



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

10 mars 2010

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 9 avril 2005 (JO du 20 mai 2005)

**LEVOTHYROX 25 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350066 0)**

**LEVOTHYROX 50 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350068 3)**

**LEVOTHYROX 75 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350071 4)**

**LEVOTHYROX 100 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350073 7)**

**LEVOTHYROX 125 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350085 5)**

**LEVOTHYROX 150 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 350076 6)**

**LEVOTHYROX 175 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 349089 0)**

**LEVOTHYROX 200 microgrammes, comprimé sécable
B/28 (CIP : 349093 8)**

Laboratoires MERCK SERONO

Lévothyroxine sodique

Code ATC : H03AA01 (hormones thyroïdiennes)

Liste II

Dates des AMM (procédure nationale) :

- 02 juin 1980 : LEVOTHYROX 50 microgrammes ;
- 08 février 1982 : LEVOTHYROX 100 microgrammes ;
- 26 janvier 1988 : LEVOTHYROX dosages à 25, 75 et 150 microgrammes par comprimé ;
- 9 février 1999 : LEVOTHYROX dosages à 125, 175 et 200 microgrammes par comprimé.

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Indications thérapeutiques :

« LEVOTHYROX est indiqué dans les situations suivantes :

- hypothyroïdies,
- circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. »

Posologie :

« Hypothyroïdies :

Les doses administrées varient suivant le degré d'hypothyroïdie, l'âge du patient et la tolérance individuelle. L'hypothyroïdie étant dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement devra être poursuivi indéfiniment.

Chez l'adulte : en général, l'hormonothérapie substitutive requiert en moyenne 100 à 150 µg en une seule prise le matin à jeun. Cette posologie devra être établie progressivement en débutant par exemple, par 25 µg par jour ; la dose quotidienne sera ensuite augmentée de 25 µg par palier d'une semaine environ.

Des schémas posologiques plus progressifs peuvent aussi être proposés en particulier, en cas d'insuffisance cardiaque ou coronarienne, de troubles du rythme et chez le sujet âgé, où il convient alors de commencer le traitement à des doses plus faibles et de respecter des paliers plus progressifs.

Dans les hypothyroïdies aiguës post-chirurgicales en l'absence de pathologie cardiaque sous-jacente, le traitement peut être institué d'emblée à 1 µg/kg/jour en substitution simple et à 2 µg/kg/jour en traitement à visée freinatrice (en adaptant la dose par la suite).

Les posologies moyennes sont de 1,7 µg/kg/jour pour les traitements substitutifs et de 2,1 à 2,5 µg/kg/jour pour les traitements freinateurs.

En association aux antithyroïdiens de synthèse dans le traitement de la maladie de Basedow, la posologie est de 25 à 125 µg à adapter aux résultats biologiques.

Dans tous les cas, la posologie est à adapter selon les résultats de la TSH, associée à la T4 libre après environ 5 semaines de prise à la posologie constante (au minimum). La surveillance des malades sera effectuée sur la clinique avec recherche des signes de surdosage (nervosité, tachycardie, insomnie) et sur la biologie. A l'équilibre, si l'état clinique est stable, un dosage, une ou deux fois par an est suffisant.

Chez l'enfant :

Ce traitement est réservé à l'enfant pouvant ingérer des comprimés.

La posologie est de 100 µg par m² de surface corporelle par jour (la posologie ne devrait pas dépasser 50 à 100 µg/jour) et est à adapter en fonction des résultats biologiques. »

Données de prescriptions : selon les données IMS (cumul mobile annuel mai 2009), LEVOTHYROX a fait l'objet de 7 387 000 prescriptions.

Note. Le laboratoire a fourni des données provenant d'une étude observationnelle de la prise en charge de l'hypothyroïdie auprès d'un échantillon de 500 médecins, dont 400 généralistes, faite par le laboratoire (étude dite ORCHIDEE), il a été observé que la prescription de l'hormonothérapie substitutive a été faite conformément au bon usage des médicaments (en termes de dosage de la TSH, respect des indications validées et de la posologie) dans la majorité des cas, sachant que LEVOTHYROX a été prescrit chez 98,3% des patients de cet observatoire.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Le laboratoire a fourni de nouvelles données dans les hypothyroïdies^{1,2,3} et les nodules thyroïdiens⁴ depuis le dernier avis de réinscription. Les données acquises de la science sur

¹ Escobar-Morreale HF et al. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing L-thyroxine plus liothyronine with L-thyroxine alone. Ann Intern Med. 2005;142 (6):412-24.

² Grozinsky-Glasberg S et al. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(7):2592-9.

³ Joffe RT et al. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. Psychosomatics. 2007;48(5):379-84.

le traitement des hypothyroïdies⁵ et des circonstances associées ou non à une hypothyroïdie et où il est nécessaire de freiner la sécrétion de TSH (goitres, nodules, cancers thyroïdiens différenciés⁶) et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte. Les recommandations (réf. en pied de page) précisent la place de l'hormonothérapie :

Dans le traitement des hypothyroïdies frustes (asymptomatiques) de l'adulte :

« L'hypothyroïdie fruste est définie par l'association d'un taux de TSH élevé (> 4 mUI/l) et d'un taux normal de T4l. Le bénéfice attendu du traitement thyroxinique dépend de la valeur initiale de la TSH, du contexte clinique, biologique et thérapeutique et du risque de conversion en hypothyroïdie avérée. 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'anticorps antithyroperoxydase ou 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) et d'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. »

Chez les patients dyslipidémiques : « Le bénéfice du traitement substitutif a été évalué chez les patients dyslipidémiques par rapport à l'amélioration des paramètres lipidiques. Dans une revue systématique de 13 études d'intervention concernant 247 patients, le traitement substitutif entraîne une diminution du cholestérol de 0,20 mmol/L (IC95% [-0,09- -0,94]) et du LDL-cholestérol de 0,26 mmol/L (0,10 g/L) (IC95% [-0,12- -0,41]). L'ampleur de la diminution est proportionnelle au niveau initial de la cholestérolémie. »

Au cours de la grossesse : « Bien que son intérêt reste à démontrer, le traitement précoce de l'hypothyroïdie au cours de la grossesse (en dehors de toute notion d'hypothyroïdisme maternelle) se justifie en l'état par les résultats de la cohorte de Casey. L'objectif du traitement est alors de maintenir la TSH dans la limite basse de l'intervalle de référence (< 2,0 mUI/L) et la T4l dans la limite haute de celui-ci. »

- **En cas de nodules**, des études randomisées et 3 méta-analyses ont suggéré qu'un traitement par hormone thyroïdienne à des doses permettant de ramener le taux de TSH sérique à des concentrations inférieures à la normale induit une diminution de la taille des nodules, surtout lorsque la prise d'iode est faible comme dans certaines régions du monde. Néanmoins, selon la recommandation américaine « l'hormonothérapie suppressive n'est pas recommandée en routine dans le cas de nodules thyroïdiens bénins. » Et, « Il n'y a pas de données disponibles quant à l'utilisation de lévothyroxine dans la sous population de patients présentant des nodules de taille croissante diagnostiqués comme bénins après plusieurs biopsies. »

- **Dans les cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire**, la prescription de l'hormonothérapie est nécessaire selon le consensus européen (juin 2006) et les recommandations de la Société française d'Endocrinologie (novembre 2007) :

« l'hormonothérapie thyroïdienne s'impose pour tous les patients opérés d'un cancer thyroïdien quelle qu'ait été l'ampleur de l'exérèse, qu'il y ait eu ou non traitement radio-isotopique complémentaire. Le traitement hormonal a pour intention : d'assurer les besoins en hormones thyroïdiennes et d'obtenir un freinage de l'éventuel tissu cancéreux résiduel, persistant en dépit de la chirurgie et de l'administration d'iode 131. La lévothyroxine constitue le traitement le plus commun, le plus commode

⁴ Sdano MT et al. Efficacy of thyroid hormone suppression for benign thyroid nodules: meta-analysis of randomized trials. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133(3):391-6.

⁵ HAS. Recommandations pour la pratique clinique et recommandations professionnelles. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Avril 2007.

⁶ Société Française d'Endocrinologie. Recommandations pour la prise en charge des cancers thyroïdiens différenciés de souche vésiculaire. Annales d'Endocrinologie. ELSEVIER MASSON. Novembre 2007. Vol 68 – Suppl. 2 – p S53- S94.

et le plus logique. Son action est douce, sa demi-vie (6 à 8 jours) assure une grande stabilité des concentrations de T4 et de TSH, autorisant la prise unique quotidienne. »

Concernant les données de pharmacovigilance :

- Une synthèse des données de pharmacovigilance est disponible dans le dernier Summary Bridging Report (SBR) pour la période du 01 septembre 2004 au 18 mai 2009. LEVOTHYROX était alors commercialisé dans 69 pays ; l'exposition totale estimée pour cette période a été de 37,2 millions patients-années.
- Un total de 580 cas médicalement confirmés a été notifié sur cette période dont 316 considérés comme graves. L'analyse de ces cas n'a pas modifié le profil de tolérance de LEVOTHYROX.

Par ailleurs, un document de référence commun (core safety data sheet ou CSDS) existe pour toutes les autorisations de mise sur le marché de la lévothyroxine dans le monde depuis le 21 juillet 2006. Les modifications suivantes ont été apportées au CSDS :

- Rubrique « Contre-indications » : ajout d'une contre-indication d'utilisation de la lévothyroxine en association avec un antithyroïdien au cours de la grossesse.
- Rubrique « Interactions » : l'interaction avec la cholestyramine ou le cholestipol a été élargie à toutes les résines échangeuses d'ions en général ; et une interaction avec les inhibiteurs de protéases a été ajoutée
- Rubrique « Grossesse et allaitement » : ajustement de la formulation sur l'association contre-indiquée de la lévothyroxine et d'un antithyroïdien au cours de la grossesse.
- Rubrique « Effets indésirables » : la formulation sur les réactions allergiques a été modifiée en précisant que ces dernières peuvent être liées à tous les composants du produit.
- Rubrique « Surdosage » : ajout de possibles réactions de crises convulsives induites par un surdosage chez des patients prédisposés.

- En France, une synthèse des données de pharmacovigilance est disponible dans le dernier rapport périodique de synthèse pour la période du 01 juillet 2005 au 30 juin 2008. L'exposition a été estimée à 80 056 200 traitements-mois. Un total de 260 cas médicalement confirmés a été notifié sur cette période : 147 cas graves dont 10 cas inattendus possiblement liés à la prise de LEVOTHYROX, et 113 cas non-graves dont 25 inattendus possiblement liés à la prise de LEVOTHYROX. Aucun signal de pharmacovigilance n'a été mis en évidence par l'analyse de ces cas qui restent des cas isolés.

En conclusion, ces données ne sont pas susceptibles de modifier l'évaluation du service médical rendu par rapport à l'avis précédent de la Commission de la Transparence. Le service médical rendu par ces spécialités reste important dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : les conditionnements de LEVOTHYROX en boîte de 28 comprimés ne sont pas adaptés aux conditions de prescription.

Note. Des conditionnements en boîte de 30 sont destinés à remplacer ceux en boîte de 28.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique