



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 mai 2009

THYROZOL 5 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 391 115-6)

THYROZOL 10 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 391 119-1)

THYROZOL 20 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 391 124-5)

Laboratoires MERCK SANTE

Thiamazole

Code ATC (2009) : H03BB02

Liste I

Date de l'AMM : 23 février 2009 (reconnaissance mutuelle)

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Thiamazole

1.2. Indications

« 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) ».

1.3. Posologie et mode d'administration

« Le thiamazole est le métabolite actif du carbimazole, mais 1 mg de thiamazole n'est pas équivalent à 1 mg de carbimazole. Il convient d'en tenir compte lorsque l'on commence un traitement par le thiamazole ou en cas de passage du carbimazole au thiamazole. Les recommandations posologiques suivantes doivent être respectées.

Recommandations posologiques générales :

Posologie pour l'adulte

Selon la gravité de la maladie et l'apport en iode, on commence habituellement le traitement à des doses quotidiennes de thiamazole comprises entre 10 et 40 mg. Dans de nombreux cas, l'inhibition de la production d'hormone thyroïdienne peut habituellement être atteinte avec des doses initiales de 20 à 30 mg de thiamazole par jour. Dans des cas moins graves, la dose inhibitrice complète n'est pas toujours nécessaire et on peut donc utiliser une dose initiale plus faible. Dans les cas graves d'hyperthyroïdie, une dose initiale de 40 mg de thiamazole peut être nécessaire.

La dose est ajustée au cas par cas en fonction de l'état métabolique du patient, comme l'indique l'évolution du statut des hormones thyroïdiennes.

Pour le traitement d'entretien, l'une des possibilités de traitement suivantes est recommandée :

- a) dose d'entretien quotidienne de 5 à 20 mg de thiamazole en combinaison avec de la lévothyroxine pour éviter l'hypothyroïdie,
- b) monothérapie avec des doses quotidiennes de 2,5 à 10 mg de thiamazole.

En cas d'hyperthyroïdie induite par l'iode, les doses nécessaires peuvent être plus fortes.

Posologie chez l'enfant

La dose initiale moyenne pour l'enfant est de 0,5 mg de thiamazole/kg de poids corporel/jour. Une fois la fonction thyroïdienne normalisée, la dose est réduite progressivement jusqu'à une dose d'entretien plus faible qui dépend de l'état métabolique du patient.

Un traitement supplémentaire, par la lévothyroxine, peut être nécessaire pour éviter l'hypothyroïdie.

Traitement conservateur de l'hyperthyroïdie

L'objectif de ce traitement est d'obtenir un état métabolique euthyroïdien et une rémission prolongée après un traitement de durée limitée. Selon le choix des patients traités, une rémission d'un an peut être obtenue dans 50 % des cas au maximum. Les taux de rémission rapportés varient considérablement sans qu'on puisse expliquer complètement ce phénomène. Le type d'hyperthyroïdie

(immunogénique ou non immunogénique), la durée du traitement, la dose de thiamazole ainsi que les apports alimentaires ou iatrogènes en iode sont probablement des facteurs qui ont une influence.

Le traitement conservateur de l'hyperthyroïdie est administré habituellement en continu pendant 6 mois à 2 ans (un an en moyenne). Statistiquement, la probabilité de rémission augmente avec la durée du traitement. Dans les cas où la rémission de la maladie n'est pas possible et où des mesures thérapeutiques définies ne sont pas applicables ou sont refusées, le thiamazole peut être utilisé comme traitement antithyroïdien à long terme, à la dose la plus faible possible, sans lévothyroxine ou avec une quantité limitée de lévothyroxine.

Pour les patients présentant des goîtres de grande taille avec constriction de la trachée, le traitement par le thiamazole doit être court, voire évité, car l'administration de cette substance à long terme peut entraîner une croissance du goitre. Il peut être nécessaire de surveiller particulièrement étroitement le traitement (niveau de TSH, diamètre de la trachée). Le traitement est de préférence combiné à une administration additionnelle de lévothyroxine.

Traitement préopératoire

Un traitement préalable temporaire (3 à 4 semaines ou plus, dans certains cas) peut aider à atteindre un état métabolique euthyroïdien, ce qui permet de réduire les risques liés à l'opération.

La chirurgie doit être pratiquée dès que le patient est euthyroïdien. Sinon, il convient d'administrer de la lévothyroxine en supplément. Le traitement peut être arrêté la veille de l'intervention.

La friabilité du tissu thyroïdien et le risque hémorragique accrus induits par le thiamazole peuvent être compensés par l'administration préopératoire supplémentaire d'iode à hautes doses pendant les dix jours précédant l'intervention (traitement par l'iode de Plummer).

Préparation d'un traitement à l'iode radioactif

L'obtention d'un métabolisme euthyroïdien avant le début d'un traitement par iode radioactif est importante, en particulier dans les cas d'hyperthyroïdie grave, car des cas de crise thyrotoxique graves post-thérapeutiques sont survenus, dans des cas individuels, après traitement par iode radioactif sans prétraitement.

Remarque : les dérivés du thionamide peuvent réduire la radiosensibilité du tissu thyroïdien. En cas de traitement prévu par iode radioactif d'adénomes autonomes, il convient d'empêcher l'activation du tissu paranodulaire en administrant un prétraitement.

Traitement antithyroïdien intermédiaire après un traitement à l'iode radioactif

La durée et la dose du traitement doivent être ajustées pour chaque patient en fonction de la gravité du tableau clinique et du temps estimé nécessaire pour que le traitement par iode radioactif commence à être efficace (environ 4 à 6 mois).

Traitement prophylactique de patients présentant un risque d'hyperthyroïdie résultant de l'administration de substances contenant de l'iode à des fins de diagnostic

En général, des doses quotidiennes de 10 à 20 mg de thiamazole et/ou d'1 g de perchlorate sont administrées pendant environ 10 jours (par exemple pour un milieu de contraste excrété par voie rénale). La durée du traitement dépend de la durée de rétention de la substance contenant de l'iode dans l'organisme.

Populations particulières de patients

Chez les patients insuffisants hépatiques, la clairance plasmatique du thiamazole est réduite. La dose doit donc être la plus faible possible et il convient de surveiller étroitement les patients.

Les données disponibles concernant le comportement pharmacocinétique du thiamazole chez les patients insuffisants rénaux sont limitées ; pour ces patients, il convient d'adapter la dose au cas par cas, sous surveillance étroite. La dose doit être la plus faible possible.

Bien qu'aucune accumulation de dose ne soit attendue chez le patient âgé, une adaptation soigneuse de la dose au cas par cas est recommandée, sous surveillance étroite.

Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers avec une quantité suffisante de liquide.

Pendant le traitement initial à forte dose de l'hyperthyroïdie, les doses quotidiennes ci-dessus peuvent être subdivisées et prises à intervalles réguliers au cours de la journée.

La dose d'entretien peut être prise en une seule fois le matin, pendant ou après le petit-déjeuner. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

H : Hormones systémiques, hormones sexuelles et insulines exclues
H03 : Médicaments de la thyroïde
H03B : Antithyroïdiens
H03BB : Dérivés imidazolés soufrés
H03BB02 : Thiamazole

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1 Médicaments strictement comparables

| DCI | Spécialité |
|-------------------|-----------------------------|
| Carbimazole | NEO-MERCAZOLE 5 mg et 20 mg |
| Benzylthiouracile | BASDÈNE 25 mg |
| Propylthiouracile | PRORACYL 50 mg |

2.2.2 Médicaments non strictement comparables
Sans objet.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Iode 131 (inscription collectivités)

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a fourni 18 publications d'études comparatives. Seules ont été prises en compte les publications d'études prospectives randomisées comprenant au moins un groupe traité uniquement par thiamazole. Dans toutes ces études des patients adultes ont été inclus (à l'exception d'une étude³ pour laquelle l'âge des patients n'est pas précisé).

3.1. Efficacité

3.1.1 Etudes ayant comparé le thiamazole au propylthiouracile (PTU)

Quatre études ouvertes randomisées ayant comparé le thiamazole au propylthiouracile (PTU) ont été retenues : leurs principales données figurent dans le *tableau 1* :

Tableau 1 : comparaisons thiamazole / PTU

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés ; <i>n</i> analysés) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Critères de jugement principaux | Résultats |
|---|--|--|---------------------|--|---|
| Nakamura H. <i>et al</i> ¹ | Thiamazole 30 mg/j (n=135 ; <i>n</i> =85) Thiamazole 15 mg/j (n=147 ; <i>n</i> =109) PTU 300 mg/j (n=114 ; <i>n</i> =69) | - Maladie de Basedow non traitée - Age > 16 ans | 12 semaines | % de patients ayant un taux normal de T4 libre* à 12 semaines | - Thiamazole 30: 96,5% (82/85) † - Thiamazole 15: 86,2% (94/109) † - PTU: 78,3% (54/69) † |
| Homsanit M. <i>et al</i> ² | Thiamazole 15 mg/j (<i>n</i> =35) ‡ PTU 150 mg/j (<i>n</i> =36) ‡ | - Maladie de Basedow récemment diagnostiquée | 12 semaines | - % de patients en « euthyroïdie biologique » à 12 semaines § - % de patients en « hypothyroïdie biologique » à 12 semaines | - Thiamazole : 77,1% §§ - PTU: 19,4% - Thiamazole : 31,4% §§ - PTU: 0% |
| Nicholas W.C. <i>et al</i> ³ | Thiamazole 30 mg/j (<i>n</i> =12) ¶ PTU 300 mg/j (<i>n</i> =10) ¶ | Hyperthyroïdie | 12 semaines | Patients ayant un index de thyroxine libre normal à 12 semaines | - Thiamazole : 8/12 - PTU: 7/10 |
| He C.T. <i>et al</i> ⁴ | - Thiamazole 15 mg/j (<i>n</i> =15) - PTU 150 mg/j (<i>n</i> =15) | Maladie de Basedow récemment diagnostiquée | 12 semaines | - Patients en « euthyroïdie biologique »** à 12 semaines - Patients en « hypothyroïdie biologique » †† à 12 semaines | - Thiamazole : 12/15 †† - PTU: 5/15 - Thiamazole : 4/15 †† - PTU: 0/15 |

* : 0,8 à 1,6 ng/dl ; † : Chi2 global : p=0,003, (comparaison effectuée aussi à 4 et 8 semaines, prise en compte des comparaisons multiples non mentionnée), p=0,001 entre thiamazole 30 et PTU, p=0,023 entre thiamazole 15 et PTU ; ‡ : seuls les patients ayant pris plus de 95% du traitement ont été inclus dans l'analyse ; § : Taux de T4 et T3 inférieurs à la limite supérieure de la normale (2,6 nmol/l et 160 nmol/l) ; || : Taux de TSH au-dessus de la limite supérieure de la normale (2,19 µU/ml) ; ¶ : patients ayant terminé les 3 mois de traitement (22/29) ; ** : T3 et T4 dans les limites de la normale (valeurs normales T3 : 1,3-2,9 nmol/l ; T4 : 58 -161 nmol/l) ; †† : TSH supérieure à la normale (valeur normale : 0,3-5 mU/l) ; ††† : p<0,05 test non précisé ; §§ : p<0,05 pas de mention de prise en compte de la multiplicité des tests statistiques.

1 Nakamura H *et al*. Comparison of Methimazole and Propylthiouracil in Patients with Hyperthyroidism Caused by Grave's disease. JCEM, 2007, 92: 2157-62

2 Homsanit M *et al*. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs propylthiouracil in the induction of euthyroidism. Clinical Endocrinology, 2001, 54: 385-90

3 Nicholas W.C. *et al*. Single Daily dose of Methimazole Compared to Every 8 hours Propylthiouracil in the Treatment of Hyperthyroidism. Southern Medical Journal, 1995, 88:109-12

4 He C.T. *et al*. Comparison of a single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. Clinical Endocrinology, 2004, 60: 676-81.

3.1.2 Comparaisons de l'efficacité de 2 doses de thiamazole

Trois études ouvertes randomisées ayant comparé l'effet de deux doses de thiamazole ont été retenues

Les principales données de ces 3 études figurent dans le *tableau 2* :

Tableau 2 : comparaisons de 2 doses de thiamazole

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Critères de jugement principaux | Résultats |
|--------------------------------------|--|---|---------------------|---|--|
| Reinwein D <i>et al</i> ⁵ | - Thiamazole 10 mg/j (n=251; n=153 †) - Thiamazole 40mg/j (n=258; n=156 †) ± levothyroxine selon besoin dans les 2 groupes | Maladie de Basedow non traitée ou récurrence. | 1 an | % de patients en euthyroïdie (n=309)* % de récidives à 1 an de suivi sans traitement (n=309) % de rémissions à 1 an (en ITT : n= 509) | <u>3 semaines:</u> - 10 mg/j: 68,4% - 40 mg/j: 83,1% <u>6 semaines:</u> - 10 mg/j: 84,9% - 40 mg/j: 91,6% - 10 mg/j: 35,9% - 40 mg/j: 37,2% - 10 mg/j: 39% (n=98/251) - 40 mg/j: 38% (n=98/258) |
| Jorde J <i>et al</i> ⁶ . | - Thiamazole 60 mg/j + levothyroxine (n=29; n=19 †) - Thiamazole 30mg/j avec adaptation (n=27; n=22 †) | Maladie de Basedow non traitée | 6 mois | % de récidives à 2 ans de suivi sans traitement | <u>ITT (n=56)</u> - 60 mg/j : 72,4% - 30 mg/j : 81,5% <u>Per protocole (n=41)</u> 60 mg/j : 57,9% 30 mg/j : 77,3% |
| Mashio Y <i>et al</i> ⁷ | - Thiamazole 15 mg/j (n=25; n=21 †) - Thiamazole 30 mg/j (n=29; n=27 †) | Maladie de Basedow non traitée | 1 an | % de patients en euthyroïdie ‡ à 12 semaines | - 15 mg/j : 91,3% (21/23) - 30 mg/j : 92,6% (25/27) |

* : dosages non centralisés, euthyroïdie évaluée en fonction des valeurs normales de T3 et T4 de chaque centre ;
† : n patients ayant terminé le traitement ; ‡ : définie par une valeur normale de T4 libre.

5 Reinwein D *et al*. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Grave's disease therapy. European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993; 76: 1516-21

6 Jorde J *et al*. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. J. Intern. Med. 1995; 238: 161-5

7 Mashio Y *et al*. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *Acta Endocrinologica*. 1988, 119 : 139-144

3.1.3 Comparaison d'une administration fractionnée et d'une administration unique
 Une étude ouverte randomisée ayant comparé l'effet de deux doses de thiamazole a été retenue. Ses principales données figurent dans le *tableau 3* :

Tableau 3 : comparaison d'une administration unique et d'une administration fractionnée

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Critères de jugement principaux | Résultats |
|----------------------------------|---|---------------------------------|---------------------|----------------------------------|---|
| Roti E <i>et al</i> ⁸ | - Thiamazole 40mg/j en 1 fois (n=9) - Thiamazole 10 mg x 4/j (n=9) | Maladie de Basedow | 40 jours | Taux de T4 et T3 (nmol/l)* à J40 | <u>T4</u> - 40 mg/j : 54 ± 9† - 10 x 4 mg/j : 89 ± 22† <u>T3</u> - 40 mg/j : 1,9 ± 0,3† - 10 x 4 mg/j : 1,6 ± 0,4† |

* : valeurs normales : T4 : 60-154 nmol/l, T3 : 0,9-2,8 nmol/l ; † : moyenne ± écart type.

3.1.4 Influence d'un prétraitement par thiamazole sur l'effet d'un traitement ultérieur par iode radioactif :

Deux études ont été retenues, leurs principales données figurent dans le *tableau 4*

Tableau 4 : influence d'un prétraitement par le thiamazole sur l'effet d'un traitement par iode¹³¹

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés <u>n patients analysés</u>) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Critères de jugement principaux | Résultats |
|---------------------------------------|---|---------------------------------|--|--|---|
| Andrade V.A <i>et al</i> ⁹ | - I ¹³¹ (n=32) - I ¹³¹ + Thiamazole * 30 mg/j (n=29*) | Maladie de Basedow | Thiamazole "jusqu'à euthyroïdie †" | Résultats à 1 an de suivi‡ | <u>Hypothyroïdie</u> - I ¹³¹ : 56,3% - I ¹³¹ + Thiamazole: 55,2% <u>Euthyroïdie</u> - I ¹³¹ : 28,1% - I ¹³¹ + Thiamazole: 31% <u>Hyperthyroïdie</u> - I ¹³¹ : 15,6% - I ¹³¹ + Thiamazole: 13,8% |
| Braga M. <i>et al</i> ¹⁰ | - I ¹³¹ + β bloquant (n=21, n=19) - I ¹³¹ + β bloquant + Thiamazole 30 mg/j (n=21 n=17*) | Maladie de Basedow non traitée | Thiamazole au moins 2 mois, "jusqu'à euthyroïdie » | Obtention d'une hypothyroïdie Délai d'obtention de l'hypothyroïdie§ | - I ¹³¹ + β bloquant : 18/19 - I ¹³¹ + β bloquant + Thiamazole: 16/17 - I ¹³¹ + β bloquant : 106 jours (IC 95% : 45-16) - I ¹³¹ + β bloquant + Thiamazole: 112 jours (IC 95% : 28-196) |

* : le thiamazole a été remplacé pour intolérance par du PTU chez 3 patients ; † valeurs normales : T4 : 56,3 - 160,9 nmol/l, T4 libre : 8,4 – 23,2 pmol/l, T3 : 1,19 -2,8 nmol/l ; ‡ : succès = euthyroïdie ou hypothyroïdie, basé sur le dosage de T4 libre. Echec : nécessité de répéter le traitement par I¹³¹ ou taux élevé persistant de T4 libre à 1 an ; § : 1 patient dans chaque groupe a nécessité un traitement supplémentaire par iode 131, ils ont été exclus de l'analyse. || : hypothyroïdie définie par un taux bas de T4 libre.

8 Roti E *et al*. Methimazole and serum thyroid hormones concentrations in hyperthyroid patients: effects of single and multiple daily doses. *Annals of internal medicine*. 1988, 111: 181-2

9 Andrade V.A *et al*. The effect of methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' hyperthyroidism: one year follow-up of a prospective, randomized study. *J.Clin.Endocrinol.Metab*. 2001; 86:3488-93

10 Braga M. *et al*. The effect of methimazole on cure rates after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism: a randomized clinical trial. *Thyroid*. 2002; 12:135-9

3.2. Tolérance

3.2.1 Etudes ayant comparé le thiamazole au propylthiouracile (PTU)

Parmi les 4 études retenues ayant comparé le thiamazole au propylthiouracile (PTU), 2 ont mentionné les effets indésirables des traitements : leurs principales données figurent dans le *tableau 5* :

Tableau 5 : comparaisons thiamazole / PTU

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés ; <i>n</i> analysés) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Tolérance |
|--|--|----------------------------------|---------------------|---|
| Nakamura ¹ H. <i>et al</i> | Thiamazole 30 mg/j (n=135 ; <i>n</i> =130) Thiamazole 15 mg/j (n=147 ; <i>n</i> =137) PTU 300 mg/j (n=114 ; <i>n</i> =104) | - Maladie de Basedow non traitée | 12 semaines | <p><u>Patients ayant eu au moins 1 effet indésirable</u> Thiamazole 30 mg/j: n=39/130 (30%) Thiamazole 15 mg/j: n=19/137 (13,9%) PTU 300 mg/j: n=54/104 (51,9%)</p> <p><u>Changements ou arrêts de traitement</u> Thiamazole 30 mg/j: n=28/130 (21,5%) Thiamazole 15 mg/j: n=10/137 (7,3%) PTU 300 mg/j: n=39/104 (37,5%)</p> <p><u>Augmentation ALAT et ASAT*</u> Thiamazole 30 mg/j: n=9/130 (6,9%) Thiamazole 15 mg/j: n=9/137 (6,6%) PTU 300 mg/j: n=28/104 (26,9%)</p> <p><u>Eruption cutanée/ urticaire</u> Thiamazole 30 mg/j: n=29/130 (22,3%) Thiamazole 15 mg/j: n=9/137 (6,6%) PTU 300 mg/j: n=23/104 (22,1%)</p> <p><u>Leucopénie</u> Thiamazole 30 mg/j: n=0 Thiamazole 15 mg/j: n=1/137 (0,7%) PTU 300 mg/j: n=5/104 (4,8%)</p> |
| Nicholas W.C. <i>et al</i> ³ | Thiamazole 30 mg /j (<i>n</i> =13) PTU 300 mg /j (<i>n</i> =11) | Hyperthyroïdie | 12 semaines | <p><u>Allergies cutanées (arrêt de traitement)</u> Thiamazole 30 mg/j = 1/13 PTU 300 mg/j= 1/11</p> |

*> 2 fois la limite supérieure de la normale.

3.2.2 Etudes concernant l'administration de thiamazole seul.

Parmi les 6 études retenues concernant uniquement l'administration de thiamazole, 3 ont mentionné les effets indésirables du traitement : leurs principales données figurent dans le *tableau 6* :

Tableau 6 : Tolérance au thiamazole

| Référence | Dose (effectifs : n patients randomisés <u>n analysés</u>) | Principaux critères d'inclusion | Durée du traitement | Tolérance |
|--------------------------------------|---|---|---------------------|---|
| Reinwein D <i>et al</i> ⁹ | - Thiamazole 10 mg/j (n=251) - Thiamazole 40mg/j (n=258) | Maladie de Basedow non traitée ou récidive. | 1 an | <u>Patients ayant eu au moins 1 effet indésirable</u> - 10 mg/j: 39/251 (15,5%) - 40 mg/j: 67/258 (26%) <u>Sorties d'essai pour effet indésirable</u> - 10 mg/j: 19/251 (7,6%) - 40 mg/j: 34/258 (13,2%) <u>Prurit</u> - 10 mg/j: 11/251 (4,4%) - 40 mg/j: 20/258 (7,7%) <u>Eruptions cutanées</u> - 10 mg/j: 15/251 (6%) - 40 mg/j: 18/258 (6%) <u>Toxicité hématologique</u> - 10 mg/j: 1/251 (0,4%) (granulopénie)* - 40 mg/j: 1/258 (0,4%) (agranulocytose et pancytopenie) |
| Jorde J <i>et al</i> ⁹ | - Thiamazole 60 mg/j + levothyroxine (n=29; <u>n=28</u>) - Thiamazole 30mg/j avec adaptation (n=27; <u>n=26</u>) | Maladie de Basedow non traitée | 6 mois | <u>Arrêts de traitement pour effet indésirable</u> - 60 mg/j : 9/28 (32,1%) - 30 mg/j : 4/26 (15,4%) <u>Eruptions cutanées</u> - 60 mg/j : 6/28 (21,4%) - 30 mg/j : 2/26 (7,7%) <u>Arthralgies</u> - 60 mg/j : 1/28 (3,6%) - 30 mg/j : 0 <u>Chute de cheveux</u> - 60 mg/j : 0 - 30 mg/j : 2/26 (7,7%) <u>Toxicité hématologique</u> - 60 mg/j : 2/28 (7,1%) (agranulocytose) - 30 mg/j : 0 |
| Mashio Y <i>et al</i> ¹⁰ | - Thiamazole 15 mg/j (n=25) - Thiamazole 30 mg/j (n=29) | Maladie de Basedow non traitée | 1 an | <u>Effets indésirables mineurs</u> - 15 mg/j : 4/25 (16%) - 30 mg/j : 7/29 (24%) Par ordre de fréquence : éruptions cutanées et prurit, éosinophilie transitoire, toxicité hépatique. <u>Changements de traitement pour effet indésirable</u> - 15 mg/j : 2/25 (8%) - 30 mg/j : 2/29 (6,9%) |

*<2000/ μ l.

Le RCP de THYROZOL précise que les effets indésirables les plus fréquents sont les réactions allergiques cutanées (prurit, éruptions, urticaire). Les arthralgies sont un effet indésirable fréquent. L'agranulocytose survient dans environ 0,3 à 0,6% des cas.

Il précise également : « diverses malformations ont été associées à l'administration de thiamazole à fortes doses pendant les premières semaines de la grossesse (atrésie choanale, atrésie de l'œsophage, mamelon hypoplasiques). Inversement, plusieurs études de cas d'exposition prénatale au thiamazole n'ont révélé aucun trouble du développement morphologique et aucune affection de la thyroïde ni du développement physique et intellectuel de l'enfant. Puisqu'il est impossible d'exclure totalement les effets embryotoxiques de THYROZOL, ce médicament ne doit être administré pendant la

grossesse qu'après évaluation stricte du rapport bénéfice-risque et seulement au niveau de dose efficace le plus bas, sans administration complémentaire d'hormone thyroïdienne »
Le traitement de référence chez la femme enceinte reste le PTU.

3.3. Conclusion

- Au total, 10 études ont été retenues pour l'analyse d'efficacité. Dans ces études, des patients adultes ayant une maladie de Basedow ont été inclus :

- Quatre études ont comparé le thiamazole au propylthiouracile à l'issue de 12 semaines de traitement :
 - Une étude¹ a montré une proportion significativement plus élevée de patients ayant une normalisation du taux de T4 libre à 12 semaines dans les groupes traités par thiamazole (30 mg/j et 15 mg/j) comparé au PTU (300 mg/j).
 - Une autre² a montré une proportion de patients en euthyroïdie à 12 semaines significativement plus élevée (sans mention de prise en compte de la multiplicité des tests statistiques) dans le groupe traité par 15 mg/j de thiamazole (77,1%) que dans celui traité par 150 mg/j de PTU (19,4%).
 - Deux études ont inclus de faibles effectifs^{3,4} : l'une n'a pas montré de différence significative entre le thiamazole (30 mg/j) et le PTU (300 mg/j) (proportion de patients ayant un index de thyroxine libre normal) ; l'autre a conclu à une différence significative (nature du test statistique non précisée) en faveur du thiamazole (15 mg/j) comparativement au PTU (150 mg/j) (proportion de patients ayant des taux de T3 et T4 dans les limites de la normale et proportion de patients ayant un taux de TSH au-dessus de la limite supérieure de la normale).
- Trois études^{5,6,7} ont comparé l'efficacité de différentes doses de thiamazole (10 mg/j vs 40 mg/j⁵, 30 mg/j vs 60 mg/j⁶, et 15 mg/j vs 30 mg/j⁷). au cours d'un traitement de 6 mois⁶ ou 1 an^{5,7}. Ces études n'ont pas montré de différence significative entre les dosages, concernant la proportion de patient en euthyroïdie à 3 et 6 semaines⁵ et à 12 semaines⁷ et le taux de récurrences à 1 an⁵ ou 2 ans⁶ de suivi après la fin du traitement.
- Une étude⁸ de faible effectif ayant comparé une administration unique quotidienne de Thiamazole à l'administration fractionnée de la même dose n'a pas montré de différence significative entre les taux de T3 et T4 à 40 jours de traitement.
- L'influence d'un prétraitement par le thiamazole sur l'efficacité d'un traitement par l'iode¹³¹ a été étudiée dans 2 essais^{9,10}. Ils n'ont pas montré de différence significative entre les groupes concernant le taux d'obtention d'une hypo ou euthyroïdie^{9,10} et le délai d'obtention d'une hypothyroïdie¹⁰.

Il est à noter que dans toutes les études sauf une⁸, les tests statistiques n'ont concerné que les patients ayant terminé le traitement. Les patients sortis d'essai (dont le nombre est élevé dans les études où il est mentionné), notamment pour intolérance au traitement, ont été exclus des analyses d'efficacité.

- Au total, parmi les 10 études retenues, 5 ont mentionné les effets indésirables des traitements.

- Deux études ont comparé le thiamazole (30 et 15 mg/jour) au PTU (300 mg/jour) administrés pendant 12 semaines.
 - Dans une étude¹, la proportion de patients ayant eu au moins 1 effet indésirable ainsi que le nombre de changements ou arrêts de traitements pour intolérance et de cas d'augmentation des transaminases ont été plus élevés dans le groupe traité par 300 mg/j de PTU. Il a été aussi noté 5 cas de leucopénie (4,8%) dans le groupe traité par PTU, versus 1 cas (0,7%) dans le groupe traité par 15 mg/j de thiamazole et aucun dans le groupe traité par 30 mg/j de thiamazole.
Les effets indésirables, changements ou arrêts de traitements pour intolérance, éruptions cutanées ou urticaires ont été plus fréquents dans le groupe traité par 30 mg/j de thiamazole que dans celui traité par 15 mg/j. La

- fréquence d'augmentation des transaminases a été similaire dans les 2 groupes.
- Dans la seconde étude³, de faible effectif, un cas d'allergie cutanée dans chaque groupe a motivé l'arrêt du traitement.
 - Trois études^{5,6,7} ont comparé l'efficacité de différentes doses de thiamazole (10 mg/j vs 40 mg/j⁵, 30 mg/j vs 60 mg/j⁶, et 15 mg/j vs 30 mg/j⁷) au cours d'un traitement de 6 mois⁶ ou 1 an^{5,7}. Dans chaque étude, la fréquence des effets indésirables, de sorties d'essais pour intolérance au traitement, du prurit, des éruptions cutanées a été supérieure dans le groupe traité par la doses la plus élevée.
La fréquence de la toxicité hématologique était comprise entre 0,4% (10 et 40 mg/j) et 7% (60 mg/j). Il s'agissait d'une granulopénie dans le groupe traité par 10 mg/j, d'agranulocytose dans les groupes traités par 40 et 60 mg/jour.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

- L'hyperthyroïdie est responsable de complications (cardiaques, psychiatriques, altération de l'état général) qui peuvent engager le pronostic vital.
- Les spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans les indications de l'AMM.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- Le service médical rendu par ces spécialités est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres anti-thyroïdiens de synthèse disponibles.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prise en charge des affections visées¹¹

4.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

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.

4.4.1 Conditionnements : ils sont adaptés aux conditions de prescription

4.4.2 Taux de remboursement : 65%

11 Muller A F *et al.* Thyroid dysfunction disorders – Guidelines of the *Netherlands Association of Internal medicine* .The Netherlands Journal of Medicine. 2008; 66: 134-142