

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis****15 octobre 2014****L-THYROXINE SERB, comprimé sécable**

B/30 comprimés dosés à 100 µg (CIP : 34009 381 127 1 9)

**L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes**

Flacon compte-gouttes de 15 ml dosé à 150 µg/ml (CIP : 34009 381 126 5 8)

Laboratoire SERB

DCI	lévothyroxine sodique
Code ATC (2013)	H03AA01 (hormones thyroïdiennes)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<b>« 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. »</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure nationale)	Date initiale : 08/02/1982
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II

Classement ATC	2013 H : Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues H03 : Médicaments de la thyroïde H03A : Préparations thyroïdiennes H03AA : Hormones thyroïdiennes H03AA01 : Lévothyroxine sodique
----------------	---

## 02 CONTEXTE

---

Le principe actif des spécialités L-THYROXINE SERB est un analogue de synthèse de la LT4 (la lévothyroxine).

Le présent avis concerne une demande de renouvellement d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités L-THYROXINE SERB comprimés et solution buvable, précédemment réinscrites pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 26/05/2009). Dans son avis du 26 novembre 2008, la Commission de la transparence avait maintenu un SMR important à ces spécialités dans les indications de l'AMM.

A noter, la spécialité L-THYROXINE SERB comprimé sécable n'est plus commercialisée depuis 2005. Une dérogation à l'application de la clause de caducité pour cette AMM, valable jusqu'au 07 mai 2016, a été acceptée par l'ANSM le 03 mai 2011.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indications thérapeutiques

« 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

► Depuis le précédent avis, le laboratoire a fourni deux nouvelles études :

- l'étude Hauri-Hohl A *et al*<sup>1</sup> qui avait pour objectif de déterminer si les troubles moteurs associés à une hypothyroïdie congénitale apparaissaient malgré un traitement précoce par lévothyroxine à hautes doses et,
- l'étude Barczyński M *et al*<sup>2</sup> qui avait pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un traitement par lévothyroxine post-lobectomie thyroïdienne pour prévenir la récurrence d'un goître nodulaire dans le lobe thyroïdien controlatéral.

La première étude n'étant pas une étude d'efficacité et la deuxième ne concernant pas une indication de l'AMM de L-THYROXINE SERB, ces deux études ne sont pas développées dans le présent avis.

### 04.2 Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant les périodes du 1<sup>er</sup> avril 2007 au 8 juin 2011 et du 9 juin 2011 au 31 juillet 2012). Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

► Une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte le 20 septembre 2010 par l'ANSM pour évaluer le risque de déséquilibre thyroïdien lié à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine. Les spécialités L-THYROXINE SERB n'étant pas inscrites sur le répertoire des génériques, elles n'entraient pas dans le cadre de cette enquête.

► Selon les RCP actuellement en vigueur, les effets indésirables observés avec les spécialités L-THYROXINE SERB sont : aggravation de toute cardiopathie (angor, infarctus du myocarde, trouble du rythme...), signes d'hyperthyroïdie et, chez l'enfant, d'hypercalciurie.

### 04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données de l'IMS, la spécialité L-THYROXINE SERB solution buvable a fait l'objet d'environ 52 500 prescriptions (cumul mobil annuel printemps 2014).

D'après l'état des lieux de l'ANSM sur l'utilisation de la lévothyroxine (toutes spécialités confondues) en France, le nombre de patients traités par lévothyroxine a considérablement augmenté au cours des 20 dernières années<sup>3</sup>. La sensibilisation des médecins et la mise à disposition de techniques d'exploration très sensibles permettant la détection de particularités morphologiques ou fonctionnelles sans manifestation clinique, dont on ne sait si elles correspondent à des situations pathologiques, concourent à l'augmentation récente de prescription de lévothyroxine. Afin d'éviter le mésusage de la lévothyroxine, l'ANSM

---

<sup>1</sup> Hauri-Hohl A *et al*. Impaired neuromotor outcome in school-age children with congenital hypothyroidism receiving early high-dose substitution treatment. *Pediatr Res* 2011;70:614-8.

<sup>2</sup> Barczyński M *et al*. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of unilateral thyroid lobectomy with or without postoperative levothyroxine treatment. *World J Surg* 2010;34:1232-8.

<sup>3</sup> Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Etat des lieux de l'utilisation de la lévothyroxine en France. Octobre 2013

précise que l'instauration d'un traitement par lévothyroxine doit s'appuyer sur des signes francs et documentés et ne doit pas être systématique chez des patients asymptomatiques.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

### **Toutes les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes**

L'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine est le traitement de première intention des hypothyroïdies<sup>4</sup>. 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 avérée<sup>5</sup>. 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 ;
- 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 frustrée 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/l<sup>5</sup>.

### **Toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire 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 lévothyroxine<sup>6</sup>.

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Haute Autorité de la Santé. Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations, avril 2007

<sup>6</sup> Haute Autorité de la Santé/Institut National du Cancer. Guide-Affection de longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

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 médicaments<sup>7</sup>.

D'après la SFE, le traitement des nodules thyroïdiens dépend du risque de complication<sup>8</sup>. 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. Ainsi, une hormonothérapie par la lévothyroxine modérément frénatrice (concentration de la TSH = 0,2–0,6 mU/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 post-ménopausiques ;

- est contre-indiquée chez les patients ayant une TSH < 0,5 mU/l, un goitre multinodulaire constitué, présentant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente<sup>8</sup>.

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 interruption<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> Société Française d'Endocrinologie. <http://www.sfendocrino.org/>

<sup>8</sup> Wémeau JL *et al.* Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72:251-81.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son précédent avis (26/11/2008) n'ont pas à être modifiées.**

### 05.1 Service Médical Rendu :

« Toutes les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes »

- ▶ L'hypothyroïdie se caractérise par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique et substitutif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par L-THYROXINE SERB reste important dans le traitement de 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 »

- ▶ La persistance d'un taux élevé de TSH peut engager le pronostic vital du patient ou du moins entraîner de graves complications.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée freinatrice et parfois substitutive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 2<sup>ème</sup> intention, après la chirurgie.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par L-THYROXINE SERB reste important dans le traitement de toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.**

### 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