

Questionnaire de recueil du point de vue des patients et usagers pour l'évaluation d'un médicament

Commission de la transparence - Commission de l'évaluation économique et de santé publique

Evaluation de : < TSoludose (Genévrier) >
Indication(s) du médicament concerné : < Goitre, hypothyroïdie, traitement hormonal freinateur et substitutif >

Nom et adresse de l'association : **Association « Vivre sans Thyroïde »**
2 avenue d'Expert – 31490 Lègevin
Site : www.forum-thyroide.net
info@forum-thyroide.net

1. Méthode utilisée pour remplir le questionnaire
--

Enquête via les **réseaux sociaux** : mise en ligne d'un **questionnaire** adressé aux utilisateurs du TSoludose. Publication du lien sur le forum de discussion, sur la page Facebook et le groupe Facebook de l'association, ainsi que dans deux groupes Facebook d'utilisateurs du TCaps (« La capsule jaune » et « Utilisateurs de TCAPS en France »). Le lien a ensuite été partagé sur plusieurs autres groupes (il n'existe pas de groupes spécialement dédiés au TSoludose du même laboratoire).

Questionnaire en ligne du 29 mars au 30 avril 2022, soit 1 mois.

Nombre de participants : 20

Elaboration du questionnaire sur le site SurveyMonkey par les membres actifs et les membres du CA de l'association.

Analyse des résultats par les membres actifs et les membres du CA de l'association.

Lien vers l'analyse :

https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Dossier_TSoludose_Analyse_Questionnaire.pdf

L'association n'a pas reçu d'aide extérieure.

2. Impact de la maladie / état de santé

2.1 Comment la maladie (ou l'état de santé) pour laquelle le médicament est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ? Quels aspects posent le plus de difficultés ?

Les hormones thyroïdiennes régulent toutes les fonctions du métabolisme : température, digestion, rythme cardiaque, concentration, peau/cheveux, fertilité, libido ... Les hormones thyroïdiennes sont également très importantes pour le bon développement du bébé pendant la grossesse.

Un manque d'hormones fait que tout fonctionne au ralenti : cœur lent, troubles de mémoire et de concentration, vitesse de réaction amoindrie, fatigue, déprime, frilosité, constipation, prise de poids, peau sèche et épaisse, perte de cheveux, douleurs musculaires et articulaires ... chez la femme enceinte, risque de fausses couches ou de retard de développement du bébé ... Après un cancer de la thyroïde, s'il reste des cellules cancéreuses, un traitement mal équilibré, avec une TSH trop élevée, peut stimuler les cellules encore présentes et provoquer une récurrence.

Les symptômes d'une dysthyroïdie peuvent être très invalidants, et empêcher de mener ses études, de réussir ses examens, de mener une vie familiale, sociale et professionnelle normale.

Les aspects qui posent le plus de difficultés dans les pathologies thyroïdiennes sont : leur caractère très majoritairement chronique nécessitant des traitements à vie, et une substitution médicamenteuse à marge étroite rendant difficile l'atteinte d'un équilibre hormonal satisfaisant pour un nombre non négligeable de patients. Les facteurs affectant les niveaux sériques des hormones thyroïdiennes dans le cadre des traitements de substitution sont imparfaitement connus et maîtrisés à ce jour, mais des disparités dans les niveaux d'absorption digestive semblent constituer un facteur important.

2.2 Comment la maladie (ou l'état de santé) affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

En plus des problèmes physiques, ce sont surtout la fatigue « plombante » et l'impact de l'hypothyroïdie sur le psychisme (dépression, désintérêt, apathie ...) qui affectent l'entourage : ils créent ou amplifient les problèmes de couple, désorganisent la vie familiale et mettent en danger son équilibre ... La maladie a souvent un fort impact hormonal direct sur la vie sexuelle, sur les études et le travail (troubles de concentration et de mémoire, fatigue...)

3. Expérience avec les thérapeutiques actuelles autres que celles évaluées

3.1 Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ?

L'hypothyroïdie se traite en remplaçant les hormones que la thyroïde ne fabrique plus (parce qu'elle ne fonctionne plus correctement, ou parce qu'elle a été enlevée, p.ex. à cause de nodules ou d'un cancer) par une hormone de synthèse, la lévothyroxine sodique.

Au printemps 2017, un peu plus de 3 millions de patients français prenaient des hormones thyroïdiennes – le Levothyrox (Merck) avait un quasi-monopole, avec 99% de parts de marché. La seule alternative était la L-Thyroxine en gouttes (Serb), prescrite essentiellement aux enfants et aux personnes présentant un problème de déglutition. La production du générique (Biogaran) venait d'être arrêtée (fin 2016).

Suite au changement de formule du Levothyrox (fin mars 2017), et le remplacement de l'excipient « lactose » par du mannitol et de l'acide citrique (formule brevetée en 2014), un grand nombre de patients ont présenté des effets indésirables, parfois très handicapants (au moins 36.000 signalements de pharmacovigilance) - mais n'avaient alors, pendant plusieurs mois, aucune alternative à leur disposition en France.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

La prescription et la délivrance de la seule alternative disponible, les gouttes de Serb, a été rapidement restreinte par les autorités, afin d'éviter une rupture de stock.

Un certain nombre de patients, qui en avaient la possibilité, se sont alors approvisionnés à l'étranger (Espagne, Portugal, Belgique, Allemagne, Suisse...), puisque la France était le seul pays où Merck avait déjà changé la formule. Mais tous ceux qui n'avaient pas cette possibilité ont dû continuer à prendre la nouvelle formule, malgré les effets secondaires, étant donné que la lévothyroxine est un médicament vital dont on ne peut pas se passer si la thyroïde ne fonctionne plus ou a été enlevée.

Le ministère de la santé a annoncé la mise à disposition d'alternatives, le 15 septembre 2017, mais elles ont tardé à arriver, et ont été difficiles à trouver en pharmacie pendant plusieurs mois : importation (temporaire et limitée) d'Euthyrox (Merck), équivalent à l'ancienne formule du Levothyrox (dont la formule avait changé uniquement en France), L-Thyroxin Henning (Sanofi), Thyrofix (Unipharma). Les restrictions concernant la L-Thyroxine en gouttes (Serb) ont été levées en mars 2018.

Liste des spécialités à base de lévothyroxine actuellement disponibles (date : mai 2020) :
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/19/20200811-liste-medicaments-levothyrox-v3.pdf>

Chacune de ces spécialités présente certains inconvénients :

- **Levothyrox** (Merck), nouvelle formule : mal supportée par un certain nombre de patients (au moins 36.000 signalements de PV). Parmi les excipients, il y a du mannitol, mal toléré par certains patients.
- **Euthyrox** (Merck) : il s'agit de l'ancienne formule, importée d'Allemagne, dont Merck annonce la disparition fin 2022, elle n'est donc pas pérenne (et très difficile à trouver, en principe réservée aux patients à qui elle a déjà été prescrite dès octobre 2017). Certains patients tolèrent mal son excipient principal, le lactose.
- **L-Thyroxin Henning** (Sanofi) : L'un des excipients est l'huile de ricin, qui peut occasionner des troubles gastrointestinaux chez certains patients sensibles
- **Thyrofix** (Unipharma) : généralement bien supporté, mais encore peu répandu. Il souffre de la « méfiance » d'un certain nombre de patients envers les génériques (depuis les problèmes lors de l'introduction de la lévothyroxine générique Ratiopharm/Biogaran en 2009/2010). Seulement 4 dosages au départ, 13 dosages différents depuis fin 2020. Les comprimés ne sont pas sécables.
- **L-Thyroxine** en gouttes (Serb) : Prise essentiellement par les enfants et les personnes ayant des difficultés de déglutition, ainsi que celles ayant besoin d'ajuster très finement, à 5 µg près. Doit être conservée au réfrigérateur (donc logistique complexe, non prescrite aux patients ayant besoin de souvent se déplacer hors domicile), nécessite de compter les gouttes (un adulte aura besoin d'un nombre important, car une goutte ne fait que 5 µg, d'où risques d'erreur de dosage). Contient éthanol et huile de ricin, mal tolérés par certains patients sensibles.
- **TCaps** en capsules molles : composition identique au TSoludose, lévothyroxine et glycérol, mais dans une capsule en gélatine au lieu d'une pipette unidose en plastique. Ne convient pas aux végétariens et végétaliens.

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

3.2 Quelles sont les principales attentes des patients vis-à-vis d'une nouvelle thérapeutique ?

La « crise du Levothyrox » (et le fait qu'on n'ait toujours aucune explication des effets indésirables) a attiré l'attention du grand public sur le rôle des excipients des médicaments (qui peuvent modifier l'absorption du principe actif, tout particulièrement lorsqu'il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite comme la lévothyroxine), et a créé beaucoup d'inquiétudes.

Beaucoup de patients ont souhaité changer de spécialité, et ont voulu trouver un médicament avec le moins d'excipients possible, disposant d'une grande facilité d'emploi et permettant un ajustement très fin du dosage.

Le **TSoludose**, médicament sous forme de solution buvable, fabriqué par le laboratoire IBSA, commercialisé en France par le laboratoire Genévrier, tout comme le TCaps du même laboratoire, contient très peu d'excipients (uniquement glycérine et eau - dans une capsule en gélatine pour le TCaps, dans des pipettes unidoses pour le TSoludose). Il est disponible en 12 dosages différents (en plus des 8 dosages standard, de 25 à 200, il y a également le 13 µg, le 88 µg, le 112 µg et le 137 µg).

Avant l'arrivée du TSoludose, il n'existait qu'une seule spécialité sous forme de **solution buvable** en France, la L-Thyroxine Serb - elle présente l'avantage d'être ajustable à 5 µg près, ce qui est intéressant pour les enfants ou pour les patients particulièrement sensibles aux variations, mais a l'inconvénient de devoir être conservée au froid. Par ailleurs, certains patients sont sensibles à **l'huile de ricin** et à **l'éthanol** qu'elle contient. L'autre inconvénient des gouttes Serb, lorsqu'il s'agit d'un dosage « adulte » pour remplacer la totalité des hormones produites par la thyroïde, est que cela exige de compter un grand nombre de gouttes tous les matins (p.ex. 25 gouttes pour obtenir un dosage « standard » de 125 µg), avec un **risque relativement important d'erreur**, et de prendre un dosage insuffisant ou trop important.

L'absence d'autres excipients que le glycérol, la présentation en pipettes pré-dosées qui permettent d'éviter à avoir compter les gouttes, et la conservation et le transport facilités puisque ne nécessitant pas de réfrigération, font du TSoludose une alternative intéressante pour un certain nombre de patients, enfants ou adultes – même si cette spécialité reste très peu prescrite, moins de 400 boîtes par mois.

L'expérience des patients étrangers avec le **TSoludose** (ou **Tirosint®SOL**), via les témoignages sur les réseaux sociaux, semble globalement positive, et plusieurs études ont montré que la présentation des hormones thyroïdiennes en capsule molle ou sous forme liquide permet une amélioration de l'absorption chez les patients souffrant de malabsorption au niveau digestif (maladie de Crohn, maladie cœliaque etc.)¹ ou sous traitement par IPP² (qui peuvent grandement inhiber l'absorption des hormones thyroïdiennes dans la forme comprimés), mais également chez des patients sans problèmes gastriques³. Le traitement par solution buvable sans éthanol présente un meilleur profil pharmacocinétique et améliore la qualité de vie et les paramètres thyroïdiens des patients.⁴

La **formule liquide** est bien adaptée aux **jeunes enfants** (bébés nés avec une hypothyroïdie congénitale) – même si la L-Thyroxine Serb en solution buvable existe depuis longtemps et a fait ses preuves, beaucoup de parents rapportent un goût très désagréable, et hésitent à donner à leur jeune enfant un produit contenant de l'huile de ricin et de l'éthanol – excipients que le TSoludose ne contient pas.

Une étude sur l'utilisation comparée du TSoludose (Tirosint®SOL aux USA) et de la lévothyroxine en comprimés chez les nouveau-nés atteints d'hypothyroïdie congénitale vient de commencer aux USA⁵.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24896369>

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24246350>

³ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00118/full>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624226/>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05228184>

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

Les attentes des patients sont :

- Une bonne tolérance
- Une absence de toxicité
- Le moins d'excipients possible
- Une facilité d'emploi (ni conservation au frigo, ni comptage de gouttes)
- La possibilité d'ajuster finement le dosage (existence de dosages intermédiaires)
- Une absence d'interactions, ou le moins d'interactions possibles, avec d'autres médicaments
- Une bonne absorption même en cas de problèmes digestifs (maladie de Crohn, maladie coéliqua, chirurgie bariatrique, intestin irritable etc ...)

4. Expériences avec le médicament évalué

4.1 D'après votre expérience du médicament et celle des autres malades, quelles sont les conséquences positives ou négatives de son utilisation?

Voir le détail des réponses au questionnaire, ci-joint, ainsi que les commentaires « texte » en annexe.

Lien vers l'analyse des réponses :

https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Dossier_TSoludose_Analyse_Questionnaire.pdf

Plusieurs **points positifs**, mentionnés par de nombreux patients :

- Disponibilité de 12 dosages différents
- Facilité d'absorption (pipette à vider dans un verre avec un peu d'eau)
- Aucun excipient risquant de provoquer des intolérances – ni alcool ni huile de ricin
- Moins d'interactions avec les IPP, le café, les problèmes gastriques => absorption souvent améliorée

10 des 16 répondants à notre questionnaire indiquent se sentir mieux ou beaucoup mieux depuis leur passage au TSoludose (Q15).

Beaucoup de patients ont vu les effets indésirables, présents avec les autres spécialités, régresser. On note une amélioration des symptômes notamment en ce qui concerne les douleurs digestives, la concentration, la fatigue, la sécheresse de la peau, les douleurs musculaires et les vertiges. (Q16).

Près de **94%** des répondants sont satisfaits/très satisfaits du TSoludose (après le plus souvent de multiples échecs avec les autres spécialités disponibles) (Q17).

Point négatif : A l'heure actuelle, le TSoludose (tout comme le TCaps) n'est **pas remboursé**, ce qui représente un frein pour de nombreux patients – d'autant plus que certaines pharmacies abusent du « prix libre », puisque nous avons observé des prix variant de moins de 11€ à 16€ pour une boîte de 30 unidoses ! (voir Q13, Q14).

4.2 Si vous n'avez pas d'expérience de ce médicament, et que vous avez connaissance de la littérature, de résultats d'essais, ou de communications, quelles sont selon vous les attentes ou les limites ?

Plusieurs études ont montré une amélioration de l'absorption des hormones administrées sous forme liquide, par comparaison avec les comprimés. La plupart de ces études concernent les capsules molles (TCaps/Tirosint). Il semble logique de penser que la présentation en solution buvable (TSoludose/Tirosint®SOL), avec la même composition (lévothyroxine + glycérol), mais sans la capsule en gélatine autour, facilite encore davantage l'absorption du principe actif :

Contribution des associations de patients et d'usagers aux évaluations des médicaments et des dispositifs médicaux.

- J Clin Med. Nov. 2021 : Katarzyna Bornikowska, Małgorzata Gietka-Czernel, Dorota Raczkiewicz, Piotr Glinicki and Wojciech Zgliczyński : Improvements in Quality of Life and Thyroid Parameters in Hypothyroid Patients on Ethanol-Free Formula of Liquid Levothyroxine Therapy in Comparison to Tablet LT4 Form: An Observational Study - PMC (nih.gov) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624226/>
- Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2021;12:633587. The Stability of TSH, and Thyroid Hormones, in Patients Treated With Tablet, or Liquid Levo-Thyroxine (Antonelli, Elia, Ragusa, Paparo, Cavallini, Benvenega, Ferrari, Fallahi) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006411/>
- Frontiers in Endocrinology (Lausanne). 2018; 9: 118. "Thyroxine treatment with Softgel Capsule Formulation: Usefulness in hypothyroid patients without malabsorption" (Trimboli, Virili, Centanni, Giovanella) <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00118>
- Yue CS, Benvenega S, Scarsi C. et al. "When bioequivalence in healthy volunteers may not translate to bioequivalence in patients: differential effects of increased gastric pH on the pharmacokinetics of levothyroxine capsules and tablets". J Pharm Sci. 2015; 18(5):844-855.

Les **attentes** des patients sont la meilleure absorption possible, avec le moins d'interactions possibles, et l'absence de risques d'intolérance (car aucun excipient à risque).

Les **limites** sont qu'on peut bien sûr être sur-dosé ou sous-dosé avec n'importe quel médicament, et le fait que l'ajustement du TSoludose, comme pour toutes les spécialités à base de lévothyroxine (hormone à marge thérapeutique étroite et dont la demi-vie est très longue, 7 jours), nécessite beaucoup de temps et de patience.

5. Information supplémentaire

Communiquer toute information supplémentaire pouvant aider les membres de la commission dans leur évaluation. -/-

6. Synthèse de votre contribution

Les plus grandes difficultés du vécu avec l'hypothyroïdie sont l'impact qu'un mauvais équilibre des hormones thyroïdiennes a non seulement sur toutes les fonctions physiques du métabolisme, mais aussi sur le psychisme. Cela peut avoir un grand impact sur la vie personnelle, familiale et professionnelle.

Il est important, pour les patients dont la thyroïde ne fonctionne plus, ou pas suffisamment, et qui doivent donc prendre un traitement substitutif tous les jours, et à vie, d'avoir à leur disposition un médicament fiable, stable, facile à doser et à absorber, avec le moins d'interactions possibles, sans excipients pouvant provoquer des intolérances.

Le TSoludose en solution buvable, présenté sous forme de récipients unidoses disponibles dans 12 dosages différents, bien supporté et bien absorbé même chez les patients souffrant de problèmes de malabsorption gastrique, est disponible en France depuis l'automne 2019 et a apporté une réelle amélioration à un certain nombre de patients, en particulier à ceux qui avaient mal supporté la nouvelle formule du Levothyrox, et n'avaient pas non plus réussi à se stabiliser avec l'une des alternatives récemment arrivées sur le marché.

D'après les retours que nous avons eus, même s'ils ne sont pas très nombreux, la majorité des patients qui sont passés à cette spécialité, particulièrement intolérants, se sentent mieux sous TSoludose que sous toutes les autres spécialités essayées auparavant, et désirent y rester.

Le seul point qui pose problème à beaucoup d'entre eux, c'est le prix, car actuellement le TSoludose n'est pas remboursé, et son prix peut être très cher dans certaines pharmacies. Or, payer 12€, 14€ ou même 16€ pour 30 doses, tous les mois, pour un médicament « vital » et qu'on doit prendre « à vie », n'est pas à la portée de tous les malades, et leur semble très injuste.

**Merci de votre écoute !
Association Vivre sans Thyroïde, avril 2022**