

# Haute Autorité de santé

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS  
16 mars 2005

**THYROGEN 0,9 mg, poudre pour solution injectable**  
**Flacon en verre de 5 ml – boîte de 2**

**GENZYME Ltd**

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 et le 26 juin 2003.

Motif de la demande :

- Inscription Sécurité Sociale. THYROGEN est déjà inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (JO du 5 septembre 2002).
- Modification de l'indication par rapport celle qui figurait dans l'avis de Transparence du 10 juillet 2002.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

## 1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

Thyrotropine alfa : thyroestimuline humaine recombinante

### 1.2. Originalité

THYROGEN est la seule thyroestimuline humaine recombinante.

### 1.3. Indication

THYROGEN est indiqué pour la préparation à la réalisation d'un dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé **ou non** à la scintigraphie à l'iode 131 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).

**Seuls les patients à risque faible atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg 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.**

### 1.4. Posologie

La posologie est de 2 injections uniquement intramusculaires de 0,9 mg de thyrotropine alfa, réalisées à 24 heures d'intervalle.

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

Pour la scintigraphie à l'iode <sup>131</sup> (I<sup>131</sup>), l'I<sup>131</sup> 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'I<sup>131</sup>.

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

Cf. RCP

## 2. MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2004)

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

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de THYROGEN repose sur les données suivantes :

- étude TSH 92-0601 publiée par Ladenson et al. en 1997
  - études cliniques TSH 95-0101 publiée par Haugen et al. en 1999
- Ces 2 études figuraient déjà dans le dossier déposé par Genzyme lors de la demande d'inscription collectivité en 2002.

Le laboratoire a présenté dans un deuxième temps les données suivantes :

- publication de Cohen et al. (Eur J endocrinol - 2004)
- publication de Pacini et al. (J clin Endocrinol Metabol - 2001)
- Les résultats d'une étude soumise pour publication en 2005 dans J. clin. Endocrinol. Metabol.
- la publication d'une méta-analyse publiée par Eustatia-Rutten et al. en 2004 dans Clin Endocrinol.

Deux études cliniques (TSH 92-0601 et TSH 95-0101) ouvertes, multicentriques, ont été réalisées chez des patients ayant un cancer de la thyroïde bien différencié.

Chaque patient étant son propre témoin, la scintigraphie a été effectuée d'abord après injection de THYROGEN en poursuivant le traitement hormonal par thyroxine (T<sub>4</sub>) ou triiodothyronine (T<sub>3</sub>), puis sans THYROGEN mais après sevrage des hormones thyroïdiennes d'au moins deux semaines. L'ordre des séquences a toujours été le même.

- Critères de jugement :
  - comparaison intra-patient de la captation de l'I<sup>131</sup> sur des scintigraphies corps entier réalisées 48 à 72 heures après injection de l'I<sup>131</sup> (concordance des scintigraphies après injection de THYROGEN et après sevrage).
  - signes et symptômes d'hypothyroïdie (échelle de Billewicz)
  - qualité de vie (échelles Profile of mood states et SF 36)
  - dosage de la thyroglobuline.

### 3.1. Etude TSH 92-0601

N = 138 patients, d'âge moyen 44 ans (20-84), parmi lesquels 127 ont été inclus dans l'analyse « per protocole ».

Posologie : THYROGEN 0,9 mg : 2 injections à 24 heures d'intervalle

Scintigraphie :

Au total, il y a eu concordance de la scintigraphie réalisée après injection de THYROGEN avec celle réalisée après sevrage, chez 84 % des patients (n=116).

Il y a eu discordance des scintigraphies chez 16 % des patients (n=22). La scintigraphie a été plus sensible après sevrage dans 19 cas et après injection de THYROGEN dans 3 cas (p<0,001).

	TSH 92-0601* : n=127	
	THYROGEN	Sevrage
Scintigraphie négative	83	68
Scintigraphie positive	44	59

\* : analyse per protocole

Dosage de la thyroglobuline :

Chez 6 des 13 patients ayant eu une rechute de cancer de la thyroïde confirmée par scintigraphie, le dosage de thyroglobuline a été faussement négatif sous traitement hormonal substitutif. Le dosage de thyroglobuline après injection de THYROGEN est devenu positif chez 3 de ces 6 patients.

Hypothyroïdie :

Sur tous les items de l'échelle de Billewicz et de l'échelle « Profile of mood states », une différence significative a été démontrée (p<0,05) en faveur de THYROGEN par rapport au sevrage du traitement hormonal substitutif.

### 3.2. Etude TSH 95-0101 (Haugen et al)

N = 229 patients d'âge moyen 47 ans (18 - 88). Seuls 220 patients ont eu des scintigraphies évaluables.

Cette étude avait pour objectif de comparer 2 schémas d'administration de THYROGEN 0,9 mg : 2 injections à 24 heures d'intervalle versus 3 injections en 72 heures.

#### Scintigraphie :

Il y a eu concordance de la scintigraphie réalisée après injection de THYROGEN avec celle réalisée après sevrage, chez 89 % des patients (n=195).

Il y a eu discordance des scintigraphies chez 11 % des patients (n=25). La scintigraphie a été plus sensible après sevrage dans 17 cas et après injection de THYROGEN dans 8 cas, la différence n'a pas été statistiquement significative.

Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes de traitement (2 versus 3 injections de THYROGEN).

	TSH 95-0101: n= 220	
	THYROGEN	Sevrage
Scintigraphie négative	129	120
Scintigraphie positive	91	100

#### Thyroglobuline :

105 patients ont eu un dosage de thyroglobuline  $\geq 2$  ng/ml après sevrage en hormonothérapie substitutive. Parmi ces 105 patients, 91 (87 %) ont eu un dosage de thyroglobuline  $\geq 2$  ng/ml après injection de THYROGEN et 52 (50 %) en poursuivant l'hormonothérapie substitutive.

46 patients ayant eu une thyroïdectomie ou un traitement par  $I^{131}$ , ont eu un dosage de thyroglobuline. Ce dosage de thyroglobuline a été  $\geq 2$  ng/mL dans 22% de cas en poursuivant l'hormonothérapie substitutive, dans 52 % des cas après injection de THYROGEN et dans 56 % des cas après sevrage en hormonothérapie substitutive.

30 patients ayant une dissémination métastatique ont eu un dosage de thyroglobuline. Ce dosage de thyroglobuline a été  $\geq 2$  ng/mL dans 80 % de cas en poursuivant l'hormonothérapie substitutive, dans 100 % des cas après injection de THYROGEN et dans 100 % des cas après sevrage en hormonothérapie substitutive.

Les caractéristiques du dosage de thyroglobuline (Tg) figurent dans le tableau ci-dessous, selon les modalités d'administration (2 ou 3 injections) de THYROGEN :

	sensibilité	exactitude	Valeur prédictive négative
Tg après THYROGEN	72% - 93%	77% - 93%	58% - 76%
Tg sous traitement hormonal freinateur, sans THYROGEN	38% - 67%	60% - 73%	39% - 48%

La sensibilité, l'exactitude et la valeur prédictive négative du dosage de thyroglobuline ont été améliorées par THYROGEN, par rapport au dosage réalisé en poursuivant le traitement hormonal freinateur, sans THYROGEN.

#### Résultats combinés du dosage de Tg et de la scintigraphie

En combinant les résultats du dosage de Tg et de la scintigraphie chez les 46 patients décrits précédemment, le taux de détection de maladie a été de 91 % (n=42) après injection de THYROGEN et de 93 % (n=43) après sevrage en hormonothérapie substitutive.

En combinant les résultats du dosage de Tg et de la scintigraphie chez les 30 patients décrits précédemment ayant une dissémination métastatique, le taux de détection de maladie a été de 100 % après injection de THYROGEN.

#### Hypothyroïdie :

Sur tous les items de l'échelle de Billewicz et sur l'échelle de qualité de vie SF 36, une différence significative en faveur de THYROGEN par rapport au sevrage du traitement hormonal substitutif a été démontrée (p<0,05).

#### **3.3. Etude de Cohen (2004)**

Objectif : étudier l'observance au suivi chez les patients ayant eu un carcinome thyroïdien différencié, chez 48 patients.

Durée moyenne de suivi après diagnostic : 4,5 ans.

Vingt sept des 48 patients ont été considérés comme observants, et 12 non observants après avoir reçu du THYROGEN. L'information n'était pas disponible pour 9 des patients.

#### **3.4. Etude de Pacini (2001)**

Objectif : évaluer l'utilité du dosage de Tg après injection de THYROGEN chez des patients ayant une Tg indétectable sous hormonothérapie substitutive après thyroïdectomie totale et irradiation pour carcinome différencié de la thyroïde.

Soixante-douze patients ont été inclus.

Après injection de THYROGEN, la Tg est restée indétectable chez 41 (57 %) des patients. Ce résultat a été cohérent avec le dosage négatif de Tg après sevrage chez 36 des 41 patients. Ces 36 patients avaient tous une scintigraphie négative. Dans 5 cas sur 41, le dosage de Tg après sevrage a été positif, avec une scintigraphie après sevrage négative.

Le dosage de Tg après injection de THYROGEN est devenu positif chez 31 des 72 patients. Il a également été positif chez tous ces patients, après sevrage et était supérieur au taux obtenu après THYROGEN ( $p < 0,0002$ ).

### **3.5. Etude soumise pour publication en 2005 dans J. clin. Endocrinol. Metabol.**

L'objectif de cette étude était de comparer la qualité de vie mesurée sur l'échelle SF-36 après sevrage et après injection de THYROGEN chez 228 patients. Il y a eu une différence en faveur de THYROGEN ( $p < 0,0001$ ).

### **3.6. Méta-analyse (Eustatia-Rutten)**

Cette méta-analyse a porté sur 1 148 patients après thyroïdectomie pour carcinome thyroïdien et injection de THYROGEN.

La sensibilité du dosage de thyroglobuline après injection de THYROGEN est restée élevée ( $0,925 \pm 0,018$ ) mais la spécificité (basée sur la concordance avec la scintigraphie) était inférieure à celle du dosage après sevrage.

### **3.7. Etude réalisée par l'IGR**

La commission a été informée par le laboratoire des résultats préliminaires de cette étude ayant inclus près de 1 000 patients ; elle a considéré qu'elle ne pouvait évaluer cette étude, non encore publiée et dont elle ne dispose pas de l'ensemble des résultats.

### **3.8. Effets indésirables**

Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : nausées et vomissements (13 %), et maux de tête (9 %).

Aucun patient n'a développé d'auto anticorps, mais aucun suivi après administrations répétées n'est disponible.

Depuis que THYROGEN est commercialisé, une seule notification d'événements indésirables graves, probablement liés au médicament, concernant un seul patient a été signalée : dyspnée, fièvre, hypoxie, douleur au niveau des métastases, œdème pulmonaire ...

### **3.9. conclusion**

Dans une étude clinique, la scintigraphie à l'<sup>131</sup>I été moins sensible après injection de THYROGEN qu'après sevrage en hormonothérapie substitutive. Dans une autre étude clinique, la scintigraphie à l'<sup>131</sup>I été aussi sensible après injection de THYROGEN qu'après sevrage en hormonothérapie substitutive.

Dans les 2 études, le dosage de thyroglobuline a été plus sensible après injection de THYROGEN que lorsqu'il était réalisé en poursuivant l'hormonothérapie substitutive. Dans une méta-analyse ayant inclus près de 1000 patients, la sensibilité du dosage de thyroglobuline est restée élevée, proche de celle obtenue après sevrage, la spécificité (dosage de Tg positif avec scintigraphie positive) était inférieure après THYROGEN à celle observée après sevrage.

Par ailleurs, les patients n'ont pratiquement pas eu de symptômes d'hypothyroïdie après injection de THYROGEN et ont eu une meilleure qualité de vie qu'après sevrage en traitement hormonal substitutif.

## **4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

### **4.1. Service médical rendu**

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

THYROGEN est utilisé à des fins diagnostiques.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

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

Le sevrage en hormonothérapie substitutive représente une alternative.

En termes de santé publique, le fardeau induit par le cancer bien différencié de la thyroïde est faible dans la mesure où ce cancer concerne un faible nombre de patients (environ 3 000 patients chaque année) et est généralement de bon pronostic après thyroïdectomie (peu de récurrences).

La principale alternative (scintigraphie après sevrage en hormonothérapie substitutive) induit une morbidité (détérioration de la qualité de vie) non négligeable pour les patients pendant la période de sevrage. Il existe donc un besoin, en termes de santé publique, pour améliorer la prise en charge diagnostique et le suivi des patients. THYROGEN, disponible jusqu'à présent uniquement aux collectivités, répond en partie à ce besoin.

En permettant aux patients d'éviter comparativement à la scintigraphie après sevrage, la phase d'hypothyroïdie, THYROGEN devrait avoir un impact sur la morbidité/qualité de vie. Cet impact, difficilement quantifiable, serait au mieux faible

dans la mesure où la phase d'hypothyroïdie évitée est de très courte durée (1 mois maximum) et le produit est déjà disponible aux collectivités pour la majorité des patients concernés.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité THYROGEN.

Le niveau de service médical rendu par THYROGEN est important.

#### **4.2. Amélioration du service médical rendu**

THYROGEN apporte une amélioration modérée du service médical rendu (niveau III) en termes d'efficacité diagnostique par rapport à un dosage de thyroglobuline réalisé sans stimulation (en poursuivant l'hormonothérapie substitutive) et en termes de tolérance par rapport à la stratégie diagnostique comportant une scintigraphie corps entier et nécessitant un sevrage en hormonothérapie substitutive.

#### **4.3. Place dans la stratégie diagnostique**

Le traitement du cancer de la thyroïde repose sur une thyroïdectomie totale puis la mise sous hormonothérapie substitutive à dose freinatrice pour abaisser le taux de TSH et éviter de stimuler du tissu thyroïdien résiduel ou d'éventuelles métastases.

Le suivi de ces patients repose sur la scintigraphie à l'iode 131 et sur le dosage de thyroglobuline. Pour améliorer la sensibilité de ces 2 examens, un taux élevé de TSH endogène est nécessaire pour stimuler le tissu thyroïdien normal restant après une thyroïdectomie totale ou d'éventuelles métastases.

Pour obtenir une TSH élevée, il y a deux possibilités :

- soit le sevrage en hormonothérapie substitutive pendant 4 à 6 semaines, ce qui entraîne une hypothyroïdie,
- soit l'injection de THYROGEN.

THYROGEN peut être utilisé pour la préparation à la réalisation d'un dosage de la thyroglobuline (Tg) sérique associé ou non à la scintigraphie à l'iode 131 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).

Seuls les patients à risque faible atteints d'un cancer bien différencié de la thyroïde et qui présentent une concentration de Tg 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.

#### **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 GTNDO du 08/04/03).

Le bilan, après stimulation par la TSH, est généralement pratiqué 6 à 12 mois après le traitement initial.

Ensuite, ce bilan peut, selon le risque de récurrence, soit être renouvelé sans stimulation par la TSH, soit être renouvelé après stimulation par la TSH, tous les ans ou tous les 2 ans (Schlumberger et al. : European Journal of endocrinology (2004) 150 105-112).

Selon les avis d'experts, 80 % des cas sont estimés à faible risque de rechute. Sur ces bases, en tenant compte des nouveaux cas de cancer et du suivi des patients opérés au cours des années précédentes, la population cible de THYROGEN est estimée à maximum 8 000 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.

##### **4.5.1 Conditionnement : Le conditionnement est adapté à la posologie**