

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

15 octobre 2014

NEO-MERCAZOLE 5 mg, comprimé

B/50 (CIP : 34009 361 110 6 6)

NEO-MERCAZOLE 20 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 361 622 7 3)

Laboratoire CENTRE SPECIALITES PHARMACEUTIQUES

| | |
|-------------------------------|--|
| DCI | carbimazole |
| Code ATC (2014) | H03BB01 (Antithyroïdiens) |
| Motif de l'examen | Renouvellement de l'inscription |
| Liste concernée | Sécurité Sociale (CSS L.162-17) |
| Indication(s) concernée(s) | « Hyperthyroïdies. » |

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

| | |
|--|---|
| AMM (procédure) | NEO-MERCAZOLE 20 mg : 08/02/1988 (procédure nationale) ; rectificatif du 27/08/2012 : mise à jour des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 4.8, 4.9 et modification des conditions de prescription et de délivrance (suite à l'inscription du Carbimazole sur la liste I des substances vénéneuses) NEO-MERCAZOLE 5 mg : 28/03/1997 (procédure nationale) ; rectificatif du 16/07/2012 : mise à jour des rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.7, 4.8, 4.9 et modification des conditions de prescription et de délivrance (suite à l'inscription du Carbimazole sur la liste I des substances vénéneuses) |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I |

| | | |
|----------------|------------------|--|
| Classement ATC | 2014 | |
| | H | Préparations systémiques hormonales, à l'exclusion des hormones sexuelles et des insulines |
| | H03 | Traitement de la thyroïde |
| | H03B | Antithyroïdiens |
| | H03BB H03BB01 | Dérivés imidazolés soufrés carbimazole |

02 CONTEXTE

Examen de la demande de réinscription des spécialités NEO-MERCAZOLE, réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux, pour une durée de 5 ans à compter du 02/02/2010 (avis publié au JO du 23/02/2010).

Dans son avis du 04/11/2009 les conclusions de la Commission concernant les spécialités NEO-MERCAZOLE ont été les suivantes :

- « Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans l'indication de l'AMM. »
- « Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM. ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Hyperthyroïdies. »

03.2 Posologie/autres partie du RCP si besoin

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance dont le dernier rapport périodique actualisé de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 01/07/2009 au 30/06/2012. L'analyse de ces données n'a pas mis en évidence de nouveau signal.

Au total, 294 cas d'effets indésirables ont été rapportés (selon les critères de l'ICH) parmi lesquels 227 ont été considérés comme graves (dont 97 considérés comme inattendus).

Suivant la conclusion de ce dernier PSUR, 18 cas de malformations congénitales (rénales, crâniennes, cardiovasculaires, et gastro-intestinales) ont été reportés. Ces effets étaient jusqu'à présent connus comme potentiels et listés dans le chapitre « grossesse et allaitement » du RCP. Néanmoins au vu de leur nombre inattendu, le laboratoire, par l'intermédiaire de son système de pharmacovigilance, va apporter une attention spécifique et un codage spécial à cette classe d'événements indésirables, désormais considérée comme d'intérêt particulier.

Depuis l'avis précédent, ces spécialités ont fait l'objet d'une modification de RCP en date du 16/07/2012 (NEO-MERCAZOLE 5 mg) et du 27/08/2012 (NEO-MERCAZOLE 20 mg) dans la partie « mises en gardes spéciales » :

- Les risques d'agranulocytose à l'instauration du traitement et des divers symptômes liés à la survenue de cet événement ont été précisés et développés à l'attention du patient.

04.3 Données de prescription

Selon les données de l'IMS, la spécialité NEO-MERCAZOLE 5 mg a fait l'objet d'environ 156 700 prescriptions et la spécialité NEO-MERCAZOLE 20 mg a fait l'objet d'environ 65 400 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 (^{131}I),
- les antithyroïdiens de synthèse et
- la thyroïdectomie¹.

Le choix du traitement doit prendre en compte les commodités de traitement, les effets-indésirables potentiels et les préférences du patient¹.

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 indésirables¹.

¹ 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

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 Europe². 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 manifeste que l'activité antithyroïdienne des imidazolines est plus forte.

De plus, le profil de tolérance des dérivés du thio-uracile vis-à-vis des imidazolines est moins bon, avec un risque (rare) de vascularite associé aux ANCA et un risque d'hépatite fulminante³.

Cependant, les dérivés du thio-uracile (PROPYLEX AP-HP et BASDENE⁴) 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 imidazolines¹. Cependant, en cas d'allergie sévère aux imidazolines, il n'est pas recommandé de prescrire un autre ATS¹.

Dans toutes les autres situations, les imidazolines sont à privilégier. Notamment, chez l'enfant, pour lequel il est déconseillé d'utiliser en première intention les dérivés du thio-uracile, du fait des cas rares d'hépatite cytolitique sévère, constatés surtout lors de l'utilisation de propylthiouracile à forte dose^{1,2}. La survenue de ces hépatites cytolitiques 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 néonatale¹. 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-uracile¹.

² 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>

³ ANCA (ANTineutrophil Cytoplasmic Antibody) : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

⁴ 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.

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 04/11/2009 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu :

Le SMR doit être prononcé pour chacune des indications à l'inscription

- ▀ L'hyperthyroïdie est responsable de complications (cardiaques, psychiatriques, altération de l'état général) qui peuvent engager le pronostic vital du patient.
- ▀ Ces spécialités entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non-médicamenteuses à cette spécialité, notamment le thiamazole (THYROZOL) qui appartient à la même classe pharmacothérapeutique 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 NEO-MERCAZOLE reste important dans le traitement des « hyperthyroïdies ».

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 l'indication 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.