

Questionnements et demandes de l'association VST dans le cadre du Comité de Suivi du 16/10/2017

Position de l'association VST sur le rapport préliminaire de pharmacovigilance sur Levothyrox NF publié le 11/10/2017, et sur le communiqué de presse de l'ANSM du même jour

1/ Nous remercions la pharmacovigilance d'avoir produit des données préliminaires éclairantes, dans des conditions probablement difficiles compte tenu de l'ampleur du phénomène de signalements.

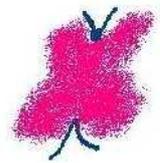
Nous relevons que les conclusions de ce rapport doivent inciter à une grande prudence, et en aucun cas ne peuvent conclure à des affirmations tranchées quant à l'origine des EI. **Nous avons déjà informé la DGS et l'ANSM de notre incompréhension sur la communication incohérente qui a été faite par l'ANSM après la publication du rapport, lors de la réunion téléphonique du 12/10, et avons demandé que ce point soit mis à l'ordre du jour de ce Comité de Suivi (cf. annexe 1).**

En effet, le rapport de pharmacovigilance indique que :

- **Dans la majorité des cas, il n'a pas été noté de déséquilibre en hormone thyroïdienne** : la valeur du marqueur sanguin choisie pour cette étude (la TSH) est dans les normes pour **44%** des cas ayant fourni leur bilan sanguin (contre 42% d'hypothyroïdie et 14% d'hyperthyroïdie – cf. synthèse ci-dessous, base requête SMQ dans le rapport) ; pour autant ces patients présentent des effets indésirables dont la majorité (en dehors de vertiges, qualifiés de non spécifiques) pourrait être imputée à une hypo- ou hyperthyroïdie (mais également à d'autres causes). Le rapport ne peut expliquer comment des personnes peuvent ressentir des effets d'hypo- et d'hyperthyroïdie alors que leurs hormones thyroïdiennes sont équilibrées (le médecin n'ayant alors pas de proposition thérapeutique pour son patient).

% des patients	Hyper 14%	Hypo 42%	TSH normale 44%	total 100%
nb de patients	57	166	173	396
résolution NON	89,5%	93,4%	92,5%	92,4%
nb EI médian par cas	6	6	6	6

- **Selon le rapport, certains patients présentent à la fois des signes d'hypothyroïdie et d'hyperthyroïdie**, alors que ces signes sont réputés s'exclure cliniquement quand il s'agit bien d'hypo- ou d'hyperthyroïdie (donc de déséquilibre thyroïdien). Le rapport indique même que des personnes en hyperthyroïdie marquée ressentaient également des signes d'une hypothyroïdie.
- Un autre fait troublant : le rapport observe que **ces effets indésirables disparaissent dans un temps très court** (quelques jours) chez les patients qui sont revenus à l'ancienne formule ou qui ont basculé sur une autre alternative. La demi-vie de la lévothyroxine dans l'organisme étant longue (8 jours), **cette observation semble incompatible elle aussi avec l'explication des EI par un « déséquilibre thyroïdien ».**



Comment avec de telles conclusions de pharmacovigilance, l'ANSM peut-elle déclarer dans son communiqué du 11/10/2017 :

« **Tous les effets indésirables témoignent d'un déséquilibre thyroïdien en lien avec le changement de traitement.** »

Cette phrase du communiqué est inacceptable car le message qu'elle transmet est faux.

En résumé, le communiqué de presse publié par l'ANSM le 11/10/2017 contient des éléments en contradiction complète avec le rapport de pharmacovigilance, non seulement dans le contenu de ce rapport mais aussi dans ses conclusions. Pourquoi un tel niveau de déni de l'ANSM ? Pourquoi ce message incohérent est-il relayé par les autorités ? Nous avons questionné l'ANSM et la DGS lors d'une réunion téléphonique le jeudi 12/10, sans réponse (cf. Annexe 1). Nous craignons de ne pas avoir davantage de réponses lors de la nouvelle interpellation prévue dans le cadre de ce Comité de Suivi du 16/10. Les autorités doivent tirer les véritables conclusions de ce premier travail de pharmacovigilance, et engager au plus vite les suites qui s'imposent : groupe de travail pluridisciplinaire associant les associations de patients et des spécialistes en mesure d'éclairer les discussions de manière objective et scientifique. Il est urgent, pour le bien de patients et une juste information des professionnels de santé qui les accompagnent dans la gestion de leurs maladies dans ce contexte difficile, de **poser clairement les véritables conclusions et questionnements, non d'affirmer de fausses vérités.** Pour le moins, ces nombreux éléments inattendus nécessitent d'être investigués complètement et finement, pour faire progresser la science. En lieu et place du déni déployé actuellement dans la communication des autorités.

Par ailleurs, nous soulignons les points corollaires suivants :

- **Nécessité d'une extrême vigilance pour les nombreux patients français atteints de cancer thyroïdien et sous traitement freinateur**, dans la mesure où le faible nombre d'observations complètes dans le rapport ne permet pas de conclure, mais il semble qu'il y ait un **risque non négligeable de sortir de freination en passant sous Levothyrox NF** (dans les déclarations qui ont pu être analysées, 5 patients en freination sur 8 passent en hypo ou en TSH normale lors du switch vers la NF, soit **plus de la moitié** – cf. page 29).
- L'apparition de signes d'hypo ou d'hyperthyroïdie **malgré des dosages de TSH dans les normes attendues** est-elle due à des facteurs non identifiés (intolérance à un ou des excipients ? autre ?) ?
- L'indicateur « TSH » dont il est postulé qu'il est le reflet le plus fiable de l'équilibre thyroïdien l'est-il réellement ?



- Une grande inconnue pour la suite de ce « switch géant imposé » : il faudra contrôler si l'ajustement des doses de Levothyrox NF chez la sous-catégorie de patients présentant des EI qualifiés d'imputables à un déséquilibre thyroïdien permet, ou non, de corriger l'apparition de symptômes (analyse nécessitant un recul temporel).
- En tout état de cause, au vu de ces résultats, nous ne pouvons que constater et à nouveau déplorer que l'information diffusée lors de la mise sur le marché était manifestement et gravement erronée (« **Aucun changement lié à la modification de formule n'est attendu pour les patients** »). Car entre les effets indésirables inexpliqués constatés chez 44% des cas rapportés sans déséquilibre thyroïdien, et les 42% de passages en hypothyroïdie (dont ¼ avec des TSH > 10 !), le moins qui puisse être assurément dit est que le Levothyrox NF ne présente pas du tout le même profil de biodisponibilité et de tolérance que le Levothyrox AF.

2/ En outre, le rapport (et le CP de l'ANSM) minimisent le % de signalements par rapport au nb de patients sous Levothyrox (« 0.6% »), alors que c'est une situation absolument inédite en France (près de 15.000 signalements en 6 mois). Ce mode de « relativisation » n'est pas acceptable.

Par ailleurs, des signalements de (probablement) beaucoup plus faible ampleur comptabilisés en 2010-2012 concernant le Levothyrox AF (quelques dizaines ou centaines de cas en 2 ans ?) semblent avoir provoqué une réaction vigoureuse des autorités allant jusqu'à demander de modifier le Levothyrox AF, sans d'ailleurs informer ou associer les patients (remplacement du Levothyrox AF par NF, 5 ans de démarches...). Pourquoi cette dissymétrie de traitement des deux « événements » ?

A ce sujet, nous vous rappelons que nous n'avons toujours pas reçu le rapport de pharmacovigilance concernant le Levothyrox AF, alors que nous le réclamons officiellement depuis 5 semaines. Le probable faible nombre de signalements doit pourtant en rendre l'analyse relativement aisée...

Nous souhaitons également que soient diffusés les résultats de la pharmacovigilance du générique Biogaran (2011, le rapport du 11/10/2017 y fait référence page 37).

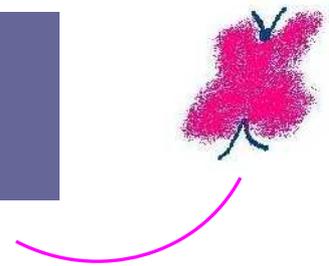


En résumé, nous demandons :

- Un communiqué correctif de la part de l'ANSM sur les sujets évoqués, notamment et en premier lieu sur le fait que les EI constatés ne sont PAS tous (loin de là) imputables à un déséquilibre thyroïdien. Ce correctif doit préciser que 44% des cas rapportés ne présentent pas de déséquilibre thyroïdien (« TSH normale », et ne sont ni des passages en hypo- ni des passages en hyperthyroïdie (qui pour leur part représentent respectivement 42% et 14%).
- Une communication également rééquilibrée de la part du Ministère sur ce sujet.
- La transmission des rapports de pharmacovigilance du Levothyrox AF et du générique Biogaran.
- La participation des associations de patients dans les GT qui analyseront plus finement ces phénomènes inexpliqués.
- Connaître les suites données à ce rapport préliminaire, notamment : traitement des données des 2 SRPV qui ne sont pas incluses pour l'instant, intégration des 9.5% de cas graves non intégrés à ce jour dans la base de données, traitement prévu pour les signalements après le 15/9/2017, suite en termes d'investigations de pharmacovigilance.
- La co-existence sur le marché français des Levothyrox AF et NF.
- Qu'une ouverture très large du marché français soit opérée pour que les patients puissent opérer si nécessaire un switch vers une spécialité qui puisse leur convenir, notamment en proposant aux patients les mêmes alternatives que dans d'autres pays européens : dosages intermédiaires par incréments de 12.5µg, boîtes de 90 ou 100 comprimés, capsules molles permettant d'éviter les problèmes d'absorption pour les patients particulièrement sensibles, par exemple sous traitement IPP ou ayant des problèmes gastriques,...
- Qu'une analyse économique complète de cette crise soit menée.

Par ailleurs, en termes de méthode de travail, VST réitère ses demandes :

- Que toutes les réunions donnent lieu à comptes-rendus.
- Que les comptes-rendus de réunions soient transmis dans des délais raisonnables aux participants et dans un format où les modifications (traçables) peuvent être apportées directement dans le texte ; et que la validation n'en soit acquise qu'après intégration des corrections transmises par chaque structure participante au titre des propos qu'elle aurait tenus.
- Que les apports faits par les associations de patients soient réellement intégrés dans l'orientation des travaux et les décisions prises. Qu'un véritable dialogue prime sur la « communication descendante » constatée actuellement.
- Que la participation aux réunions puisse se faire par conférence téléphonique ou visio-conférence (surtout pour des réunions courtes de moins de 3 heures).



Annexe 1 : extraits de la réunion téléphonique avec DGS-ANSM du 12/10/2017

Participants : DGS, ANSM, VST, FAS (AFMT absente).

Dès la réunion téléphonique (DGS / ANSM) du 12/10/2017, VST a interpellé l'ANSM sur les **incohérences entre les conclusions du rapport préliminaire de pharmacovigilance et le communiqué de presse de l'ANSM du même jour.**

Lecture a été faite par VST des extraits suivants, **zones encadrées en rouge** :

Conclusions du rapport préliminaire de pharmaco-vigilance publié le 11/10/2017 :

page 38 : "La présence de signes cliniques chez les patients à TSH dans les normes attendues pose l'hypothèse d'effets indésirables expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie et mérite plus d'investigations."

Et (même page) : "Dans les signalements où les patients reviennent à LEVOTHYROX® AF ou switchent vers une alternative, les symptômes régressent en général dans un délai très court".

Communiqué de presse de l'ANSM du 11/10/2017 :

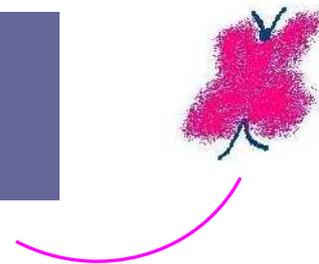
Cette enquête confirme la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour certains patients lors du passage de Levothyrox ancienne formule à Levothyrox nouvelle formule. En effet, tout changement de spécialité ou de formule **peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage qui peut nécessiter un certain délai**

Tous les effets indésirables témoignent d'un déséquilibre thyroïdien en lien avec le changement de traitement; aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait spécifique de la seule nouvelle formule, n'a été retrouvé.

VST a indiqué que ce type d'incohérences provoque encore davantage la colère et l'incompréhension des patients.

Réponse de l'ANSM et de la DGS : "on n'a jamais dit qu'il n'y avait pas d'effets indésirables", "ce point pourra être réabordé lundi". VST indique ça ne répond pas à l'interpellation, que la communication réitérée sur ce sujet (« *seulement un problème de communication, donc seulement un problème temporaire de rééquilibrage hormonal* ») est du ressort de la **Méthode Coué** quand le rapport de pharmacovigilance dit l'inverse (44% des patients du sous-groupe étudié dans le rapport et ayant des effets indésirables imputables au Levothyrox NF ont une **TSH normale**).

- VST a demandé à ce que ce point soit à l'Ordre du jour du comité de suivi prévu lundi 16/10/2017.



Annexe 2 : éléments synthétiques sur la construction du rapport

Rapport préliminaire basé sur les signalements 15/9/2017

14 633 signalements reçus par les CRPV au 15/9/2017 (données établies pour 29 centres sur 31, il en manque donc 2 !);

Deux types de requêtes ont été réalisés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (page 10) :

- « requête large » (pages 17 à 26) = tous les cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS « suspect » ou « interaction ».

NB. « approche globale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe (SOC) (selon le dictionnaire MedDRA), pour identifier d'éventuels effets inattendus (de par leur nature, leur gravité ou leur fréquence) » (page 10)

Résultats :

5 062 signalements ont été enregistrés dans la BNPV (NB. « Les signalements non encore saisis au 15.09.2017 et comportant un critère de gravité selon les guidelines de pharmacovigilance en vigueur représentent 9,5% des cas »).

Env. 2600 cas caractérisés comme « graves » (tableau page 18) et 2447 « non graves »
Analyse de la répartition des EI, de l'âge, etc.

- « requête SMQ » (pages 27 à 33) = extraction sur les critères « dysfonctionnement thyroïdien » et « erreur médicamenteuse » des cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS « suspect » ou « interaction »

NB. « approche approfondie au cas par cas des observations de la BNPV évoquant une dysthyroïdie, permettant d'identifier les observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées » (page 10)

Résultats :

Extraction de 1150 cas, revus individuellement.

Dont 396 cas avec documentation suffisamment complète (« groupe 1 ») – (NB. le reste = « groupe 2 », pour lequel les « données sont parfaitement similaires au groupe 1 sur toutes les variables analysées », cf page 33, donc le groupe 1 est bien représentatif du global).

% des patients	Hyper 14%	Hypo 42%	TSH normale 44%	total 100%
nb de patients	57	166	173	396
résolution NON	89,5%	93,4%	92,5%	92,4%
nb EI médian par cas	6	6	6	6

NB. « Concernant le sous-groupe « Hypothyroïdie », il faut noter que 23% des patients avaient une valeur de la TSH >10 mUI/L (hypothyroïdie franche). »