9.2 Amélioration du Service Médical Rendu	22
9.3 Population cible	22
10. Autres Recommandations de la Commission	23
11. Informations administratives et réglementaires	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Mars 2023

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), solution buvable en récipient unidose aux dosages de 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg¹, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications :

- Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire ;
- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ;
- Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) ;
- Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement).

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) le 23 novembre 2018 par une procédure nationale.

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est une solution buvable en récipients unidoses, dont le principe actif est la lévothyroxine contenant un seul excipient sans effet notoire, le glycérol, destiné à l'administration chez le nouveau-né, l'enfant et l'adulte.

Il existe d'autres spécialités sous forme de solution buvable multidose de lévothyroxine (cf. paragraphe 5.1).

2. Indications

- Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire ;
- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ;
- Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) ;
- Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement).

3. Posologie

« Adultes

Se référer au tableau.

Indication	Dose recommandée (µg de lévothyroxine sodique/jour)
Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin	75 - 200

¹ Il est à noter que d'autres dosages de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) à 37,5 µg, 44 µg et 62,5 µg sont en cours d'instruction auprès de l'ANSM.

Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal post-opératoire	75 - 200
Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie :	
Dose initiale	25 – 50
Dose d'entretien	100 - 200
Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse	50 - 100
Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde	150 - 300
Utilisation diagnostique dans le test de suppression thyroïdienne	2 x 100 ou 1 x 200 (pendant 14 jours avant la réalisation de la scintigraphie)

Population pédiatrique

La dose d'entretien est généralement entre 100 et 150 microgrammes par m² de surface corporelle.

Pour les nouveau-nés et les enfants ayant une hypothyroïdie congénitale, lorsqu'une substitution rapide est importante, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 microgrammes par kg de masse corporelle par jour pendant les 3 premiers mois. Ultérieurement, la dose doit être ajustée individuellement en fonction des résultats cliniques, des valeurs de l'hormone thyroïdienne et de la TSH.

Pour les enfants atteints d'hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée est de 13 à 50 microgrammes par jour. La dose sera augmentée de façon continue toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques, des valeurs de l'hormone thyroïdienne et de la TSH jusqu'à l'obtention de la dose d'entretien complète.

[...]

Durée du traitement

Le traitement devra généralement être poursuivi à vie en cas d'hypothyroïdie, de strumectomie ou de thyroïdectomie en raison d'une tumeur maligne de la thyroïde, et dans le cadre d'un traitement prophylactique de la récurrence de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien. Le traitement de soutien pour le traitement de l'hyperthyroïdie est indiqué pour toute la durée du traitement thyrostatique.

En cas de goitre bénin euthyroïdien, un traitement d'une durée de 6 mois à 2 ans est requis ; si les médicaments ne s'avèrent pas suffisants au cours de cette période, il conviendra d'envisager une chirurgie ou un traitement à l'iode radioactif pour le goitre. »

4. Besoin médical

La lévothyroxine sodique (L-T₄) est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite « à dose critique ») qui joue un rôle déterminant dans la fonction thyroïdienne. L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose.

Les carences de sa disponibilité endogène, quelle qu'en soit la cause, affectent négativement la fonction thyroïdienne et l'objectif du traitement clinique par lévothyroxine est de corriger les déséquilibres de l'homéostasie physiologique afin d'éviter les conséquences négatives d'un dysfonctionnement thyroïdien. Par conséquent, la quantité de médicament administré vise à atteindre les taux physiologiques considérés comme normaux pour un taux sanguin de TSH compris entre 0,4 et 4 mUI/L.

La lévothyroxine est prescrite dans différentes indications et situations :

- Traitement substitutif des hypothyroïdies avérées ou frustes ;
- Situations où il est nécessaire de freiner la TSH : cancers thyroïdiens, nodules thyroïdiens.
- En association à un antithyroïdien de synthèse dans les hyperthyroïdies ;
- Dans certaines thyroïdites, même en l'absence de symptômes d'hypothyroïdie (effet immuno-suppresseur de la lévothyroxine réduisant le titre des anticorps antithyroïdiens).

Plusieurs spécialités à base de lévothyroxine sont disponibles et remboursables.

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (cf paragraphe 5). Néanmoins, il persiste un besoin médical de disposer de spécialités adaptées aux populations pédiatriques (nourrissons, jeunes enfants âgés de 6 ans ou moins), aux patients ayant des difficultés à déglutir ou alimentés par sonde et aux personnes âgées ainsi qu'un besoin de diversifier l'offre thérapeutique, en raison de la marge thérapeutique étroite et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel de ce traitement.

5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM.

5.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Prise en charge
LEVOTHYROXINE HELM AG 100 microgrammes / 5 ml, solution buvable ² (lévothyroxine sodique) MEDIPHA SANTE	Oui	LEVOTHYROXINE HELM AG est indiqué dans l'hypothyroïdie (congénitale ou acquise), le goitre diffus non toxique, le goitre associé à la thyroïdite de Hashimoto et à la thérapie de suppression dans le cancer de la thyroïde.	Inscription 10/06/2020	Important	ASMR V par rapport aux autres spécialités à base de lévothyroxine sodique déjà inscrites	Non
L-THYROXIN HENNING 25, 50, 63, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175, 200 microgrammes, comprimé (lévothyroxine sodique) SANOFI-AVENTIS FRANCE	Oui	– Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie – Prévention des récurrences de goitre après traitement chirurgical d'un goitre euthyroïdien, en fonction de l'état hormonal post-opératoire – Traitement du goitre euthyroïdien bénin – Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde, en particulier après une thyroïdectomie – Traitement adjuvant au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie une fois qu'un état euthyroïdien a été obtenu – Test de suppression thyroïdienne	Inscription 07/02/2018	Important	ASMR V par rapport aux spécialités à base de lévothyroxine déjà inscrites	Oui
L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes ³ (lévothyroxine sodique) SERB	Oui	– 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	RI 12/06/2019	Important		Oui

² LEVOTHYROXINE HELM AG 100 microgrammes / 5 ml est une solution buvable avec pipette de 5 ml graduée tous les 0,1 ml, chaque graduation correspondant à une dose de 2 µg. Excipient(s) à effet notoire : Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219) : 9 mg par dose de 5 mL. Glycérol : 3 780 mg par dose de 5 mL.

³ L-THYROXINE SERB 150 µg/ml contient deux excipients à effets notoires, de l'huile de ricin hydrogénée, polyoxyéthylénée et de l'alcool (titrage alcoolique de 24,2 % soit 203 mg d'alcool par mL).

LEVOTHYROX 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 µg comprimé sécable (lévothyroxine sodique) MERCK SANTE et génériques	Oui	– Hypothyroïdies, – Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	RI 08/12/2004	Important		Oui
TCAPS 13 µg, 25 µg, 50 µg, 75 µg, 88 µg, 100 µg, 112 µg, 125 µg, 137 µg, 150 µg, 175 µg, 200 µg, capsule molle (lévothyroxine sodique) GENEVRIER SA	Oui	– Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin – Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire – Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie – Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde – Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) – Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement)	Inscription 27/02/2019	Important	ASMR V	Non
THYROFIX 13, 62 microgrammes, comprimé ⁴ (lévothyroxine sodique) EURODEP PHARMA	Oui	– Traitement du goitre euthyroïdien bénin, notamment chez les adultes où l'iode n'est pas indiqué, – Prévention des rechutes post-chirurgicales du goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire, – Hormonothérapie substitutive, – Traitement à visée freinatrice dans le cancer de la thyroïde, – Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse.	Inscription 20/03/2020	Important	ASMR V par rapport aux présentations déjà inscrites	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique

⁴ Spécialité hybride de la spécialité de référence LEVOTHYROX.

5.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) dans les indications de l'AMM sont les médicaments cités dans le tableau.

A noter que parmi l'ensemble des médicaments listés que seul un nombre restreint d'entre eux disposent d'une formulation galénique facilitant l'administration au jeune enfant (ex : solution buvable, comprimé dispersible ne nécessitant pas d'être écrasé), à savoir L-THYROXINE SERB

6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

→ AMM aux Etats-Unis

La spécialité TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) dispose d'une AMM aux Etats-Unis avec un libellé superposable.

→ Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Non (pas de demande)	
Allemagne	Non (pas de demande)	
Pays-Bas	Non (pas de demande)	
Belgique	Non (pas de demande)	
Espagne	Non (pas de demande)	
Italie	Oui	AMM

7. Analyse des données disponibles

La demande d'inscription de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) repose sur 3 études de bioéquivalence :

- Une étude (16 CDN T411) de bioéquivalence, randomisée, en ouvert, croisée, comparant TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) 200 µg/mL à L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique) 150 µg/mL après la prise d'une dose unique de 600 µg chez des volontaires sains et en condition de jeûne,
- Une étude (14 CDN T403) de bioéquivalence, randomisée, ouverte, croisée à 3 bras, comparant la biodisponibilité de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administrée avec et sans eau à celle de TCAPS (lévothyroxine sodique) après la prise d'une dose unique de 600 µg chez des volontaires sains et en condition de jeûne,

- Une étude (19 CDN T409) de biodisponibilité, randomisée, ouverte, croisée à 3 bras, comparant la prise d'une dose unique de 600 µg de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), administrée à des volontaires sains à jeun, soit associée avec la prise simultanée d'un inhibiteur de la pompe à proton, soit associée avec la prise à distance d'un inhibiteur de la pompe à proton, soit seule.
- Une étude de qualité de vie, observationnelle, ouverte, non contrôlée et monocentrique (réalisée dans un centre en Pologne), dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de la forme orale sans éthanol, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire et centrale et la qualité de vie des patients dans la pratique clinique, par rapport au traitement précédent de lévothyroxine sous forme de comprimé à la même dose. Cette étude était exploratoire.

7.1 Données de pharmacocinétique

7.1.1 Étude de bioéquivalence versus L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique) (16CDN T411)

Il s'agit d'une étude de phase I de bioéquivalence, monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over, comparative versus L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique), réalisée chez des volontaires sains. Son objectif était de comparer les taux et les degrés d'absorption de 600 µg de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administrés en dose unique, à jeun, sous la forme de 3 récipients unidose de 200 µg de solution buvable ou de 4 ml de gouttes orales de la solution L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique).

12 volontaires sains âgés en moyenne âgés de 30 ans ont été randomisés.

Les paramètres pharmacocinétiques évalués étaient les suivants :

- Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, entre le moment de l'administration de la lévothyroxine jusqu'à la dernière concentration mesurable (AUC₀₋₄₈) ;
- Concentration sérique maximale observée (C_{max}) ;
- Temps pour obtenir la concentration sérique maximale observée (T_{max}).

La tolérance a également été analysée.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés par un test d'ANOVA paramétrique réalisé pour mesurer l'AUC₀₋₄₈ et la C_{max}⁵ ; des intervalles de confiance géométriques ont été déterminés pour l'AUC₀₋₄₈ et C_{max} et un test non paramétrique (Wilcoxon) a été réalisé pour mesurer le T_{max}.

Les intervalles de confiance géométriques à 90 % (TSOLUDOSE/L-Thyroxine SERB) pour l'AUC₀₋₄₈ et la C_{max} étaient respectivement de 99,66 % (96,20 % - 103,24 %) et 94,73 % (91,15 % - 98,46 %) pour les valeurs corrigées, comme décrit dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : ratio, intervalles de confiance géométriques à 90% pour l'AUC₀₋₄₈ et la C_{max} corrigées – comparaison TSOLUDOSE/L-Thyroxine SERB (étude 16CDN-T411)

Paramètres	Intervalles de confiance géométriques			Coefficient de variation intra-sujet	Coefficient de variation inter-sujet
	Ratio	Inférieure	Supérieure		
AUC₀₋₄₈	99,66 %	96,20 %	103,24 %	4,77 %	20,60 %
C_{max}	94,73 %	91,15 %	98,46 %	5,22 %	17,53 %

⁵ Les facteurs du modèle ANOVA sont la séquence, le sujet dans la séquence, la période et le traitement ; Paramètres transformés en Logarithme : AUC₀₋₄₈ et C_{max}.

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est bioéquivalent à L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique), avec des intervalles de confiance géométriques de 90 % compris entre 90,00 % et 111,11 % pour l'AUC₀₋₄₈ et la C_{max}, conformément aux exigences de la directive de l'Agence européenne du Médicament concernant la bioéquivalence pour les médicaments à marge thérapeutique étroite⁶.

7.1.2 Étude de bioéquivalence versus TCAPS (lévothyroxine sodique) (14 CDN T403)

Il s'agit d'une étude de phase I, de bioéquivalence, monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over, comparative versus TCAPS (lévothyroxine sodique), dont l'objectif principal était de comparer le taux et le degré d'absorption de la solution orale de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administrée avec de l'eau (test, traitement A) par rapport aux capsules molles de TCAPS (lévothyroxine sodique) (référence, traitement C), administrées à la dose de 600 µg dans des conditions de jeûne, et avec comme objectif secondaire de comparer le taux et le degré d'absorption de la solution orale de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administrée sans eau (test, traitement B) par rapport à la solution orale de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administrée avec de l'eau (test, traitement A), administrée à la dose de 600 µg dans des conditions de jeûne

43 volontaires sains ont été inclus dans l'étude et 36 ont été randomisés. Au cours de l'étude, 5 volontaires sains n'ont pas terminé toutes les périodes de l'étude, ainsi les données de pharmacocinétique ont été évaluées sur 31 volontaires sains. La population d'analyse de la tolérance comporte les 36 volontaires sains randomisés.

Les traitements étudiés ont été :

- Traitement A : TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) en 4 récipients unidoses de 150 µg de solution buvable (pris avec 240 ml d'eau) ;
- Traitement B : TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) en 4 récipients unidoses de 150 µg de solution buvable (pris SANS eau) ;
- Traitement C : TCAPS (lévothyroxine sodique) en 4 capsules molles de 150 µg (pris avec 240 ml d'eau).

Les paramètres pharmacocinétiques évalués étaient les suivants :

- Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, entre le moment de l'administration de la lévothyroxine jusqu'à la dernière concentration mesurable (AUC₀₋₄₈) ;
- Concentration sérique maximale observée (C_{max}) ;
- Temps pour obtenir la concentration sérique maximale observée (T_{max}).

La tolérance a également été analysée.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été analysés par un test d'ANOVA paramétrique réalisé pour mesurer l'AUC₀₋₄₈ et la C_{max}⁷ ; des intervalles de confiance géométriques ont été déterminés pour l'AUC₀₋₄₈ et C_{max} et un test non paramétrique (Wilcoxon) a été réalisé pour mesurer le T_{max}.

Les intervalles de confiance géométriques à 90 % entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) - TCAPS a été de [94,97 ; 102,11] pour l'AUC₀₋₄₈ et de [91,97 ; 98,82] pour la C_{max}, comme décrit dans le tableau 2.

Les intervalles de confiance géométrique à 90 % entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) avec eau et TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) sans eau a été de [98,98 ; 106,6] pour l'AUC₀₋₄₈ et de [95,7 ; 102,99] pour la C_{max} comme décrit dans le tableau 2.

⁶ CHMP – Guideline on the investigation of bioequivalence 20 janvier 2010 https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf

⁷ Les facteurs du modèle ANOVA sont la séquence, le sujet dans la séquence, la période et le traitement ; Paramètres transformés en Logarithme : AUC₀₋₄₈ et C_{max}.

Tableau 2 : ratio, intervalles de confiance géométriques à 90 % pour l'AUC0-48 et la Cmax, valeurs corrigées (étude 14CDN-T403)

Paramètres	Intervalles de confiance géométriques			Coefficient de variation intra-sujet	Coefficient de variation inter-sujet
	Ratio	Inférieure	Supérieure		
AUC0-48					
A - C	98,47 %	94,97 %	102,11 %	8,99 %	22,42 %
B - A	102,72 %	98,98 %	106,60%		
Cmax					
A - C	95,33 %	91,97 %	98,82 %	8,91 %	21,36 %
B - A	99,28 %	95,70 %	102,99 %		

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est bioéquivalent à TCAPS (lévothyroxine sodique), avec des intervalles de confiance géométriques de 90 % compris entre 90,00 % et 111,11 % pour l'AUC0-48 et la Cmax, conformément aux exigences de la directive de l'Agence européenne du Médicament concernant la bioéquivalence pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

7.1.3 Etude de la variation de biodisponibilité en fonction de la prise d'inhibiteur de pompe à proton (19 CDN T409)

Il s'agit d'une étude de biodisponibilité, randomisée, ouverte, croisée à 3 bras, comparant la prise d'une dose unique de 600 µg de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), administrée à des volontaires sains à jeun, soit associé avec la prise simultanée d'un inhibiteur de la pompe à proton, soit associé avec la prise à distance d'un inhibiteur de la pompe à proton, soit seul.

Les paramètres pharmacocinétiques évalués étaient les suivants :

- Aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps, entre le moment de l'administration de la lévothyroxine jusqu'à la dernière concentration mesurable (AUC0-48) ;
- Concentration sérique maximale observée (Cmax) ;
- Temps pour obtenir la concentration sérique maximale observée (Tmax).

La tolérance a également été analysée.

L'ANOVA réalisée sur les données transformées en logarithme a détecté une différence significative pour la Cmax entre le traitement A (TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administré en même temps que l'oméprazole, et le traitement C (TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique)).

Les intervalles de confiance à 90 % entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administré en même temps que de l'oméprazole et entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) seul ont été de [94,13 ; 104,8] pour l'AUC0-48 et de [86,6 ; 97] pour la Cmax.

Les intervalles de confiance à 90 % entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administré à distance d'oméprazole et entre TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) seul ont été de [94,99 ; 103] pour l'AUC0-48 et de [89,86 ; 100,2] pour la Cmax.

Cet effet n'est pas significatif pour les données de Cmax puisque la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 90 % pour le ratio A-C est inférieure à 90,00 %.

La bioéquivalence de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) avec une prise concomitante d'oméprazole, ou à distance de la prise d'oméprazole semble démontrée uniquement pour l'AUC, et non pour la Cmax.

7.2 Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée dans une étude observationnelle⁸; du fait de la nature exploratoire de cette étude, aucun résultat ne peut être retenu dans cette étude.

7.3 Tolérance

7.3.1 Données issues des études cliniques

7.3.1.1 Étude de bioéquivalence versus L-Thyroxine SERB (lévothyroxine sodique) (16CDN T411)

Un total de 14 événements indésirables reliés au traitement a été signalé par 5 des 12 volontaires sains (41,7 %) ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude, chez 4 des 12 volontaires sains (33,3 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) et chez 3 des 12 volontaires sains (25 %) ayant reçu L-THYROXINE SERB (lévothyroxine sodique).

Les principaux événements indésirables rapportés dans l'étude ont été une rhinopharyngite et des céphalées chez 4 volontaires sains dans chaque cas (33,3 %). Un cas de syncope a également été rapporté.

Des valeurs anormales pour les signes vitaux et les ECG ont été observées pour certains volontaires sains, mais aucune de ces anomalies n'a été considérée comme étant un événement indésirable relié au traitement.

7.3.1.2 Étude de bioéquivalence versus TCAPS (lévothyroxine sodique) (14 CDN T403)

Des événements indésirables ont été rapportés chez 11 des 35 volontaires sains (31,4 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administré avec de l'eau, chez 9 des 34 volontaires sains (26,5 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) sans eau et chez 16 des 34 volontaires sains (47,1 %) ayant reçu TCAPS (lévothyroxine sodique) avec de l'eau.

Les événements indésirables reliés aux traitements les plus fréquemment rapportés ont été les suivants : des céphalées, rapportées par 10 volontaires sains (27,8 %), une rhinopharyngite rapportée par 5 volontaires sains (13,9 %) et des douleurs dorsales rapportées par 3 volontaires sains (8,3 %).

Un cas de diminution de thyroxine libre, un cas de sinusite et un cas d'augmentation des ALAT ont également été rapportés.

26 des 47 événements indésirables ont été jugés comme pouvant être liés au traitement de l'étude.

7.3.1.3 Etude de la variation de biodisponibilité en fonction de la prise d'inhibiteur de pompe à proton (19 CDN T409)

Un total de 42 événements indésirables reliés au traitement a été rapporté par 17 (47,2 %) des 36 volontaires sains de la population d'étude de la tolérance, chez 7 volontaires sains sur les 35 (20,0 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) en même temps que l'oméprazole, chez 13 volontaires sains sur 33 (39,4 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) à distance de l'oméprazole et chez 5 volontaires sains sur 32 (15,6 %) ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) seul.

⁸ Bornikowska, K.; Gietka-Czernel, M.; Raczkiewicz, D.; Glinicki, P.; Zgliczyński, W. Improvements in Quality of Life and Thyroid Parameters in Hypothyroid Patients on Ethanol-Free Formula of Liquid Levothyroxine Therapy in Comparison to Tablet LT4 Form: An Observational Study. J. Clin. Med. 2021, 10, 5233.

Les principaux événements indésirables rapportés ont été des céphalées chez 44,4 % des volontaires sains du groupe TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) administré en même temps que l'oméprazole, chez 44 % des volontaires sains ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) à distance de l'oméprazole et chez 12,5 % volontaires sains ayant reçu TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) seul, des nausées chez 3 volontaires sains et des vomissements chez 2 volontaires sains.

Sur les 42 événements indésirables reliés au traitement rapportés, 36 ont été classés comme légers et 6 comme modérés. Aucun événement indésirable relié au traitement n'a été classé comme sévère.

7.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) (Version 2.0 du 18/04/2018) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Crise surrénalienne Troubles cardio-vasculaires Hypersensibilité Thyrotoxicose
Risques importants potentiels	Utilisation hors AMM pour la réduction du poids Ostéoporose Crises d'épilepsies chez les patients ayant des antécédents connus d'épilepsie
Informations manquantes	Sans objet.

7.3.3 Données issues des PSUR

L'évaluation du dernier PSUR a conduit le PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) à demander la mise à jour de l'information produit de toutes les spécialités à base de lévothyroxine afin de surveiller les paramètres hémodynamiques lors de l'instauration du traitement par la lévothyroxine chez des nouveau-nés prématurés de très faible poids à la naissance, car un collapsus circulatoire pourrait se produire en raison de l'immaturation de la fonction surrénalienne.

Cette modification a été implémentée dans le paragraphe 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi du RCP de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique).

7.3.4 Données issues du RCP

« Les risques de survenue d'effets indésirables du type hypothyroïdie ou hyperthyroïdie sont très rares lors du traitement par TSOLUDOSE si le médicament est correctement utilisé et avec une surveillance des paramètres cliniques et diagnostiques de laboratoire.

Dans des cas isolés, il se peut que le patient ne tolère pas le dosage ou qu'il présente un surdosage.

Dans ce cas, notamment lorsque la dose est augmentée trop rapidement au début du traitement, des symptômes peuvent survenir, analogues à ceux observés lors d'une hyperthyroïdie, par ex. tachycardie, palpitations, arythmies cardiaques, angor, céphalées, faiblesse musculaire et crampes, rougeur, fièvre, vomissements, troubles menstruels, hypertension intracrânienne bénigne, tremblements, agitation intérieure, insomnie, hyperhidrose, perte de poids rapide et diarrhée.

Dans de tels cas, il convient de pratiquer un dosage hormonal, réduire la posologie quotidienne ou d'arrêter le traitement pendant quelques jours. Le traitement pourra être repris dès la disparition de ces effets en utilisant une posologie prudente.

Des réactions d'hypersensibilité, aux excipients et/ou à la substance active, ont été rapportées. Les signes et symptômes les plus fréquents sont : urticaire, prurit, angioœdème, dyspnée, érythème, éruption cutanée. »

7.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a fourni les données de ventes tous dosages confondus de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) actuellement commercialisé en tant que spécialité non remboursable :

- en 2019, n= 338 boîtes,
- en 2020, n= 3 463 boîtes,
- en 2021, n= 4 702 boîtes.

7.5 Résumé & discussion

L'évaluation de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) repose sur 2 études de bioéquivalence versus une autre solution buvable et versus une forme capsule et 1 étude de la variation de biodisponibilité en fonction de la prise d'inhibiteur de pompe à proton, toutes réalisées chez des volontaires sains.

→ Efficacité (dont qualité de vie)

La bioéquivalence de la spécialité TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) a été démontrée versus la spécialité TCAPS (lévothyroxine sodique) et à la spécialité L-thyroxine SERB (lévothyroxine sodique).

→ Tolérance

Les principaux événements indésirables recensés dans les études cliniques de bioéquivalence et de biodisponibilité, au cours desquelles TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) était administré en prise unique et à des volontaires sains, ont été des céphalées, des douleurs dorsales, et nausées et des vomissements.

→ Discussion

La lévothyroxine sodique, disponible sous différentes formes pharmaceutiques, bénéficie d'un recul d'utilisation important.

Aucune des 3 études disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) ne permet d'évaluer un éventuel effet clinique du changement de spécialité.

Contrairement à la présentation en solution buvable multidoses remboursable de lévothyroxine sodique (L thyroxine SERB), TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) ne contient pas d'éthanol, d'huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée, ni de propylène glycol, qui sont des excipients exposant à des effets indésirables.

La spécialité TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) se conserve hors du réfrigérateur, ce qui représente une praticité d'emploi pour les patients.

Par rapport à la présentation en solution buvable multidoses, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) présente l'avantage d'éviter le comptage des gouttes de solution buvable, qui peut être une source d'erreurs.

Cependant, le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte

lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né. Cette présentation unidose s'avère moins précise que la présentation en solution buvable multidoses qui permet un ajustement à 5 µg près, cet ajustement peut être nécessaire notamment chez les nouveau-nés.

De plus, les modalités d'extraction particulières de la solution buvable contenue dans des unidoses opaques sont une autre source d'erreur potentielle, avec un risque de sous-dosage si elles ne sont pas correctement suivies.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles reposant sur des études de bioéquivalence et de biodisponibilité, il n'est pas attendu d'impact de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. Toutefois, les spécialités TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) contribuent à la diversification de l'offre thérapeutique des médicaments à base de lévothyroxine.

En conséquence, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) apporte une réponse partielle au besoin médical partiellement couvert identifié.

7.6 Programme d'études

7.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Randomized, open-label, crossover, comparative bioavailability study of levothyroxine sodium oral solution following a single dose of 600 µg in healthy subjects administered before breakfast.	Etude de phase I, de bioéquivalence, monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over, comparative versus comparateur actif.	2022
A Randomized Comparative Study Between Liquid and Tablet Formulations of Levothyroxine in Neonates and Infants with Congenital Hypothyroidism	Etude multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, comparative versus comprimé	2025

8. Place dans la stratégie thérapeutique

Hypothyroïdie

L'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine est le traitement de première intention de l'hypothyroïdie⁹. Sa demi-vie (6 à 7 jours) permet une prise quotidienne. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie chronique, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.

Cas particulier de l'hypothyroïdie frustrée

D'après les recommandations de la HAS (2007), le bénéfice attendu du traitement thyroïdique dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique, thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée¹⁰. En raison de l'impact globalement modéré du traitement, il est recommandé de distinguer trois situations :

- risque élevé de conversion (TSH > 10 mUI/l et/ou présence d'anti-TPO) : le traitement est recommandé ;

⁹ Garber JR et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association taskforce on hypothyroidism in adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Thyroid 2012;22:1200-35.

¹⁰ HAS. Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations, avril 2007

- risque faible de conversion (TSH < 10 mUI/L et absence d'anticorps anti-TPO) : il est recommandé de surveiller la TSH à 6 mois puis tous les ans ;
- situation intermédiaire (TSH entre 4 et 10 mUI/L) : l'instauration d'un traitement peut se discuter (accord professionnel) devant :
 - la présence d'anticorps anti-TPO ou de signes cliniques très évocateurs d'hypothyroïdie (risque intermédiaire de conversion),
 - une hypercholestérolémie.

Le traitement repose sur la lévothyroxine. Il doit être instauré à doses progressives et viser la normalisation de la TSH. La progression de la posologie et la cible thérapeutique sont à reconsidérer en cas de risque de coronaropathie. Au cours de la grossesse, la prévalence de l'hypothyroïdie frustre est d'environ 2 à 3 %. Le traitement par lévothyroxine peut être justifié dès que la TSH dépasse 4 mUI/L, avec pour cible thérapeutique une TSH < 2,5 mUI/L¹⁰.

Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH

Les principales circonstances où l'on désire freiner la TSH sont le cancer de la thyroïde TSH-dépendant, la présence d'un goitre ou de nodule(s) thyroïdien(s). Le traitement de première intention du cancer différencié de la thyroïde de souche folliculaire est la thyroïdectomie totale. Ensuite, une hormonothérapie substitutive ou frénatrice (en fonction du niveau de risque) doit être instaurée. Pour cette dernière, la HAS et l'INCa recommandent uniquement la lévothyroxine¹¹. D'après la Société Française d'Endocrinologie (SFE), au stade du goitre simple, l'inhibition de la croissance thyroïdienne est réalisée par un traitement freinateur de la TSH (la lévothyroxine), l'iodure de potassium ou par l'association des deux médicaments¹².

Le traitement des nodules thyroïdiens dépend du risque de complication¹³. En cas de nodule(s) bénin(s), la freination de la TSH permet d'arrêter la croissance des nodules existants et de prévenir l'apparition de nouveaux nodules. Ainsi, une hormonothérapie par la lévothyroxine modérément frénatrice (concentration de la TSH = 0,2 - 0,6 mUI/L) :

- peut être indiquée chez :
 - les patients présentant un nodule thyroïdien récent, colloïde, stable ou évolutif, sans évidence d'autonomie, et vivant dans une zone de carence iodée,
 - les patients jeunes ayant une dystrophie thyroïdienne nodulaire, en particulier les femmes avant une grossesse et dans les familles où se constituent des goitres plurinodulaires ayant conduit à des interventions chirurgicales ;
- n'est pas justifiée chez la majorité des patients, et en particulier chez les femmes postménopausiques ;
- est contre-indiquée chez les patients ayant une TSH < 0,5 mUI/L, un goitre multinodulaire constitué, ayant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente¹³.

Dans tous les cas, la prescription d'un traitement frénateur par la lévothyroxine doit être précédée d'une évaluation de la balance risque–bénéfice à l'échelle individuelle. La tolérance du traitement, son efficacité sur le nodule et la dystrophie périnodulaire seront à reconsidérer lors de la surveillance, afin de juger de l'opportunité de sa prolongation ou de son interruption¹³.

¹¹ HAS/INCa. Guide-Affection de longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

¹² <http://www.s fendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroidie>

¹³ Wémeau JL, Sadoul JL, d'Herbomez M, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. Ann Endocrinol (Paris) 2011;72:251-81.

Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique

La lévothyroxine sodique est indiquée dans le traitement de l'hypothyroïdie et dans les circonstances, associées ou non   une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite «   dose critique »). L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. En effet, l'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de 12,5  g. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine

- chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardiovasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés,
- ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir,

Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).

Place de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) dans la stratégie thérapeutique :

Comme les autres spécialités à base de lévothyroxine sodique, TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un traitement de 1 re intention dans le traitement substitutif de l'hypothyroïdie et de 1 re ou de 2 me intention, après la chirurgie, dans les circonstances, associées ou non   une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite (ou substance dite «   dose critique »).

L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose. Le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

L'usage de ce médicament chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP (<http://lecrat.fr/>).

9. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

9.1 Service Médical Rendu

9.1.1 Traitement hormonal substitutif : Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie, traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse

- L'hypothyroïdie se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- La spécialité TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un médicament à visée symptomatique et substitutif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de l'évolution possible vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie,
- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) dans la prise en charge actuelle de l'hypothyroïdie.

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

9.1.2 Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH : Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin, Prévention des récurrences de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien en fonction du statut hormonal postopératoire, Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde, Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement)

- La persistance d'un taux élevé de TSH peut entraîner de graves complications.
- La spécialité TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un médicament à visée freinatrice et parfois substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention, après la chirurgie.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité potentielle de la persistance d'un taux élevé de TSH,

- du besoin médical partiellement couvert,
- de l'absence de données sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de la qualité de vie, modification de l'organisation des soins...) dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Taux de remboursement proposé : 65 %

9.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du recul sur l'efficacité et la tolérance de la lévothyroxine sodique,
- des données disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) reposant uniquement sur des études de bioéquivalence et de biodisponibilité, qui ne permettent pas d'évaluer un éventuel avantage de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) par rapport aux alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France,
- de l'absence de données robustes concernant la qualité de vie des patients traités par la solution buvable en unidose TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) comparativement aux alternatives à base de lévothyroxine sodique disponibles en France,
- du besoin médical de disposer de nouvelles alternatives à base de lévothyroxine sodique en raison notamment de la marge thérapeutique étroite de cette molécule et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel des traitements,
- du choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limitant les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né,

la Commission de la transparence considère que TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique.

9.3 Population cible

La population cible de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) correspond aux patients traités dans les indications suivantes :

- Traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- Prévention des récives de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal postopératoire ;
- Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;

- Traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ;
- Traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement) ;
- Test de suppression thyroïdienne (dosages de 100 et 200 µg uniquement).

L'ANSM a effectué une étude basée sur le SNIIRAM¹⁴ concernant l'utilisation des produits à base de lévothyroxine en France entre octobre 2016 et décembre 2017. Le nombre total mensuel d'utilisateurs de produits à base de lévothyroxine entre octobre 2016 et décembre 2017 était d'environ 2 500 000.

La population cible de TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) est estimée au maximum à 2 500 000 patients.

10. Autres Recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. Toutefois, le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie. Ceci représente une limite dans la mesure où l'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose.

→ Recommandations particulières

La Commission souligne que le choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique) limite les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE (lévothyroxine sodique), en particulier chez le nouveau-né.

¹⁴ ANSM – Utilisation des produits à base de lévothyroxine en France à partir d'octobre 2017- Comité de suivi lévothyroxine – 2 mai 2018. https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a3b51d48121d15c45c662bf5e2227646.pdf

11. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 24 février 2022. Dates d'examen : 19 octobre 2022, 14 décembre 2022, 18 janvier 2023. Date d'adoption : 18 janvier 2023. Date d'audition du laboratoire : 8 mars 2023.
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Vivre sans thyroïde
Expertise externe	Oui
Présentations concernées	TSOLUDOSE 13 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 650 6 5) TSOLUDOSE 25 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 650 7 2) TSOLUDOSE 50 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 650 8 9) TSOLUDOSE 75 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 650 9 6) TSOLUDOSE 88 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 1 9) TSOLUDOSE 100 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 2 6) TSOLUDOSE 112 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 3 3) TSOLUDOSE 125 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 4 0) TSOLUDOSE 137 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 5 7) TSOLUDOSE 150 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 6 4) TSOLUDOSE 175 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 7 1) TSOLUDOSE 200 µg, solution buvable en récipient unidose - Boîte de 30 (34009 301 651 8 8)
Demandeur	IBSA PHARMA S.A.S.
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 23 novembre 2018 Date des rectificatifs et teneur : 8 avril 2020, changements dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice suite à une recommandation du PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) applicable à tous les médicaments contenant de la lévothyroxine / mise à jour des rubriques 4.3-4.4 du RCP ; 19 octobre 2021, changement de nom du titulaire de l'AMM ; 16 décembre 2021, changement de nom de l'exploitant de l'AMM.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Code ATC		
		H : préparations systémiques hormonales à l'exception des hormones sexuelles et de l'insuline
		H03 : médicaments de la thyroïde
		H03A : préparations thyroïdiennes
		H03AA : hormones thyroïdiennes
	H03AA01	H03AA01 : Lévothyroxine sodique

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire