

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2005

THYROGEN 0,9 mg, poudre pour solution injectable
Flacon en verre de 5 ml – boîte de 2 : code cip 357 770-5

GENZYME S.A.S.

Thyrotropine alpha

Liste I – Médicament réservé aux spécialistes en oncologie, en médecine interne, en maladies métaboliques, en endocrinologie et en médecine nucléaire.

Date de l'AMM et de ses rectificatifs : 9 mars 2000, modifiée le 19 septembre 2001, le 26 juin 2003 et le 23 février 2005.

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans la nouvelle indication (comme moyen de stimulation en préparation à l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par l'iode¹³¹).

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Thyrotropine alfa : thyroïdostimuline humaine recombinante

1.2. Originalité

THYROGEN est la seule thyroïdostimuline humaine recombinante.

1.3. Indications

Thyrogen (thyrotropine alfa) est indiqué pour la préparation à la réalisation d'un dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode¹³¹ pour la détection de tissu thyroïdien résiduel et de cancer bien différencié de la thyroïde, chez des patients thyroïdectomisés, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT).

Les patients à risque faible atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg sérique non détectable sous TFHT et aucune augmentation de la concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante peuvent être surveillés grâce au dosage de leur concentration de Tg après stimulation par la TSH humaine recombinante.

Thyrogen (thyrotropine alpha) est indiqué chez les patients thyroïdectomisés à faible risque, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes (TFHT), comme moyen de stimulation en préparation à l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par 100 mCi (3,7 GBq) d'iode¹³¹.

1.4. Posologie

La posologie recommandée est de deux injections uniquement intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa, réalisées à 24 heures d'intervalle.

Il est souhaitable que Thyrogen soit mis en oeuvre par des médecins expérimentés dans le suivi du cancer de la thyroïde.

Après reconstitution avec de l'eau pour préparation injectable, 1,0 ml de solution (0,9 mg de thyrotropine alfa) est administré par injection intramusculaire dans la fesse. Voir la section 6.6 pour les instructions de manipulation.

Pour la scintigraphie à l'iode¹³¹ ou l'ablation, l'iode radioactif doit être administré 24 heures après la dernière injection de Thyrogen. L'examen scintigraphique doit avoir lieu 48 à 72 heures après l'administration de l'iode¹³¹.

Pour le dosage de la thyroglobuline sérique (Tg), l'échantillon de sérum doit être prélevé 72 heures après la dernière injection de Thyrogen.

Etant donné le manque de données relatives à l'administration de Thyrogen chez l'enfant, elle doit être exceptionnelle.

L'administration de Thyrogen à des patients atteints d'insuffisance hépatique ne nécessite pas de précautions spéciales.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, la dose d'iode radioactif administrée doit être évaluée avec soin par le spécialiste en médecine nucléaire.

Dans le cadre du suivi post thyroïdectomie de patients atteints de cancer bien différencié de la thyroïde, le dosage de Tg après stimulation par Thyrogen, doit suivre les recommandations officielles.

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2005)

V	:	Divers
04	:	Médicaments pour diagnostic
C	:	Autres médicaments pour diagnostic
J	:	Test de la fonction thyroïdienne
01	:	Thyrotropine

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Sans objet

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Sans objet

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude clinique réalisée chez des patients thyroïdectomisés pour cancer de la thyroïde à faible risque.

L'objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance de THYROGEN comme moyen de stimulation en préparation à l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par 100 mCi d'iode 131, chez des patients maintenus sous traitement freinateur par hormones thyroïdiennes.

Il s'agissait d'une étude de non-infériorité, randomisée, ouverte, ayant comparé THYROGEN au sevrage en hormones thyroïdiennes pendant 4 à 6 semaines. Les patients étaient ensuite suivis pendant 8 ± 1 mois après l'administration des 100mCi d'iode 131.

Critère principal d'efficacité : taux de réussite de l'ablation des reliquats thyroïdiens, mesuré 8 ± 1 mois après le traitement par iode 131. Le traitement était considéré comme un succès si le patient avait une scintigraphie négative (pas de fixation visible ou fixation $< 0,1\%$ de l'activité d'iode radioactif administré).

Les 2 stratégies étaient considérées comme non inférieure si la différence entre les taux de succès était inférieure à 20 %.

Critères secondaires :

- dosage de thyroglobuline,
- données cinétiques de l'iode 131,
- qualité de vie (échelle SF 36)
- signes et symptômes d'hypothyroïdie (échelle de Billewicz).

Résultats :

Soixante trois patients (63) ont été inclus dans l'étude, 30 patients ont été randomisés dans le groupe « hypothyroïdie » et 33 patients dans le groupe « THYROGEN ».

3.1. Efficacité

- Fixation de l'iode radioactif, 8 ± 1 mois après l'ablation (analyse per protocole) :
Dans chaque groupe de traitement, toutes les scintigraphies ont été négatives.

- Concentration en thyroglobuline :

Huit mois après l'ablation, 18 patients sur 21 dans le groupe hypothyroïdie et 23 patients sur 24 dans le groupe THYROGEN ont eu une concentration sérique en Tg < 2 ng/ml.

- Données cinétiques de l'iode :

La dose de radioactivité passant dans le sang a été significativement inférieure chez les patients sous THYROGEN par rapport à celle des patients en hypothyroïdie ($p < 0,0001$). Il n'a pas été observé de différence significative entre les groupes pour les autres paramètres (temps de résidence moyen dans les reliquats thyroïdiens ...).

- Qualité de vie :

Parmi les huit domaines de la santé évalués sur l'échelle SF-36, l'évolution, entre l'inclusion et la 4ème semaine, de cinq d'entre eux a été significativement en faveur de THYROGEN (activité physique, état physique, vitalité, activités sociales et performances intellectuelles).

- Signes et symptômes d'hypothyroïdie:

A la 4ème semaine, une différence significative portant sur l'ensemble des items de l'échelle de Billewicz ($p < 0,001$) a été mise en évidence en faveur de THYROGEN par rapport au sevrage.

Ces résultats ont été confirmés par deux publications (Robbins RJ. J. Nucl. Med. 2002 ;43 : 1482-1488 et Berg G. J. Endocrinol. Invest. 2002 ;25 : 44-52) portant respectivement sur 87 et 3 patients ayant eu une ablation de reliquats thyroïdiens par iode radioactif, après cancer de la thyroïde. Mais, ces études, de faible niveau de preuve du fait soit d'une méthodologie rétrospective, soit de faibles effectifs, ne seront pas détaillées.

3.2. Effets indésirables

Les événements indésirables les plus souvent rapportés dans l'étude ont été des nausées et une fatigue, de fréquence comparable dans les 2 groupes de traitement.

Dans les essais cliniques, aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé avec THYROGEN (Cf. RCP).

3.3. Conclusion

Dans une étude clinique randomisée, ouverte, ayant inclus un petit nombre de patients ($n=66$) thyroïdectomisés pour cancer différencié de la thyroïde à faible risque, l'évaluation de l'efficacité a reposé sur la mesure de la fixation de l'iode radioactif 8 ± 1 mois après l'ablation. La stratégie « THYROGEN » n'a pas été inférieure à la stratégie « absence de traitement hormonal substitutif entraînant une hypothyroïdie ». THYROGEN a été bien toléré et aucun cas de croissance tumorale n'a été signalé.

4.1. Service médical rendu

Le cancer de la thyroïde est une maladie grave engageant le pronostic vital.

THYROGEN est utilisé à des fins thérapeutiques comme moyen de stimulation, en préparation à l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par de l'iode¹³¹, après thyroïdectomie

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'une spécialité de première intention.

Il existe une alternative : la mise en hypothyroïdie transitoire.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau induit par le cancer bien différencié de la thyroïde est faible dans la mesure où ce cancer concerne un nombre limité de patients (environ 3 000 patients chaque année) et est généralement de bon pronostic après thyroïdectomie (peu de récurrences). La principale alternative à THYROGEN, i.e. le sevrage en hormones thyroïdiennes, en vue de la délivrance d'une dose ablative d'iode radioactif, induit un désagrément pour le patient. Néanmoins, ce désagrément n'entraîne pas un besoin thérapeutique important en termes de santé publique. THYROGEN n'a pas d'impact attendu sur la mortalité ou la morbidité. Il permet de préserver la qualité de vie pendant 3 à 4 semaines, ce qui est appréciable mais ne constitue pas un intérêt de santé publique.

Le service médical rendu par THYROGEN est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Dans cette nouvelle indication, comme moyen de stimulation en préparation à l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par 100 mCi d'iode¹³¹, THYROGEN apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de tolérance et de qualité de vie par rapport à la prise en charge habituelle des patients (nécessité de mise en hypothyroïdie transitoire).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Le traitement du cancer de la thyroïde repose sur une thyroïdectomie totale souvent suivie par l'ablation du tissu thyroïdien résiduel par l'iode radioactif.

Après thyroïdectomie, le traitement par l'iode 131 a comme intérêt de diminuer les taux de rechute en irradiant les cellules résiduelles.

D'après la littérature, le traitement par l'iode 131 facilite le suivi ultérieur qui repose sur la scintigraphie à l'iode 131 et le dosage de thyroglobuline par :

- une augmentation de la sensibilité du dosage de la Thyroglobuline (Tg)

Les tissus normaux ainsi que les tissus thyroïdiens néoplasiques sont responsables de la production de Tg.

L'ablation du tissu thyroïdien normal permet d'améliorer la spécificité du dosage de Tg pour la détection de rechutes, car tout taux de Tg détectable signe alors la présence d'une pathologie cancéreuse.

- une augmentation de la sensibilité de la scintigraphie à l'iode

La sensibilité de la scintigraphie à l'iode est augmentée après ablation. En effet, les foyers métastatiques ont une faible avidité pour l'iode 131. Ces foyers peuvent être masqués par les tissus thyroïdiens résiduels normaux qui présentent une fixation beaucoup plus importante de l'iode ou par les gros reliquats qui peuvent masquer les métastases cervicales ou pulmonaires.

L'ablation des reliquats par l'iode 131 nécessite une concentration élevée en TSH, pour obtenir une fixation importante de l'iode 131 par le tissu thyroïdien normal ou cancéreux.

Pour obtenir une TSH élevée, il existe deux possibilités :

- soit une phase d'hypothyroïdie de 4 à 6 semaines, sans prise de traitement hormonal substitutif,

- soit l'administration de THYROGEN, sans interruption du traitement par les hormones thyroïdiennes.

THYROGEN est indiqué uniquement chez les patients thyroïdectomisés, à faible risque, maintenus sous traitement freinateur par les hormones thyroïdiennes.

4.4. Population cible

En France, 3 711 nouveaux cas de cancer de la thyroïde ont été diagnostiqués en 2000. Parmi ceux-ci, 80 à 90 % étaient bien différenciés, ce qui a représenté environ 3 000 nouveaux patients (rapport du groupe technique national de définition des objectifs du 08/04/03 – GTNDO).

Selon les avis d'experts, 80 % des cas sont estimés à faible risque.

Sur ces bases, la population cible de THYROGEN dans cette nouvelle indication est estimée à 2 400 patients par an.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans la nouvelle indication, sous réserve d'un nouveau conditionnement comprenant deux ampoules de 2 ml d'eau injectable.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans la nouvelle indication.

4.5.1. Conditionnement

Le conditionnement n'est pas adapté aux conditions de prescription et devrait prévoir deux ampoules de 2 ml d'eau injectable.