

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
12 juin 2019

benzylthiouracile

BASDENE 25 mg, comprimé

B/50 (CIP : 34009 300 996 4 3)

Laboratoire BOUCHARA RECORDATI

Code ATC	H03BA03 (antithyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Hyperthyroïdies »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 23/01/1997 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	H : Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues H03 : Médicaments de la thyroïde H03B : Antithyroïdiens H03BA : Thiouraciles H03BA03 : Benzylthiouracile

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite 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 BASDENE était important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important et un intérêt de santé publique (ISP) important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Hyperthyroïdies »

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 24 mai 2011 au 23 mai 2017).

Les risques importants identifiés dans le PSUR sont :

- toxicité médullaire : leucopénie, agranulocytose, insuffisance médullaire
- vascularite à ANCA¹ positive
- réactions d'hypersensibilité (excluant la vascularite d'hypersensibilité, mentionnée précédemment)
- atteinte hépatique incluant des réactions croisées avec le carbimazole

Les risques potentiels importants :

- aucun

Informations importantes manquantes :

- grossesse

Un signal concernant les dermatites bulleuses est suivi.

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

- « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » : ajout du risque d'atteinte hépatique et de l'existence de réactions croisées hépatiques entre le benzylthiouracile et le carbimazole,
- « Effets indésirables » : ajout des manifestations autres que rénales des vascularites à ANCA-positive (atteinte pulmonaire et cutanée) et restructuration de la rubrique selon la classification par classes de systèmes d'organes (SOC) de MedDRA ;

► 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 BASDENE est estimé à 5 100.

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 sur les hyperthyroïdies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{2,3}.

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

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/>).

¹ ANCA (ANtineutrophil Cytoplasmic Antibody) : anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles

² Ross D. S. et al; 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. THYROID. 2016; 10: 1343-1421

³ Kahaly G. J. et al. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. Eur Thyroid J. 2018;7:167–186

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.
- Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses : le carbimazole (NEO-MERCAZOLE), le thiamazole (THYROZOL) et un autre antithyroïdien de la famille des thiouraciles, le propylthyouracile (PROPYLEX) ainsi que non médicamenteuses : l'iode radioactif (I^{131}) et la chirurgie.
- Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

► 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,

BASDENE n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique

En conséquence la Commission considère que le service médical rendu par BASDENE reste important dans l'indication de l'AMM.

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 l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

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

06 ANNEXE

RCP Précédent	RCP Actuel
<p>4.3. Contre-indications</p> <p>- Cancer de la thyroïde TSH dépendant. - Affections hématologiques graves préexistantes.</p>	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ; Cancer de la thyroïde TSH dépendant ; Affections hématologiques graves préexistantes.
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde</p> <p>Tout patient prenant ce médicament doit savoir que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose la numération immédiate de l'hémogramme.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>Ne pas administrer sans confirmation biologique de l'hyperthyroïdie. Sous traitement, prévoir une surveillance biologique du bilan thyroïdien.</p> <p>Surveillance de la formule sanguine avant le début du traitement et de façon hebdomadaire (risque d'agranulocytose, fréquence de l'ordre de 0,7%) pendant les 6 premières semaines de traitement.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Mises en garde spéciales</p> <p>Tout patient prenant ce médicament doit savoir que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose la numération immédiate de l'hémogramme.</p> <p>Des cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés avec le benzylthiouracile. Si des signes ou symptômes de dysfonctionnement hépatique surviennent, la fonction hépatique doit être évaluée. Si le taux d'enzymes hépatiques devient significativement anormal durant le traitement avec le benzylthiouracile, le traitement doit être arrêté immédiatement. Les signes de dysfonctionnement hépatique apparaissant pendant le traitement doivent être différenciés des perturbations provoquées par l'hyperthyroïdie, comme l'élévation de la gamma-GT (gamma glutamyl transférase) et de la phosphatase alcaline ou de son isoforme spécifique de l'os.</p> <p>Les patients ayant développé une atteinte hépatique sous carbimazole ou thiamazole risquent de développer une atteinte hépatique sous benzylthiouracile. Un suivi des signes ou symptômes de dysfonction hépatique est recommandé chez ces patients.</p> <p>Précautions d'emploi</p> <p>Ne pas administrer sans confirmation biologique de l'hyperthyroïdie. Sous traitement, prévoir une surveillance biologique du bilan thyroïdien.</p> <p>Surveillance de la formule sanguine avant le début du traitement et de façon hebdomadaire (risque d'agranulocytose, fréquence de l'ordre de 0,7%) pendant les 6 premières semaines de traitement.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>- Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.</p> <p>- Leucopénie pouvant être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, voire une agranulocytose ou une aplasie médullaire de survenue habituellement</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>La liste ci-dessous est basée sur les effets indésirables rapportés après commercialisation.</p> <p>Infections et infestations</p> <p>Angine¹, Infection¹.</p>

brutale, nécessitant l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération-formule sanguine en urgence.

- Réactions allergiques : cutanées (prurit, éruption, urticaire), fièvre, érythème, arthralgies, myalgies, courbatures nécessitant également l'arrêt du traitement.

- Comme avec d'autres antithyroïdiens de synthèse (en particulier le propylthiouracile), il a été décrit de très rares cas de vascularites associées aux ANCA, à l'origine en particulier de glomérulonéphrites et nécessitant l'arrêt du traitement.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Leucopénie¹, aplasie médullaire¹, agranulocytose¹.

Affections du système immunitaire

Hypersensibilité².

Affections vasculaire

Vasculite³.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Vascularite pulmonaire³, infiltration pulmonaire³, hémorragie alvéolaire³.

Affections hépatobiliaires

Hépatite, ictere, transaminases augmentées.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Dermatite allergique², vasculite cutanée³, vasculite leucocytoclastique³, ulcère cutané³, érythème², prurit², rash², urticaire².

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgie², myalgie².

Affections du rein et des voies urinaires

Vascularite rénale³, glomérulonéphrite³, insuffisance rénale aiguë³.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre^{1,2}.

Investigations

Anticorps cytoplasmique antineutrophile positif³.

¹ : Leucopénie pouvant être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, voire une agranulocytose ou une aplasie médullaire de survenue habituellement brutale, nécessitant l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération-formule sanguine en urgence.

² : Réactions allergiques : cutanées (prurit, éruption, urticaire), fièvre, érythème, arthralgies, myalgies, courbatures nécessitant également l'arrêt du traitement.

³ : Comme avec d'autres antithyroïdiens de synthèse (en particulier le propylthiouracile), il a été décrit de très rares cas de vascularites associées aux ANCA, à l'origine en particulier de glomérulonéphrites évoluant quelquefois vers une insuffisance rénale aiguë, et nécessitant l'arrêt du traitement. Les vascularites associées aux ANCA peuvent aussi se manifester sous forme d'infiltat pulmonaire ou d'hémorragie alvéolaire, d'ulcération cutanée ou de vasculite leucocytoclasique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale

<p>de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>	<p>de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>
<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : ANTITHYROIDIEN DE SYNTHESE, code ATC : H03BA03.</p> <p>Actif par voie orale, le benzylthiouracile bloque l'hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode. Il provoque une hypersécrétion de la TSH.</p>	<p>5.1. Propriétés pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : antithyroïdien de synthèse, code ATC : H03BA03.</p> <p>Mécanisme d'action Actif par voie orale, le benzylthiouracile bloque l'hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode. Il provoque une hypersécrétion de la TSH.</p>