

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2019

lévothyroxine sodique

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

B/1 flacon (CIP : 3400938112658)

Laboratoire SERB

Code ATC	H03AA01 (hormones thyroïdiennes)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« - 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. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 8 février 1982 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	2018 H H03 H03A H03AA H03AA01	Préparations hormonales systémiques, à l'exclusion des hormones sexuelles et de l'insuline Thérapie de la thyroïde Préparations thyroïdiennes Hormones thyroïdiennes Lévothyroxine sodique

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2013

Dans son dernier avis de renouvellement du 15 octobre 2014, la Commission a considéré que le SMR de L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes était important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

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

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

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1^{er} août 2012 au 31-janvier 2016).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. annexe) concernant les sections :

- « Posologie et mode d'administration » : précisions concernant la population pédiatrique et le mode d'administration ;
- « Contre-indications » : de l'association de la lévothyroxine à un antithyroïdien en cas de grossesse ;
- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : surveillance clinique et biologique renforcée chez la femme enceinte ;
- « Fertilité, grossesse et allaitement ».

► Une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée par l'ANSM dès la mise sur le marché de la nouvelle formule de Levothyrox en mars 2017, afin d'analyser les signalements d'effets indésirables rapportés. Cette enquête a ensuite été étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine après la mise à disposition depuis octobre 2017 d'une offre thérapeutique diversifiée pour les patients souffrant de troubles de la thyroïde¹.

Cette enquête qui a suivi la même méthode que celle adoptée pour Levothyrox nouvelle formule porte sur les alternatives à base de lévothyroxine disponibles en France : Euthyrox, L-Thyroxin Henning et Thyrofix (mises à disposition à partir d'octobre 2017) ainsi que L-Thyroxine Serb et Euthyral. L'analyse des données a été réalisée jusqu'au 31 mars 2018.

L'analyse de ces données ne met pas en évidence à ce stade de signal particulier de pharmacovigilance avec les autres spécialités à base de lévothyroxine.

La surveillance des patients traités par des médicaments à base de lévothyroxine se poursuivra au travers d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IQVIA auprès d'un panel de médecins libéraux en France et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel hiver 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes est estimé à 159 000 .

L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes a été majoritairement prescrit dans les hypothyroïdies sans précision, autres hypothyroïdies précisées, thyroïdite autoimmune, hypothyroïdies post infectieuses, affections de la thyroïde sans précision (71% des prescriptions).

¹ ANSM- Résultats de l'enquête étendue aux autres spécialités à base de lévothyroxine (06/07/2018). https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ccf62a0dd41722a95affacaef7997427.pdf

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hypothyroïdies d'origine haute ou basse et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie où l'on désire freiner la TSH et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3,4,5,6}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15 octobre 2014, la place de L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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

5.1.1 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.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique et substitutif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par de L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes reste important dans le traitement de toutes les hypothyroïdies d'origine haute ou basse, qu'elles soient complètes ou incomplètes.

5.1.2 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.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée freinatrice et parfois substitutive.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- Il s'agit d'un traitement de 2^{ème} intention, après la chirurgie.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par L-THYROXINE SERB 150 µg/ml, solution buvable en gouttes reste important dans le traitement de toutes les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où l'on désire freiner la TSH.

² 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

³ HAS. Hypothyroïdies frustres chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Recommandations, avril 2007

⁴ HAS/INCa. Guide-Affection de longue durée. Cancer de la thyroïde. Mai 2010

⁵ <http://www.sfendocrino.org/article/399/item-248-ndash-hypothyroïdie>

⁶ 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.

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 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Mises à jour du RCP de la L-THYROXINE SERB®, solution buvable en gouttes depuis le dernier avis de transparence de la HAS (15 octobre 2014)
Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau.

Variation Type IB n° C.I.3 z) approved on 21/07/2015. Variation Type IB n°C.I.z) approved on: 09/03/2018 Variation Type IB n°B.II.f.1.z approved on 11/06/2018

RCP en date du 15 octobre 2014	Modifications du RCP
<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle.</p> <p>Avant le traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radio-immunologiques de T3, T4, TSH ou, à défaut, un dosage d'iodémie hormonale.</p> <p>Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète requiert en moyenne chez l'adulte 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun. Cette posologie sera établie progressivement et avec prudence : débuter par 25 µg par jour, puis augmenter la dose quotidienne de 25 µg par palier d'une semaine environ.</p> <p>Une fois la posologie établie en plateau depuis suffisamment longtemps, faire un nouveau contrôle biologique. Vérifier par le dosage de T3 et T4 qu'il n'y a pas de surdosage et contrôler que la TSH, dans les hypothyroïdies d'origine basse, est normalisée.</p> <p>Chez l'enfant ou dans les hypothyroïdies partielles de l'adulte, la posologie sera établie selon les résultats des dosages hormonaux. Chez l'enfant, elle est de l'ordre de 3 µg/kg/jour.</p> <p>Chez le nouveau-né, la posologie initiale sera de 5 à 6 µg/kg/jour. Elle sera adaptée, à la fin du premier mois, entre 3 et 5 µg/kg/jour, en fonction du dosage des hormones circulantes.</p> <p>L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.</p>	<p>4.2. Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>Les doses administrées varient suivant l'intensité de l'hypothyroïdie, l'âge du sujet et la tolérance individuelle.</p> <p>Avant le traitement, pour adapter la posologie, il est recommandé d'effectuer les dosages radio-immunologiques de T3, T4, TSH ou, à défaut, un dosage d'iodémie hormonale.</p> <p>L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment.</p> <p>Chez l'adulte</p> <p>Dans les hypothyroïdies biologiquement majeures, une hormonothérapie substitutive complète requiert en moyenne chez l'adulte 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun. Cette posologie sera établie progressivement et avec prudence : débuter par 25 µg par jour, puis augmenter la dose quotidienne journalière de 25 µg par palier d'une semaine environ.</p> <p>Une fois la posologie établie en plateau depuis suffisamment longtemps, faire un nouveau contrôle biologique. Vérifier par le dosage de T3 et T4 qu'il n'y a pas de surdosage et contrôler que la TSH, dans les hypothyroïdies d'origine basse, est normalisée.</p> <p>Population pédiatrique</p> <p>La dose d'entretien est généralement de 100 à 150 microgrammes par m² de surface corporelle.</p> <p>Chez les nouveau-nés et les nourrissons atteints d'hypothyroïdie congénitale, où la substitution rapide est importante, la dose initiale recommandée est de 10 à 15 microgrammes par kg de poids corporel par jour pendant les 3 premiers mois. Par la suite, la dose doit être ajustée individuellement en fonction des résultats cliniques et biologiques (hormones thyroïdiennes et TSH).</p> <p>Chez les enfants atteints d'hypothyroïdie acquise, la dose initiale recommandée</p>

	<p>est de 12,5 à 50 microgrammes par jour. La dose doit être augmentée progressivement toutes les 2 à 4 semaines en fonction des résultats cliniques et biologiques (hormones thyroïdiennes et TSH), jusqu'à ce que la dose de substitution complète soit atteinte.</p>
<p>4.3. Contre-indications Absolues : hyperthyroïdies, cardiopathies décompensées. Relatives : insuffisance coronaire, troubles du rythme. Si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans L THYROXINE SERB (voir rubrique 6.1). Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique 6.1.</p>	<p>4.3. Contre-indications Absolues : hyperthyroïdies, cardiopathies décompensées. Relatives : insuffisance coronaire, troubles du rythme.</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. De faibles doses sont sans action et des doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes). L'activité et les éventuels signes d'intolérance n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à 1 mois. Précautions d'emploi Prudence en cas de : <ul style="list-style-type: none"> o hypertension artérielle, o insuffisance cortico-surrénalienne, o état anorexique avec dénutrition, o tuberculose, o diabète : l'utilisation de ce médicament peut modifier l'équilibre glycémique du diabétique et donc nécessiter une augmentation de la posologie des médicaments hypoglycémiants. En cas d'antécédents cardiovasculaires, il est nécessaire de pratiquer une surveillance électrocardiographique. Chez les malades atteints de troubles coronariens ou de troubles du rythme, l'association du médicament avec une thérapeutique adéquate est conseillée et dans ce cas, la surveillance des malades doit être particulièrement attentive.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales L'obésité sans hypothyroïdie n'est pas une indication des hormones thyroïdiennes utilisées seules ou en association. De faibles doses sont sans action et des doses plus importantes sont dangereuses, surtout en association avec des substances de type amphétaminique (anorexigènes). L'activité et les éventuels signes d'intolérance n'apparaissent qu'après un temps de latence de l'ordre de 15 jours à 1 mois. Précautions d'emploi Prudence en cas de : <ul style="list-style-type: none"> o hypertension artérielle, o insuffisance cortico-surrénalienne, o état anorexique avec dénutrition, o tuberculose, o diabète : l'utilisation de ce médicament peut modifier l'équilibre glycémique du diabétique et donc nécessiter une augmentation de la posologie des médicaments hypoglycémiants. En cas d'antécédents cardiovasculaires, il est nécessaire de pratiquer une surveillance électrocardiographique. Chez les malades atteints de troubles coronariens ou de troubles du rythme, l'association du médicament avec une thérapeutique adéquate est conseillée et dans ce cas, la surveillance des malades doit être particulièrement attentive. Chez la femme enceinte, la surveillance clinique et biologique doit être</p>

<p>Ce médicament contient de l'alcool : le titre alcoolique de la solution buvable est de 24,2% v/v soit 203 mg d'alcool par ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p> <p>Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).</p>	<p>renforcée le plus précocement possible, et tout particulièrement pendant la 1^{ère} moitié de la grossesse, afin d'adapter le traitement si nécessaire (voir rubrique 4.6).</p> <p>Ce médicament contient de l'alcool : le titre alcoolique de la solution buvable est de 24,2% v/v soit 203 mg d'alcool par ml. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.</p> <p>Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).</p>
<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Compte tenu des données disponibles, l'utilisation chez la femme enceinte ou qui allaité est possible.</p>	<p>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p>La lévothyroxine passe très peu à travers le placenta et son administration aux doses adaptées est dépourvue de conséquences fœtales. Le traitement par lévothyroxine doit être impérativement poursuivi pendant toute la grossesse pour assurer l'équilibre maternel nécessaire au bon déroulement de la grossesse (et notamment réduire le risque d'hypothyroïdie fœtale). La surveillance clinique et biologique doit être renforcée le plus précocement possible, et tout particulièrement pendant la 1^{ère} moitié de la grossesse, afin d'adapter le traitement si nécessaire. Dans tous les cas, il est recommandé d'effectuer un bilan thyroïdien du nouveau-né.</p> <p>Pendant la grossesse, la lévothyroxine ne doit pas être associée avec les traitements anti-thyroidiens pour l'hyperthyroïdie. En effet, seules de très petites quantités de la lévothyroxine traversent le placenta, alors que de grandes quantités de médicaments anti-thyroidiens passent de la mère à l'enfant. Cela peut résulter en une hypothyroïdie fœtale.</p> <p>Allaitement</p> <p>Chez les femmes allaitantes équilibrées en hormone T4, la lévothyroxine est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations. Par conséquent, le traitement par substitution en lévothyroxine est possible pendant l'allaitement.</p> <p>Fertilité</p> <p>Aucune étude n'a été menée avec ce médicament. L'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie sont susceptibles d'affecter la fertilité.</p>
<p>6.3. Durée de conservation</p> <p>2 ans.</p>	<p>6.3. Durée de conservation</p> <p>Avant première ouverture : 2 ans.</p> <p>Après première ouverture : 30 jours.</p>