



Comité de Suivi N° 3 du 6/2/2018

Constats, observations et requêtes de l'association VST, réponses des autorités

(6 pages + 2 annexes)

1. « Ouverture » du marché français de la lévothyroxine : il reste très difficile pour beaucoup de patients de se procurer les alternatives au Levothyrox NF.

- **Euthyrox (Merck)** : 2 importations d'environ 200.000 boîtes, début octobre 2017 et début janvier 2018. Devenu quasiment inaccessible dans les jours suivant les 2 importations. D'autres importations ont été demandées pour 2018 par les autorités au laboratoire Merck, pas d'information claire sur la réponse du laboratoire.
 - **L-Thyroxin Henning (Sanofi)** – importations successives depuis octobre 2017 : nous constatons que de nombreux patients ne parviennent pas à trouver leur dosage en pharmacie, et ne peuvent poursuivre leur traitement avec le Henning que de manière aléatoire. Les autorités informent que l'AMM a été accordée fin janvier 2018. Les boîtes resteront en format de 100 comprimés.
 - **Thyrofix (Unipharma)** – depuis mi/fin décembre 2017 : comprimés non sécables et très peu de dosages (seulement 4) => cette alternative n'est pas adaptée pour beaucoup de patients.
 - **L-Thyroxine en gouttes (Serb)** : reste réservé à une très faible minorité de patients spécifiques.
 - **Capsules molles (Genévrier)** : demande d'AMM en cours, décision attendue fin février 2018 (ensuite, passage par la commission de transparence de la HAS et par le comité économique pour fixer le prix et le taux de remboursement).
- ⇒ **Cercle vicieux** : difficulté pour les médecins de prescrire un switch car souvent les « alternatives » ne sont pas disponibles lors du renouvellement d'ordonnance. Par ailleurs, certains médecins n'ont entendu parler que de « l'effet nocebo », et ne prennent pas les doléances des patients au sérieux / refusent de prescrire autre chose que le Levothyrox NF.
- ⇒ **Un nombre significatif de patients semblent s'être fournis à l'étranger pour retrouver l'équivalent du Levothyrox AF.** Un sondage-test réalisé par VST sur seulement 3 pharmacies allemandes a montré que sur le dernier trimestre 2017, entre 15.000 et 20.000 boîtes d'Euthyrox (100 comprimés / 3 mois de traitement) ont été délivrées à des patients français. Ces achats ne donnant pas lieu à demande de remboursement, les autorités déclarent ne pas avoir de visibilité sur ce phénomène.

Les autorités (ANSM et DGS) nous ont confirmé lors de ce Comité de Suivi qu'en effet, **les alternatives devenaient disponibles de manière progressive et hétérogène selon les périodes et les territoires en France.** Les autorités disent ne pas ignorer ces difficultés, et faire le maximum pour que la situation se normalise rapidement.



Le rapport de pharmacovigilance n°2, publié le 30/01/2018, prend également acte de ces difficultés, et de la nécessité d'une rapide diversification effective de l'offre thérapeutique (extrait page 38) :

La proportion de patients ayant switché vers une alternative est similaire entre les sous-groupes (autour de 20%). L'amélioration des symptômes chez 20% des patients, en particulier chez ceux ayant switché pour une autre spécialité, conforte l'importance de la mise à disposition d'alternatives thérapeutiques. Les données analysées ne permettent pas d'identifier une alternative plus adaptée qu'une autre. En revanche, certains patients soulignent dans leur déclaration la difficulté de continuité d'approvisionnement avec la même alternative, sachant qu'il est préférable de maintenir autant que possible ce traitement chronique par une même spécialité (Jonklaas et al 2014).

Concernant la diversification de l'offre thérapeutique, VST souhaite vivement :

- Qu'une **analyse** soit menée sur la base de données de la pharmacovigilance à date, permettant d'approximer le pourcentage de patients présentant des effets indésirables et n'ayant pas pu switcher sur une alternative (faute de disponibilité pérenne, faute de prescription ad hoc...).
- Que les **alternatives thérapeutiques** deviennent réellement **disponibles en officine**, de manière permanente et partout sur le territoire national.
- Que **d'autres alternatives** deviennent rapidement accessibles, notamment celles disposant des dosages intermédiaires. Nous prenons acte des démarches engagées pour les capsules molles, qui permettent d'espérer une AMM fin février 2018. L'attente des patients pour cette alternative faible en excipients est très forte.

2. Rapport de pharmacovigilance n°2, publié le 30/1/2018

- Plus de **17.000 signalements en 8 mois** (avril à novembre 2017). C'est d'une ampleur jamais rencontrée en matière sanitaire en France. VST signale en outre que ce chiffre sous-estime largement la réalité, car beaucoup de patients n'ont pas fait de signalement (notamment les patients âgés).
- Des chiffres sont apparus récemment dans les médias (voir article Vidal en annexe n°1). Ces chiffres restent à vérifier dans la mesure où les documents-sources n'ont toujours pas été fournis par l'ANMS : sous réserve donc, il semblerait qu'il y ait eu **46 signalements** d'effets indésirables avec le Levothyrox AF entre le 6/11/2009 et le 31/12/2010, soit sur **plus de 2 ans** – cela est sans commune mesure avec les chiffres actuels, et pourtant c'est sur cette base que l'ANSM aurait demandé une modification de formulation au laboratoire Merck. VST réitère son immense étonnement face à ce hiatus de traitement des événements. L'AFMT fait part également de ses interrogations.
- Plus de **85% des patients** ayant signalé des EI prennent un **dosage quotidien > 75µg**. Soit une substitution thyroïdienne complète ou quasi-complète, donc des personnes qui ne peuvent pas se passer de leur traitement.
- Le **pic de survenue des effets indésirables est juin-juillet 2017, soit bien avant la médiatisation** (et très rapidement après la mise sur le marché du Levothyrox NF).



- Symétriquement, le switch du levothyrox NF vers une des alternatives règle les effets indésirables de manière très rapide. **65%** des patients qui ont pu switcher et cesser le Levothyrox NF déclarent que les effets indésirables sont résolus, contre seulement **10%** en moyenne des patients ayant été contraints de rester sous Levothyrox NF (avec ou sans modification du dosage). Malheureusement, au 30/11/20017, seuls **20%** des patients présentant des E.I. ont pu switcher, ce qui représente une perte de chance de rétablissement pour les **80% restants**. Ce fait est particulièrement important, et est totalement passé sous silence dans les conclusions présentées par les autorités. Devant ce constat sans appel, les associations de patients ont demandé que **les médecins soient incités par les autorités sanitaires à opérer un switch pour tout patient présentant des effets indésirables**, car c'est la manière la plus sûre de permettre un retour à la normale pour le patient (et rapide, qui plus est). Extrait page 32 :

Concernant l'évolution des symptômes, 20% des patients rapportent une amélioration de leurs symptômes quel que soit le sous-groupe. Cette amélioration était rapportée pour 7% des patients sans modification de traitement, 14% des patients ayant modifié les posologies de LEVOTHYROX® NF et **65% des patients ayant switché vers une autre spécialité** (proportions identiques quel que soit le sous-groupe).

- **Dans la très grande majorité des cas, il n'a pas été noté de déséquilibre thyroïdien** : la valeur du marqueur sanguin de référence (TSH) est dans les normes pour **67%** des cas ayant fourni leur bilan sanguin (contre 23% d'hypothyroïdie et 10% d'hyperthyroïdie. Cela va à l'inverse des communications des autorités sanitaires et du laboratoire Merck depuis septembre 2017. Voir notamment le communiqué de presse de l'ANSM du 11/10/2017, qui indique :

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

- Les EI signalés sont les mêmes que les patients soient en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou en TSH normale, avec souvent un mélange des 2 symptomatologies **Le rapport ne peut expliquer comment des personnes peuvent ressentir des effets d'hypo- et d'hyperthyroïdie mélangés alors que leurs hormones thyroïdiennes sont équilibrées** (extrait page 39). Il ne peut pas non plus expliquer pourquoi les effets indésirables sont les mêmes quel que soit le résultat du bilan thyroïdien (hypo, hyper ou euthyroïdie).

A partir des observations documentées, elle confirme la survenue possible de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Ces effets étaient attendus mais sans doute insuffisamment connus des professionnels de santé et des patients. Elle confirme également la présence de signes cliniques identiques chez les patients, qu'ils soient en hypo-ou hyperthyroïdie confirmée par des valeurs de TSH ou avec des TSH dans les normes attendues (représentant les 2/3 des patients), **sans qu'aucun facteur explicatif ne puisse être avancé.**

- Des **effets indésirables non mentionnés sur la notice** sont rapportés (vertiges, problèmes dermatologiques, **idées suicidaires et tentatives de suicide**). Ces effets indésirables sont particulièrement inquiétants, et méritent des investigations plus poussées.



- ⇒ Au vu de ces éléments, les associations de patients ont demandé lors du Comité de Suivi aux autorités de **reconnaître le problème sanitaire**, et de cesser les communications niant le réel problème de santé publique et imputant cette crise à un « effet nocebo » et à des « modifications transitoires de l'équilibre thyroïdien ». Lors de cette discussion, les autorités (DGS et ANSM) ainsi que la SFE ont précisé qu'il **n'a jamais été question d'effet nocebo**, et que **le problème sanitaire est bien réel** et que **pour la grande majorité des patients il ne peut plus en effet être imputé à un problème temporaire de déséquilibre thyroïdien**. Les associations de patients demandent à ce que cela soit dit officiellement beaucoup plus clairement pour clarifier le message auprès des professionnels de santé et apaiser les tensions avec les patients, et lecture est faite du communiqué de presse de l'ANSM sur ce rapport de pharmacovigilance n°2 (30/1/2018), communiqué qui relativise (à nouveau) grandement la situation :

La poursuite de l'enquête réalisée sur la période du 15 septembre au 30 novembre 2017 sur la base des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) confirme que les effets indésirables rapportés avec le Levothyrox nouvelle formule sont similaires à ceux du Levothyrox ancienne formule. En effet, l'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux en termes de nature et de gravité des cas.

Globalement, sur l'ensemble de ces deux périodes étudiées dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance, le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec le Levothyrox est estimé à 0,75% des patients traités (2,3 millions de patients).

- ⇒ Au vu de ces éléments, les associations de patients ont demandé aux autorités de préconiser officiellement aux professionnels de santé de switcher tous les patients présentant des E.I. vers d'autres médicaments à base de lévothyroxine, car le rapport de pharmacovigilance montre que c'est actuellement la seule manière de leur donner de très fortes chances de guérison (ce qui n'est pas le cas avec le maintien sous Levothyrox NF, avec ou sans adaptation du dosage, comme le montre clairement le rapport). Ne pas intégrer cette recommandation dans les communications des autorités reviendrait à provoquer **une perte de chance très importante de rétablissement pour les patients** (actuellement, cette perte de chance concerne 80% des patients ayant signalé des EI dans le cadre de ce 2^{ème} rapport de pharmacovigilance, par absence de switch).
- VST note une évolution regrettable dans les conclusions du rapport de pharmacovigilance n°2 par rapport au n°1 : **les associations de patients ont disparu de la recommandation sur la composition du groupe de travail destiné à discuter de ces résultats.**

Extrait du rapport n°1 (page 38) :

Propositions

Une discussion intégrant l'ensemble des parties prenantes (professionnels de santé et patients) au sein d'un groupe ad hoc est indispensable, sur la base des données disponibles, pour explorer les hypothèses qui pourraient expliquer la présence de symptômes évocateurs de dysthyroïdie chez les patients présentant des TSH dans les normes biologiques attendues.

Extrait du rapport n°2 (page 39) :

Propositions

Une discussion des données de cette enquête, particulièrement les cas graves, devra être menée au sein d'un **groupe de travail intégrant les sociétés savantes.**



- VST signale que ce rapport est étonnamment intitulé « **rapport final** » sur la page de garde. Les autorités précisent que c'est une erreur, et que ce rapport n'est en effet pas « final » et sera suivi d'autres rapports de mise à jour des données.
- VST réitère sa demande d'une **analyse scientifique indépendante** pour comprendre ce qui se passe. VST rejoint sur ce point le vice-président de l'ANSM, Monsieur le Dr. Claude Pigement (cf. annexe 2).
- VST signale, là encore à la suite du Dr Pigement, que le **rapport de pharmacovigilance de 2012** n'a toujours pas été communiqué et doit l'être pour assurer la transparence.

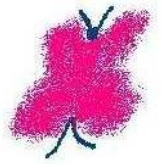
En résumé concernant les résultats à date de la pharmacovigilance, VST souhaite vivement :

- Que les autorités informent par voie de presse, au vu de ces nouveaux éléments, que les effets indésirables ne sont pas expliqués à ce jour, et ne sont **PAS liés à un déséquilibre thyroïdien transitoire comme cela a été annoncé précédemment**, notamment dans le communiqué de presse de l'ANSM du 11/10/2017 (et répété à de multiples reprises ensuite). Que les signalements sont massifs, et que l'on est bien en présence d'une **crise sanitaire**. **Que l'effet nocebo n'est pas en jeu.**
- **Que les autorités incitent officiellement les médecins à opérer un switch pour tout patient présentant des effets indésirables sous Levothyrox NF.**
- Que le groupe de travail recommandé dans les conclusions des deux rapports de pharmacovigilance soit constitué, et qu'il **intègre les associations de patients.**
- Que d'autres rapports de pharmacovigilance soient émis dans le courant de l'année 2018, car les signalements continuent. Calendrier à préciser.
- Qu'une **analyse scientifique indépendante** soit menée, intégrant toutes les parties prenantes dont les associations de patients.
- Que les autorités françaises communiquent avec leurs homologues au **niveau européen**, afin de s'assurer que **le déploiement du Levothyrox NF dans les autres pays de l'Europe soit différé en attente d'une évaluation scientifique qui reste à mener** suite à ce qui s'est passé et se passe encore en France.

3. Recommandations HAS de 2007 et saisine pour actualisation

VST salue la proposition de la DGS de saisir la HAS pour actualiser les recommandations de 2007 (qui traitent uniquement du **diagnostic et de la prise en charge des hypothyroïdies frustes**), et pour y ajouter des recommandations pour d'autres formes d'hypothyroïdie :

- hypothyroïdie franche
- thyroïdectomie après hyperthyroïdie
- hypothyroïdie après thyroïdectomie



4. Projet d'étude comparative Levothyrox AF/NF en double aveugle de la SFE

Proposition présentée pour la première fois lors du comité de suivi N° 2 le 26 novembre 2017. Il s'agit d'une étude de conversion (switch) contrôlée, randomisée en double aveugle, qui engloberait environ 560 patients volontaires, repartis en 4 groupes, sur une période de 2 fois 2 mois (switch AF/NF, switch NF/AF, ainsi que 2 groupes qui ne switchent pas). On analyserait la qualité de vie, les préférences du patient, l'état de santé global, des variables biologiques, les effets indésirables et leur gravité, les signes de déséquilibre thyroïdien.

Les associations de patients participeront au design de l'étude (VST a participé à une première réunion de travail avec le Pr Rodien le 26 janvier 2018).

5. Contrôles de qualité des spécialités à base de lévothyroxine par l'ANSM

L'ANSM a fait effectuer des contrôles en laboratoire sur le Levothyrox NF, l'Euthyrox, le L-Thyroxin Henning, la Lévothyroxine en gouttes Serb, le Thyrofix, et également sur deux médicaments courants, la Metformine et le Bisoprolol.

ICP/MS : spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif. Recherche d'impuretés, de métaux (détection à concentration très faible, moins d'une partie par milliard, soit 1^{-15}). 32 métaux ont été testés. On a trouvé des impuretés élémentaires à l'état de traces (loin en-dessous des limites autorisées), autant dans les spécialités à base de lévothyroxine que dans les 2 autres médicaments à utilisation chronique.

Résultats détaillés en ligne :

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dff9015db9b4df8bf5bce78352fe111e.pdf

Suite à la question de VST s'il pouvait y avoir du BHT (hydroxy-toluène butylé) dans la nouvelle formule (mentionné dans la revendication 12 du brevet), l'ANSM a répondu par la négative : le BHT avait été envisagé comme antioxydant, mais finalement cette option n'a pas été retenue, car aucune valeur ajoutée. C'est l'acide citrique qui a été choisi comme antioxydant. L'AMM atteste formellement que cette option n'a pas été retenue pour la mise sur le marché.

Pièces jointes :

P.J. 1 :

Vidal.fr, J.P. Rivière, 1.2.2018 : Nouvelle formule de LEVOTHYROX : nombre "totalement inattendu" de signalements d'effets indésirables

P.J. 2 :

Le Parisien, interview de Claude Pigemont, 30.1.2018 : « Il faut une étude scientifique précise de ce qui s'est passé »