

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

12 juin 2019

*thiamazole***THYROZOL 5 MG, comprimé pelliculé**

B/30 (CIP : 34009 391 115 6 8)

THYROZOL 10 MG, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 119 1 9)

THYROZOL 20 MG, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 391 124 5 9)

Laboratoire MERCK SERONO

Code ATC	H03BB02 (Antithyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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). »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	<p>23/02/2009 (procédure de reconnaissance mutuelle) 24/05/2017 : mise à jour de la notice, concernant les symptômes du surdosage. Début 2018 : Ajout d'un pictogramme concernant le risque tératogène ou foetotoxique. Le laboratoire a soumis une variation de type IB à l'ANSM en vue d'intégrer les recommandations du PRAC pour mettre à jour les données en rubriques 4.3, 4.4, 4.6 et 4.8 du RCP sur le risque de pancréatite et le risque de malformation congénitale. Cette demande a été faite le 25/02/2019 (en cours d'instruction à l'ANSM).</p> <p>L'AMM est accompagnée d'un PGR depuis janvier 2014.</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I										
Classification ATC	<table><tr><td>H</td><td>Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues</td></tr><tr><td>H03</td><td>Hormones de la thyroïde</td></tr><tr><td>H03B</td><td>Antithyroïdiens</td></tr><tr><td>H03BB</td><td>Dérivés imidazolés soufrés</td></tr><tr><td>H03BB02</td><td>thiamazole</td></tr></table>	H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues	H03	Hormones de la thyroïde	H03B	Antithyroïdiens	H03BB	Dérivés imidazolés soufrés	H03BB02	thiamazole
H	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues										
H03	Hormones de la thyroïde										
H03B	Antithyroïdiens										
H03BB	Dérivés imidazolés soufrés										
H03BB02	thiamazole										

02 CONTEXTE

Examen des spécialités THYROZOL réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 19/08/2014.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/10/2014, la Commission a considéré que le SMR de THYROZOL était important dans les indications de l'AMM.

Le 4 janvier 2019, le PRAC a émis des recommandations et demandé des modifications de RCP suite à l'identification de 2 signaux concernant le thiamazole : risque de pancréatite et risque de malformation congénitale¹. Le 5 février 2019, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé informant du risque de pancréatite aiguë et renforce les recommandations concernant la contraception avec les spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole ou du thiamazole². Ces points de vigilance sont développés dans le chapitre 04.2 Tolérance.

Le laboratoire a soumis une variation de type IB à l'ANSM le 25/02/2019 en vue d'intégrer les recommandations du PRAC sur ces 2 risques.

A l'occasion de sa demande de renouvellement de l'inscription, le laboratoire revendique le maintien du SMR important et un intérêt de santé publique.

¹ PRAC recommendations on signals. EMA/PRAC/826440/2018. 4 Janvier 2019

² Lettre aux Professionnels de Santé. Spécialités pharmaceutiques contenant du carbimazole ou du thiamazole (synonyme : methimazole) : (1) risque de pancréatite aiguë et (2) recommandation renforcée concernant la contraception. 05 février 2019.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« 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). »

03.2 Posologie

Cf. RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

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

04.2 Tolérance

4.2.1 Signaux analysés par le PRAC

Le 4 janvier 2019, le PRAC a émis des recommandations et demandé des modifications de RCP suite à l'identification de 2 signaux concernant le thiamazole : risque de pancréatite et risque de malformation congénitale¹.

Les modifications de RCP requises par le PRAC sont les suivantes :

	Libellé recommandé par le PRAC
4.3. Contre-indications	Patients présentant des antécédents de pancréatite aiguë après administration de thiamazole ou de son promédicament, le carbimazole.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p><i>Pancréatite aiguë</i> Des cas de pancréatite aiguë survenus chez des patients recevant du thiamazole ou son promédicament, le carbimazole, ont été rapportés lors de l'utilisation après commercialisation. En cas de pancréatite aiguë, le traitement par thiamazole doit être interrompu immédiatement. Le thiamazole ne doit pas être administré à des patients présentant des antécédents de pancréatite aiguë après administration de thiamazole ou de son promédicament, le carbimazole. Une nouvelle exposition peut entraîner une récurrence de la pancréatite aiguë, le délai d'apparition est alors réduit.</p> <p><i>Femmes en âge de procréer et grossesse</i> Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. L'utilisation de thiamazole chez les femmes enceintes</p>

	doit être évaluée au cas par cas en fonction du rapport bénéfice/risque. En cas d'utilisation de thiamazole pendant la grossesse, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible sans administration additionnelle d'hormones thyroïdiennes. Une surveillance maternelle, fœtale et néonatale étroite doit être mise en place (voir rubrique 4.6).
4.6. Fertilité, grossesse et allaitement	<p><i>Femmes en âge de procréer</i></p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).</p> <p>Grossesse Chez les femmes enceintes, l'hyperthyroïdie doit faire l'objet d'un traitement approprié afin de prévenir la survenue de graves complications maternelles et fœtales.</p> <p>Le thiamazole traverse le placenta.</p> <p>Compte tenu des données cliniques issues d'études épidémiologiques et de notifications spontanées, le thiamazole est susceptible de provoquer des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre de grossesse et à des doses élevées.</p> <p>Parmi les malformations rapportées figurent les malformations suivantes : aplasie cutanée congénitale, malformations cranio-faciales (atrésie choanale, dysmorphie faciale), omphalocèle, atrésie de l'œsophage, anomalie du canal omphalomésentérique et communication inter-ventriculaire.</p> <p>Le thiamazole ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une stricte évaluation au cas par cas du rapport bénéfice/risque et seulement à la dose efficace la plus faible sans administration additionnelle d'hormones thyroïdiennes. En cas d'utilisation de thiamazole pendant la grossesse, une surveillance maternelle, fœtale et néonatale étroite doit être mise en place (voir rubrique 4.4).</p>
4.8. Effets indésirables	Fréquence indéterminée : Pancréatite aiguë

4.2.2 Lettre d'information aux Professionnels de Santé du 05 février 2019

La lettre d'information aux Professionnels de Santé² détaille les risques et les recommandations à suivre suite à l'identification des 2 signaux par le PRAC.

▮ **Risque de pancréatite aiguë**

- « Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés après un traitement par carbimazole/thiamazole.
- En cas de pancréatite aiguë, le traitement par carbimazole/thiamazole doit être immédiatement interrompu.
- Etant donné qu'une nouvelle exposition peut entraîner une récurrence de la pancréatite aiguë, avec un délai d'apparition écourté, ces médicaments ne doivent pas être administrés à des patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë suite à la prise de carbimazole/thiamazole. »

▮ **Recommandations renforcée concernant la contraception**

- « L'hyperthyroïdie chez la femme enceinte doit être traitée de façon adéquate afin d'éviter la survenue de graves complications maternelles et fœtales.
- De nouvelles données issues d'études épidémiologiques et de cas rapportés confirment que le carbimazole/thiamazole est susceptible de provoquer des malformations congénitales en cas d'administration pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre et à des doses élevées.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par carbimazole/ thiamazole.

- Le carbimazole/thiamazole ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse au cas par cas du rapport bénéfice/risque et uniquement à la plus petite dose efficace possible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes.
- Si le carbimazole/thiamazole est administré au cours de la grossesse une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né doit être mise en place. »

4.2.3 Données du PSUR

Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance, notamment, le PSUR le plus récent couvrant la période du 31/10/2016 au 31/07/2018.

Hormis, les signaux mentionnés par le PRAC concernant le risque de pancréatite et le risque de malformation en cas d'exposition pendant la grossesse, le PSUR n'apporte pas d'élément permettant de modifier le profil de tolérance connu de ces spécialités.

4.2.4 Données du Plan de gestion de risque

Le 1^{er} plan de gestion des risques de THYROZOL, établi en janvier 2014, comprend les éléments suivants :

Risques importants identifiés	Agranulocytose Effets indésirables myélotoxiques (y compris pancytopénie) Toxicité hépatique, ictère hépatique Allergie cutanées sévères Syndrome hypoglycémique auto-immun (maladie d'Hirata)
Risques potentiels identifiés	Syndrome de Stevens-Johnson Pancréatite (aiguë)
Informations importantes manquantes	–

4.2.5 Modification du RCP

Le laboratoire a soumis une variation de type IB à l'ANSM le 25/02/2019 suite aux recommandations du PRAC pour mettre à jour les données sur le risque de pancréatite et le risque de malformation congénitale en section 4.3, 4.4, 4.6 et 4.8 du RCP.

Ces données ont été prises en compte dans le profil de tolérance de ces spécialités.

04.3 Données d'utilisation

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité THYROZOL est estimé à 75 416.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science dans le traitement de l'hyperthyroïdie et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{3,4,5,6,7}.

³ Corvilain B, Hamy A et al. Treatment of adult Graves' disease. Ann Endocrinol 2018; 79:618-35.

⁴ Kahaly GJ, Bartalena L et al. European thyroid association guideline for the management of graves' hyperthyroidism. Eur Thyroid J 2018; 7:167-86.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/10/2014, la place de THYROZOL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par carbimazole/thiamazole. L'usage chez la femme enceinte ou allaitante doit respecter le RCP et les recommandations en vigueur du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (<http://lecrat.fr/>).

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 15/10/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'hyperthyroïdie est responsable de complications (cardiaques, psychiatriques, altération de l'état général) qui peuvent engager le pronostic vital.
 - ▶ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
 - ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
 - ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses : le carbimazole (NEO-MERCAZOLE) qui appartient à la même classe pharmaco-thérapeutique des imidazolines, et les antithyroïdiens de la famille des thiouraciles, le propylthiouracile (PROPYLEX) et le benzylthiouracile (BASDENE) ainsi que non médicamenteuses : l'iode radioactif (I^{131}) et la chirurgie.
 - ▶ Il s'agit d'un traitement de première intention des hyperthyroïdies.
 - ▶ Intérêt de santé publique :
 - Compte tenu de :
 - la gravité de l'hyperthyroïdie,
 - sa prévalence,
 - le besoin médical couvert par les alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses,
 - l'absence de donnée robuste concernant l'impact sur la morbi-mortalité et la qualité de vie,
 - l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins,
 - faute de nouvelle donnée étayant un ISP et répondant aux critères de la grille de la doctrine,
- THYROZOL n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par THYROZOL reste important dans les indications de l'AMM.

⁵ Ross DS, Burch HB et al. 2016 American thyroid association guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-421.

⁶ Illouz F, Luton D et al. Grave's disease and pregnancy. *Ann Endocrinol* 2018; 79:636-46.

⁷ Site de la société française d'endocrinologie, diabétologie et des maladies métaboliques. <http://sfendocrino.org/article/398/item-246-ndash-hyperthyroidie> [Consulté le 21/03/2019]

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.