

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
27 février 2019

Date d'examen par la Commission : 23 janvier 2019

*L'avis de la commission de la Transparence adopté 6 février 2019
a fait l'objet d'une audition le 27 février 2019.*

lévothyroxine sodique

TCAPS 13µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 374 3 7)

TCAPS 25µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 377 9 6)

TCAPS 50µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 374 6 8)

TCAPS 75µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 375 0 5)

TCAPS 88µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 375 4 3)

TCAPS 100µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 375 7 4)

TCAPS 112µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 376 0 4)

TCAPS 125µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 376 3 5)

TCAPS 137µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 376 6 6)

TCAPS 150µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 376 9 7)

TCAPS 175µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 377 2 7)

TCAPS 200µg, capsule molle

B/30 (CIP : 34009 301 377 5 8)

Laboratoire GENEVRIER SA

Code ATC

H03AA01 (hormone thyroïdienne)

Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> - « 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) »

Avis favorable à la prise en charge dans les indications concernées

SMR	Important dans les indications de l'AMM
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'efficacité connue de la lévothyroxine, - le faible niveau de preuve des études réalisées avec TCAPS, qui ne permettent pas d'évaluer un éventuel effet clinique supplémentaire de TCAPS (lévothyroxine capsule molle) par rapport aux alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France, - l'absence de données disponibles concernant la qualité de vie des patients traités par TCAPS par rapport à ceux traités par les alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France, - le besoin médical de disposer de nouvelles alternatives à base de lévothyroxine en raison de la marge thérapeutique étroite de cette molécule et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel des traitements, <p>la Commission considère que les spécialités TCAPS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (Cf paragraphe 06.1).</p>
ISP	TCAPS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>TCAPS est un traitement de 1ère intention dans le traitement substitutif de l'hypothyroïdie et de 1ère ou de 2ème intention, après la chirurgie, dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.</p> <p>La Commission souligne que l'ajustement posologique de ce traitement 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.</p>
Recommandations de la Commission	<p>► Conditionnements</p> <p>La Commission souhaite que soient mis à disposition des conditionnements permettant trois mois de traitement, en cas de traitement chronique.</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 13 février 2018 (procédure nationale) AMM obtenue en application de la directive 2001/83/EC article 10a usage médical bien établi.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II
Classification ATC	2017 H : Préparations d'hormones systémiques, hormones sexuelles et insuline exclues H03 : Médicaments de la thyroïde H03A : Préparations thyroïdiennes H03AA : Hormones thyroïdiennes H03AA01 : Lévothyroxine sodique

02 CONTEXTE

Il s'agit de la demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux des spécialités TCAPS 13µg, 25µg, 50µg, 75µg, 88µg, 100µg, 112µg, 125µg, 137µg, 150µg, 175µg, 200µg, capsule molle à base de lévothyroxine sodique.

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- « - 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) ».

04 POSOLOGIE

Cf. RCP.

05 BESOIN MEDICAL

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 dose¹. Plusieurs spécialités à base de lévothyroxine sont déjà remboursables. En raison de la marge thérapeutique étroite et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel de ce traitement, le besoin médical est partiellement couvert.

¹ Afssaps - lettre aux professionnels de santé – mai 2010. <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Recommandations-sur-la-substitution-des-specialites-a-base-de-levothyroxine-sodique-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents de TCAPS sont les autres médicaments administrés par voie orale à base de lévothyroxine sodique.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique oui / non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui/non
EUTHYRAL, comprimé sécable (Lévothyroxine sodique, Liothyronine sodique) <i>Merck Santé</i>	Oui	- Hypothyroïdie - Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH	15/10/2014 (RI)	Faible	--	15% (Liste II)
L-THYROXIN HENNING, comprimé sécable (Lévothyroxine sodique) <i>Sanofi-Aventis France</i>	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. »	07/02/2018 (Inscription)	Important	V	65% (Liste II)
L-THYROXINE SERB, solution buvable en gouttes (Lévothyroxine sodique) <i>Serb</i>	Oui	Hypothyroïdie (activité insuffisante de la glande thyroïde) quelle qu'en soit l'origine.	15/10/2014 (RI)	Important	--	65% (Liste II)
LEVOTHYROX, comprimé sécable (Lévothyroxine sodique) <i>Merck Santé</i> Et génériques	Oui	- Hypothyroïdie - Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH	13/12/2017 (Extension gamme)	Important	--	65% (Liste II)

*classe pharmaco-thérapeutique

06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents,

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

AMM à l'étranger :

Pays	Procédure date	Nom de spécialité	AMM	
			Indications et conditions particulières	
Allemagne	Décentralisée - 10/11/2011	TIROSINT ²	TIROSINT from 25 to 200 micrograms soft capsules – Treatment of benign goitre with euthyroid function – Prophylaxis against recurrent goitre after resection of a goitre with euthyroid function, depending on postoperative hormone status – Thyroid hormone replacement in hypothyroidism – Suppression therapy for malignant thyroid tumour – Supportive therapy in thyrostatic treatment of hyperthyroidism – Thyroid suppression test	
Danemark	Décentralisée - 20/04/2011			
Grèce	Décentralisée - 02/03/2012			
Pays-Bas	Décentralisée - 07/04/2011			
République slovaque	Décentralisée - 19/05/2011			TIROSINT 13 micrograms soft capsules – In children as an initial dose for thyroid hormone replacement in hypothyroidism, – In elderly patients, patients with coronary heart disease and patients with severe or chronic hypothyroidism as low initial dose which should then be increased slowly and at prolonged intervals (e.g. gradually increasing the dose by 13 µg every 14 days) with frequent monitoring of thyroid hormone values. – In any patient requiring gradual increase of levothyroxine dose
Suisse	06/04/2006			Substitution d'hormone thyroïdienne pour adultes et enfants souffrant d'hypothyroïdie de toute origine. Hypothyroïdie congénitale. Traitement de suppression et de substitution en cas de néoplasme thyroïdien, principalement après thyroïdectomie. Comme adjuvant associé à un traitement thyrostatique de l'hyperthyroïdie, après stabilisation euthyroïdienne. Test de la fonction thyroïdienne. Tirosint peut être utilisé pour la prévention des récives après ablation d'un goitre
USA	13/10/2006			TIROSINT is L-thyroxine (T4) indicated for adults and pediatric patients 6 years and older with: • Hypothyroidism - As replacement therapy in primary (thyroidal), secondary (pituitary), and tertiary (hypothalamic) congenital or acquired hypothyroidism • Pituitary Thyrotropin (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) Suppression - As an adjunct to surgery and radioiodine therapy in the management of thyrotropin-dependent well-differentiated thyroid cancer

² D'après les éléments communiqués par l'ANSM, TIROSINT est identique à TCAPS même si au plan réglementaire ce sont deux entités différentes (le dossier d'AMM des capsules molles de Levothyroxine sous le nom de TIROSINT bénéficie d'une AMM selon une procédure décentralisée en Europe).

08 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé :

- Deux études de pharmacocinétique (10CH/T407 et 11CH/T404) concernant l'effet du pH gastrique sur la pharmacocinétique et la biodisponibilité de la lévothyroxine sodium administrée sous forme de capsule molle et de comprimé,
- Une étude rétrospective sur dossiers (CONTROL Switch) destinée à évaluer l'effet du passage d'un traitement par une forme comprimé à un traitement par une forme capsule molle sur différents critères cliniques et biologiques,
- Une étude prospective en ouvert (Santaguida et al.) destinée à étudier le passage d'une forme comprimé à une forme capsule molle chez des patients ayant des troubles gastriques,
- Une étude prospective en ouvert (Vita) destinée à comparer l'effet d'une consommation de café sur la biodisponibilité de la thyroxine sous forme de comprimé et sous forme de capsule molle.

08.1 Efficacité

8.1.1 Etudes de pharmacocinétique

8.1.1.1 Etude 10CH/T407³: Effect of the gastric pH on the pharmacokinetics and bioavailability of levothyroxine sodium in soft capsules and in tablets

Il s'agit d'une étude en administration unique, ouverte randomisée, en deux groupes parallèles. effectuée chez des volontaires sains ayant un pH gastrique ≥ 4 après perfusion d'esomeprazole, Un groupe (n=8) a reçu 1 dose de 600 μg de lévothyroxine en comprimés dosés à 150 μg (SYNTHROID), l'autre (n=8) a reçu 1 dose de 600 μg de lévothyroxine en capsules dosées à 150 μg (TIROSINT).

Au sein de chaque groupe, la biodisponibilité de la spécialité a été étudiée en cross-over en condition de pH gastrique normal et en condition de pH altéré (≥ 4 après perfusion d'esomeprazole), avec randomisation dans chaque groupe pour l'ordre des administrations avec ou sans perfusion préalable d'esomeprazole.

Un total de 14 sujets a été inclus dans les analyses pharmacocinétiques : 6 dans le groupe TIROSINT et 8 dans le groupe SYNTHROID.

Cette étude a conclu à une influence du pH gastrique dont l'augmentation diminuerait l'absorption de la lévothyroxine. Cependant cette étude de faible effectif qui a comparé la biodisponibilité de la spécialité TIROSINT avec celle d'une présentation en comprimé non disponible actuellement en France, en cas de pH normal et de pH augmenté, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cette spécialité par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles.

8.1.1.2 Etude 10CH/T404³: Effect of the gastric pH on the pharmacokinetics and bioavailability of levothyroxine sodium in soft capsules compared to tablets

Il s'agit d'une étude en administration unique, ouverte randomisée, en deux groupes croisés effectuée chez des volontaires sains ayant un pH gastrique ≥ 5 après une perfusion d'esomeprazole.

Chaque patient a reçu 1 dose de 600 μg de lévothyroxine en comprimés dosés à 150 μg (SYNTHROID), et 1 dose 600 μg de lévothyroxine en capsules dosées à 150 μg (TIROSINT) dans un ordre aléatoire correspondant à celui de son groupe de randomisation. Les administrations étaient séparées par une période de 45 jours et chacune était précédée d'une perfusion d'esomeprazole.

³ Seng Yue C *et al.* When bioequivalence in Healthy Volunteers May not Translate in Patients: Differential Effects of Increased Gastric pH on the Pharmacokinetics of Levothyroxine Capsules and Tablets. *J Pharm Sci.* 2015; 5 : 844-55.

En tout, 15 patients ont terminé l'étude et ont été inclus dans l'analyse pharmacocinétique. La Cmax a été significativement plus élevée avec la forme capsule molle : ratio capsule molle/ comprimé : 119,32% [102,89% ; 138,38%] p<0,037.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les AUC_{0-t}: ratio capsule molle/ comprimé : 118,50% [99,52% ; 141,10%].

Cette étude qui a comparé la biodisponibilité de la spécialité TIROSINT avec celle d'une présentation en comprimé non disponible actuellement en France ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cette spécialité par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles.

8.1.2 Etude rétrospective sur dossiers : changement de traitement

8.1.2.1 Méthode

Etude CONTROL Switch Study ⁴	
Objectif de l'étude	Evaluer avant et après le passage d'un traitement par une forme « comprimé » à un traitement par la forme « capsule molle »
Méthode	Etude rétrospective sur dossiers réalisée aux Etats -Unis. Les patients devaient avoir changé de traitement au plus tard le 30 juin 2015. Les données extraites ont été recueillies entre le 1 ^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2015.
Population étudiée	Il était prévu d'inclure les dossiers de 100 patients traités par lévothyroxine
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Patients ≥ 18 ans - Traités par comprimés de lévothyroxine pendant au moins 1 an - Ayant ≥ 1 modification de la dose ou de la spécialité de lévothyroxine comprimé dans les 6 mois précédant le passage au traitement par capsules - Traités par capsules de lévothyroxine pendant au moins 3 après le changement de traitement - Dont les dossiers médicaux contenaient suffisamment de données pertinentes
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Grossesse - Traitement par T3 - Suspicion de mauvaise observance du traitement
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Le pourcentage de patients ayant atteint un taux de TSH compris entre 0,4 et 4,2 mUI/l - Le nombre moyen d'ajustements de posologie de lévothyroxine après le changement de traitement - Le pourcentage de patients ayant amélioré le contrôle de leurs symptômes d'hypothyroïdie (documenté par le médecin traitant) après le changement de traitement pour la forme « capsule molle »
Analyse statistique	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse descriptive

Résultats

► Caractéristiques des patients

- Les dossiers de 99 patients contenaient les données nécessaires à leur inclusion dans l'étude. L'âge moyen était de 43,9 ans et 91% étaient des femmes.

- Au moins une comorbidité était présente chez 34,3% des patients. Les plus fréquentes étaient : reflux gastroesophagien (11,1%), cancer de la thyroïde (10,1%), maladie coeliaque (6,1%), pontage gastrique (3%) côlon irritable (3%).

Les traitements concomitants les plus fréquents étaient : calcium (15%), fer (17%), anti-H₂ (9%) IPP (6%).

► Motifs de changement de traitement

Parmi les 82 patients pour lesquels le changement était documenté, la raison la plus fréquente était la survenue d'événements indésirables avec le traitement précédent (59,8%) : événements indésirables gastro-intestinaux (crampes, ballonnements), insomnie, urticaire, perte de cheveux. L'inefficacité était la 2^{ème} raison la plus fréquente (47,6%) : taux de TSH, contrôle des symptômes d'hypothyroïdie insuffisant.

⁴ Ernst F.R. *et al.* Retrospective Study of Patients Switched from Tablet Formulations to a Gel Cap Formulation of Levothyroxine: Results of the CONTROL Switch Study. *Drugs in R&D.* 2017 ; 17:103-15

► Taux de TSH

Le taux de TSH n'était pas modifié après le changement de traitement pour 51,5% des patients, 26% des patients avaient une amélioration du taux et 22,2% avaient une dégradation du taux.

► Ajustement de la dose

Après le changement de traitement, 52,5% des patients n'ont pas eu de modification de leur dose et 33,3% ont eu 1 modification de leur dose.

Avant le changement de traitement, les patients ont eu en moyenne $1,61 \pm 0,96$ ajustements de dose ; après le changement, les patients ont eu en moyenne $0,73 \pm 0,96$ ajustements.

► Contrôle des symptômes

Une amélioration des symptômes a été rapportée pour 61,9% des patients et une aggravation pour 8,1%.

8.1.3 Conditions responsables d'une malabsorption de T4

8.1.3.1 Maladie gastrique responsable d'une augmentation du pH

Méthode

	Santaguida ⁵
Objectif principal de l'étude	Etudier successivement l'effet de l'administration de T4 sous forme de comprimés puis de capsules molles chez des patients ayant des troubles gastriques (avec augmentation du pH)
Méthode	Etude prospective ouverte avec changement de spécialité en cours d'étude Réalisée en Italie
Population étudiée	Patients ayant une hypothyroïdie traitée par T4
Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Patients ayant une hyperthyroïdie traitée par comprimés de lévothyroxine (EUTIROX) et ayant un traitement stabilisé- ayant un besoin augmenté en thyroxine (non défini)- et une maladie gastrique diagnostiquée histologiquement responsable d'une diminution de l'acidité gastrique
Critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none">- Grossesse ou allaitement- Utilisation récente de médicaments interférant avec le métabolisme de T4 ou de traitements interférant avec l'absorption et l'action de la lévothyroxine dans les 12 mois précédents, y compris les IPP- IMC>30- Antécédent de chirurgie thyroïdienne ou gastro-intestinale- Signes cliniques de maladie intestinale au début de l'étude
Déroulement de l'étude	Phase 1 (2 ans) : Les patients inclus avaient une surveillance du taux de TSH tous les 6 mois. Ceux ayant atteint le taux cible de TSH, avec une dose stable de lévothyroxine pendant 2 ans pouvaient entrer dans la phase 2 Phase 2 (18 mois) : Remplacement du traitement en comprimés (EUTIROX) par un traitement en capsules molles (TIROSINT) à la dose immédiatement inférieure à celle de la phase 1
Critère de jugement principal	Pourcentage de « bons répondeurs » : patients n'ayant pas eu de modification de leur taux de TSH (dosages à 0, 3, 6 et 18 mois) après passage au traitement en capsules molles (TIROSINT) à la dose inférieure

Résultats

► Caractéristiques des patients

Sur 795 patients adressés pour hypothyroïdie nécessitant un traitement, 37 ont été inclus dans la phase I et 31 dans la phase II, dont 28 femmes (90,3%).

⁵ Santaguida M.G. et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. *Endocrine*. 2015;1:51-7

Parmi les patients inclus dans la phase II, 15 avaient une gastrite chronique superficielle, 13 une gastrite atrophique et 3 une infection résistante à *helicobacter pylori*. Leurs caractéristiques en début de phase I figurent dans le tableau I

Tableau 1 : caractéristiques des patients à l'inclusion dans la phase I

Age (ans)*	Poids (kg)*	Dose de lévothyroxine* (µg/j)	TSH (mU/l)*	FT4 (ng/dl)*
50 [43 ; 59]	66,0 [63 ; 76]	128,5 [125 ; 150]	0,42 [0,26 ; 1,04]	1,45 [1,40 ; 1,55]

* : médiane et écart inter quartile [IQ1-IQ3]

► Critère de jugement principal

Les patients ont été considérés comme « bons répondeurs » ou « mauvais répondeurs » en fonction de l'augmentation de leur taux de TSH pendant la totalité de la durée de la phase II : un patient était considéré comme « bon répondeur » si ses résultats se trouvaient dans le tertile inférieur de l'augmentation de TSH (considérés comme ayant une variation non significative) ou comme « mauvais répondeur » si ses données se trouvaient dans le tertile supérieur de l'augmentation de TSH.

Au total , 21 /31 patients (67,7%) ont été considérés comme « bons répondeurs ».

Il est à noter que les valeurs médianes des taux de TSH dans chaque groupe à chaque temps de dosage ne sont disponibles que sur une courbe et que les valeurs précises et leur intervalle interquartile ne le sont pas.

D'après cette courbe, les valeurs médianes ont augmenté dans les groupes bons et mauvais répondeurs par rapport au taux de base de la phase II :

- les valeurs médianes des deux groupes étaient < 1 mU/l à J0 de la phase II
- Les valeurs médianes du groupe « bons répondeurs » étaient comprises entre 2 et 3 mU/l entre M3 et M18 de la phase II.
- Les valeurs médianes du groupe « mauvais répondeurs » étaient comprises entre 3 et 4 mU/l entre M3 et M18 de la phase II (la médiane à M12 étant légèrement inférieure à 3).

Cette étude ne fournit aucune donnée concernant l'évaluation d'un éventuel effet clinique du changement de spécialité chez les patients, bons ou mauvais répondeurs.

8.1.3.2 Consommation de café (Vita⁶)

Méthode

Cette étude ouverte avait pour objectif d'évaluer si la malabsorption de la lévothyroxine prise sous forme de comprimé associée à la consommation de café est réduite en cas de prise de lévothyroxine sous forme de capsule molle (TIROSINT).

Huit patients ont été inclus :

- ayant l'habitude de prendre leur traitement sous forme de comprimés avec un café noir ou de boire un café dans les 5 mn suivantes,
- chez qui cette habitude était associée à une non normalisation (n=1) ou non freination (n=7) du taux de TSH,
- mais chez qui le taux de TSH était normalisé ou freiné en cas d'absorption de café 1h après la prise du traitement avec de l'eau.

Parmi eux, 7 étaient des femmes. Leur âge était compris entre 41 et 64 ans. Une patiente avait un traitement substitutif pour une thyroïdite de Hashimoto, les autres avaient un traitement freinateur pour goitre bénin nodulaire.

⁶ Vita R. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. Endocrine. 2013; 1:154-60.

Les patients ont eu un dosage de TSH :

- à J0 après avoir pris pendant environ 2 mois leur traitement en comprimé avec de l'eau avec un « délai intermédiaire » : 20 mn entre la prise du traitement et l'absorption de café noir,
- puis à J30, 60 et 90 sous traitement avec des capsules molles à la même dose que les comprimés, et en buvant un café 60 mn après la prise du traitement.
- puis à J120, 150 et 180 sous le même traitement et en buvant un café dans les 5 mn suivant la prise, à partir de J91

Résultats

Chez la patiente hypothyroïdienne :

- sous traitement par comprimés avec prise de café ≥ 5 mn après, le taux de TSH était de 26 à 34 mUI/l,
- sous traitement par capsules molles dans les mêmes conditions, le taux de TSH était de 0,06mUI/l,
- la dose de lévothyroxine en capsule molle a dû être diminuée de 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ à 1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$

Chez les patients ayant un traitement freinateur :

- sous traitement par comprimés avec prise de café ≤ 5 mn après, le taux de TSH était de $1,23 \pm 1,47$ mUI/l,
- sous traitement par capsules molles dans les mêmes conditions, le taux de TSH était de $0,34 \pm 0,30$ mUI/l,
- sous traitement par comprimés avec prise de café ≥ 60 mn après, le taux de TSH était de $0,28 \pm 0,20$ mUI/l,
- sous traitement par capsules molles dans les mêmes conditions, le taux de TSH était de $0,41 \pm 0,46$ mUI/l,

Cette étude ne fournit aucune donnée concernant l'évaluation d'un éventuel effet clinique du changement de spécialité chez les patients.

08.2 Tolérance/Effets indésirables

8.2.1 Etudes cliniques

Il n'y a pas de données issues des études cliniques concernant les effets indésirables.

8.2.2 Données issues des PSUR

Le laboratoire a déposé un PSUR concernant différentes spécialités contenant de la lévothyroxine (capsules molles, comprimés, solution orale) et portant sur la période du 20/3 2011 au 31/1 2016.

Le laboratoire IBSA Farmaceutici Italia, titulaire de l'AMM de la spécialité TIROSINT capsule molle et rédacteur du PSUR, a fourni un document supplémentaire certifiant que pendant la période couverte par le PSUR, l'incidence calculée des événements indésirables signalés a été de 0,06% pour la spécialité TIROSINT capsule molle.

Il est précisé dans ce PSUR que l'événement indésirable le plus fréquent signalé dans les études 10CH-T407 et 11CH/T404 était la céphalée.

Le résumé des problèmes de sécurité concernant la forme capsule molle figure dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	<ul style="list-style-type: none">- Hypothyroïdie secondaire consécutive à une insuffisance corticosurrénale ou à une insuffisance hypophysaire- Hyperthyroïdie ou état métabolique hyperthyroïde- Cardiopathie (infarctus, angine, arythmie, hypertension)- Intolérance à la substance active ou à l'un des excipients- Traitement combiné avec un médicament thyrostatique dans l'hyperthyroïdie- Impossibilité d'avaler une capsule entière- Femme ménopausée ayant un risque augmenté d'ostéoporose- Interaction avec les antidiabétiques- Interaction avec les coumarines- Interaction avec les antiacides et le fer- Utilisation inappropriée pour perte de poids
-------------------------------	---

Risques importants potentiels	Aucun
Information importante manquante	Aucune

8.2.3 ANSM

La substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine peut dans certaines circonstances nécessiter un suivi spécifique précisé par l'ANSM : chez certains patients, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire au travers d'un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après le changement de traitement.^{7,8} En raison de la marge thérapeutique étroite de ce médicament, une période de déséquilibre thyroïdien peut être observée lors d'une instauration. C'est pourquoi il est indispensable de surveiller attentivement les patients d'un point de vue clinique et biologique.

08.3 Résumé & discussion

La demande d'inscription des spécialités TCAPS, capsule molle à base de lévothyroxine s'appuie sur 5 études dont :

- deux études de pharmacocinétique ayant comparé la biodisponibilité de la lévothyroxine après administration de TIROSINT (capsule molle) et après administration d'une présentation en comprimé non disponible actuellement en France chez des patients ayant un pH gastrique normal et un pH gastrique augmenté. Elles suggèrent une meilleure biodisponibilité de la lévothyroxine avec la spécialité TIROSINT par rapport à la spécialité en comprimé en cas de pH gastrique augmenté, mais ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de TIROSINT par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles en France.
- une étude rétrospective américaine sur dossiers qui a étudié l'effet du changement de traitement d'une forme « comprimé » (sans précision) à une forme « capsule molle » sur le taux de TSH, le pourcentage de patients ayant eu une modification de la dose de thyroxine et sur les symptômes. Cette étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt de la forme « capsule molle » par rapport à l'une des spécialités actuellement disponibles en France.-
- deux études de faible niveau de preuve qui ont évalué l'effet du changement de traitement d'une forme comprimé à une forme capsule molle (TIROSINT) en cas de maladie responsable d'une augmentation du pH gastrique et après absorption de café. Elles suggèrent une meilleure absorption de la lévothyroxine sous forme de capsule molle (TIROSINT). Ces études ne fournissent aucune donnée concernant un éventuel effet clinique du changement de spécialité chez les patients.

Discussion :

Aucune des 5 études déposées ne permet d'évaluer d'un éventuel effet clinique du changement de spécialité.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance il n'est pas attendu d'impact de TCAPS sur la morbi-mortalité ou la qualité de vie. En conséquence, TCAPS n'apporte pas de réponse au besoin de santé médical partiellement couvert identifié. Les spécialités TCAPS participent cependant à la diversification de l'offre thérapeutique des médicaments à base de lévothyroxine⁹.

⁷ ANSM - Médicaments à base de lévothyroxine : diversification de l'offre thérapeutique pour les patients-Information pour les PATIENTS-18 mai 2018

⁸ ANSM- Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde - Information pour les professionnels de santé-18 mai 2018

⁹<https://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Medicaments-a-base-de-levothyroxine-Point-de-suivi-de-la-diversification-de-l-offre-therapeutique>

08.4 Programme d'études

Le laboratoire n'a pas mentionné de projet d'étude ni d'étude en cours.

09 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Hypothyroïdie

L'hormonothérapie substitutive par lévothyroxine est le traitement de première intention de l'hypothyroïdie¹⁰. 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 avérée¹¹. 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/L¹¹.

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 lévothyroxine¹².

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 médicaments¹³.

Le traitement des nodules thyroïdiens dépend du risque de complication¹⁴. En cas de nodule(s) bénin(s), la freination de la TSH permet d'arrêter la croissance des nodules existants et de

¹⁰ 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.

¹¹ HAS. Hypothyroïdies frustrées chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations, avril 2007

¹² HAS/INCa. Guide-Affection de longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

¹³ <http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroïdie>

prévenir l'apparition de nouveaux nodules. 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, ayant une ostéoporose, une pathologie cardiaque ou une affection chronique intercurrente¹⁴.

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 interruption¹⁴.

Recommandations sur la substitution des spécialités à base de lévothyroxine sodique¹

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 de TCAPS dans la stratégie thérapeutique

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

TCAPS 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.

Le résumé des caractéristiques du produit doit être respecté.

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

¹⁴ 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.

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

010.1 Service Médical Rendu

10.1.1 Traitement hormonal substitutif : Traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie, traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse (dosages de 13, 25, 50, 75, 88 et 100 µg uniquement)

- ▶ 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^{ère} intention.
 - ▶ Intérêt de santé publique
Compte tenu de l'absence de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), les spécialités TCAPS ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans la prise en charge actuelle de l'hypothyroïdie.

10.1.2 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.
- ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée freinatrice et parfois substitutive.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables dans ces indications est important
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses à ces spécialités.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} ou de 2^{ème} intention, après la chirurgie.
 - ▶ Intérêt de santé publique
Compte tenu de l'absence de donnée sur des critères de santé publique (réduction de mortalité ou de morbidité, amélioration de qualité de vie, modification de l'organisation des soins...), les spécialités TCAPS ne sont pas susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TCAPS 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 %**

010.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- l'efficacité connue de la lévothyroxine,
- le faible niveau de preuve des études réalisées avec TCAPS, qui ne permettent pas d'évaluer un éventuel effet clinique supplémentaire de TCAPS (lévothyroxine capsule molle) par rapport aux alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France,
- l'absence de données disponibles concernant la qualité de vie des patients traités par TCAPS par rapport à ceux traités par les alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France,
- le besoin médical de disposer de nouvelles alternatives à base de lévothyroxine en raison de la marge thérapeutique étroite de cette molécule et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel des traitements,

la Commission considère que les spécialités TCAPS n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique actuelle qui comprend les comparateurs cliniquement pertinents (cf. paragraphe 06.1).

010.3 Population cible

L'ANSM a effectué une étude basée sur le SNIIRAM¹⁵ 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.

Estimation :

La population cible de TCAPS serait donc d'environ 2 500 000 personnes.

011 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

La Commission souhaite que soient mis à disposition des conditionnements permettant trois mois de traitement en cas de traitement chronique.

¹⁵ 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