ASSEMBLÉE NATIONALE

15ème législature

Difficultés rencontrées par les personnes souffrant de pathologies thyroïdienne

Question écrite n° 8022

Texte de la question

M. Paul Molac appelle l'attention de Mme la ministre des solidarités et de la santé sur les difficultés que rencontrent les personnes souffrant de pathologies thyroïdienne pour se soigner depuis l'arrivée de la nouvelle formule du médicament « Levothyrox » commercialisée par le laboratoire Merck. En effet, à la suite d'un changement de formule, en mars 2017, réalisé à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament afin de « garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active », des milliers de patients se plaignent d'effets indésirables et se mobilisent pour obtenir un retour à l'ancienne formule. En octobre 2017, dans l'optique de laisser le temps aux patients incommodés de s'adapter à la nouvelle formule, les autorités sanitaires ont autorisé l'ancienne formule du « Levothyrox », appelée « Euthyrox », à faire son retour en pharmacie. Toutefois, il s'avère que la majorité des officines font depuis face à d'importants problèmes d'approvisionnement. Par conséquent, des milliers de malades ne peuvent obtenir cette ancienne formule et vont jusqu'à se la procurer à l'étranger. Or aujourd'hui, deux points de vue s'opposent : celui des autorités déterminées à adopter définitivement la nouvelle formule, et celui des patients bien décidés à préserver l'ancienne. C'est pourquoi il souhaite savoir quelles mesures le Gouvernement compte-t-il engager pour régler ce problème. En outre, il lui demande si, une fois le brevet de l'ancienne formule, mis au point par Merck, tombé dans le domaine public en 2019, il sera possible pour un autre laboratoire de fabriquer et de commercialiser le médicament en France. Il s'agirait pour les victimes d'effets secondaires, qui ne tolèrent pas la nouvelle formule, de pouvoir continuer à obtenir l'ancienne.

Texte de la réponse

Les médicaments à base de lévothyroxine sodique sont indiqués pour traiter les hypothyroïdies (insuffisance de sécrétion de la glande thyroïde ou absence de celle-ci) ou les situations où il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (Thyroid Stimulating Hormone). Un arrêt de traitement peut engager le pronostic vital, notamment pour les patients ayant subi une ablation de la thyroïde (thyroïdectomie). La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse dite à marge thérapeutique étroite, ce qui signifie que toute variation ou modification de la concentration de substance active dans l'organisme, même faible, peut conduire à certains effets indésirables. L'ajustement posologique est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, dans la mesure où l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose. En 2010, du fait des notifications de cas de perturbation de l'équilibre thyroïdien des patients lors de la substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte. Elle a conclu en 2012 que des différences de spécifications de teneur entre les spécialités génériques et LEVOTHYROX (spécialité de référence) pourraient expliquer la survenue de cas de déséquilibres thyroïdiens, ce raisonnement étant également applicable aux éventuelles variations de teneur en substance active pour une seule et même spécialité. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a donc demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché (AMM) des spécialités concernées de resserrer leurs spécifications, afin de pallier aux risques d'effets indésirables et de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le

long de la durée de conservation du produit et d'un lot de fabrication à un autre. MERCK SANTE a déposé une demande de modification de formule visant au remplacement du lactose par le mannitol (dépourvu d'effets notoires) et à l'ajout d'acide citrique, la substance active demeurant identique. En revanche, RATIOPHARM a demandé l'abrogation de ses AMM et BIOGARAN a arrêté, à partir d'octobre 2016, de commercialiser ses spécialités. Après autorisation par l'ANSM, la nouvelle formule de LEVOTHYROX a été mise sur le marché à partir de mars 2017, sachant qu'elle ne change ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. Les professionnels de santé et les patients ont été informés en amont de la commercialisation de la nouvelle formule de LEVOTHYROX, des informations récurrentes ayant été envoyées aux professionnels de santé entre février et avril 2017. A la suite de la mise à disposition de la nouvelle formule et plus particulièrement à compter de la mi-août, un afflux des déclarations de pharmacovigilance a néanmoins été constaté. Aussi, afin d'augmenter les capacités d'expertise et de traitement dans un délai contraint, des crédits complémentaires ont été alloués aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), sachant que les patients et les professionnels de santé ont la possibilité, pour déclarer un effet indésirable, soit de télécharger un formulaire dédié notamment disponible sur le site internet de l'ANSM, soit de se connecter sur le site signalement-sante.gouv.fr, lequel comporte un focus spécifique sur les médicaments à base de lévothyroxine. Par ailleurs, par précaution et en tenant compte du domaine thérapeutique concerné, et bien que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule soit démontrée (il existe entre les deux formules une équivalence de la vitesse et de l'intensité de l'absorption de la substance active dans l'organisme), l'ANSM a recommandé, pour certains patients, de réaliser un dosage de TSH quelques semaines après le début de la prise de la nouvelle formule. Dans ce contexte, sans minimiser ni nier les symptômes ressentis par certains patients avec la nouvelle formule de LEVOTHYROX, laquelle convient à la majorité des patients, l'agence les a, en premier lieu, invités à consulter leur médecin traitant ou leur endocrinologue afin que puisse être déterminé le dosage le plus précis qui leur convient, de la nouvelle formule du médicament. Le seul danger est que les patients arrêtent de prendre leur traitement, il leur faut donc se rapprocher de leur médecin pour toute adaptation. En outre, l'ANSM a vérifié la conformité de la nouvelle formule et n'a relevé aucune impureté. Ont en ce sens été mis en ligne sur son site les études de bioéquivalence qui ont été fournies par MERCK SANTE à l'occasion du changement de formule, les rapports de l'ANSM sur ces études, les analyses confirmant la qualité de la nouvelle formulation, ou encore les données disponibles sur les nouveaux excipients. Une enquête de pharmacovigilance a également été initiée, dès la commercialisation de la nouvelle formule, afin d'analyser les signalements d'effets indésirables rapportés. Les premiers résultats de cette enquête, portant sur la période allant de fin mars au 15 septembre 2017, ont été présentés lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), instance siégeant auprès de l'agence, le 10 octobre 2017. Les cas rapportés par les patients comme ayant des conséquences sur la vie familiale, professionnelle ou sociale, et les cas les plus documentés, soit 5.062 cas, ont pu être enregistrés prioritairement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du médicament. L'enquête a confirmé la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour certains patients lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule ; en effet, tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage, ce qui peut prendre un certain délai. Elle a conclu que le profil clinique des effets indésirables rapportés avec la nouvelle formule était semblable à celui des effets indésirables rapportés avec l'ancienne formule. Cette enquête de pharmacovigilance s'est poursuivie sur la période du 15 septembre au 30 novembre 2017 et ses résultats ont été présentés au CTPV du 30 janvier 2018, en présence des associations de patients et des professionnels de santé. Précisément, sur cette période, 12.248 nouveaux cas enregistrés dans la BNPV ont été analysés. Ces cas ont été très majoritairement déclarés par les patients (90%) et globalement, sur l'ensemble des deux périodes, le pourcentage de patients signalant des effets indésirables est estimé à 0,75% des patients traités avec LEVOTHYROX. De nouveau, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue et asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopécie. Ces effets, déjà rapportés avec l'ancienne formule, l'ont cependant été à une fréquence inédite et inattendue. Sur les 12.248 cas, une attention particulière a été portée sur 339 cas d'effets indésirables sélectionnés selon des critères de gravité (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, anomalies congénitales et hospitalisations). Depuis le début de l'enquête, 19 cas de décès ont ainsi été rapportés et analysés, mais aucun lien n'a été établi avec la nouvelle formule. Un cas de suicide rapporté a par ailleurs conduit à une analyse approfondie de 79 cas de troubles à type d'idées suicidaires. Toutefois, les données ne

sont pas suffisamment complètes pour permettre d'établir un lien entre les effets indésirables de troubles psychiatriques et la nouvelle formule. Parmi les cas déclarés, 4030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien ont été identifiés dont 1745 cas suffisamment documentés et permettant une analyse détaillée qui confirme la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens lors du passage d'une formule à l'autre. L'analyse montre que 2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont dans les normes attendues. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues. L'analyse de l'ensemble des cas ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec la nouvelle formule ni de facteurs explicatifs. Aussi, les données de pharmacovigilance continueront à être analysées au regard d'investigations complémentaires. En effet, une enquête de pharmacovigilance sur les effets indésirables des autres médicaments à base de lévothyroxine disponibles depuis octobre 2017 est en cours et les résultats devraient être présentés au CTPV de juillet 2018. En complément, l'ANSM a initié une étude de pharmaco-épidémiologie sur l'ensemble des patients traités. Le premier volet de cette étude, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients qui sont passés de l'ancienne à la nouvelle formule de LEVOTHYROX entre mars et juin 2017, a été présenté lors du 4ème comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine qui s'est tenu au ministère des solidarités et de la santé le 2 mai dernier, en présence notamment de représentants des associations de patients et des professionnels de santé. Ce premier volet a mis en évidence les points suivants : la population traitée par LEVOTHYROX est composée à 85% de femmes avec une moyenne d'âge de 64 ans ; le passage à la nouvelle formule s'est fait majoritairement au mois de mai 2017 et il n'a pas été associé à une modification notable de la dose moyenne ; concernant les dosages de TSH après 4 mois, une augmentation de leur fréquence a été observée chez les patients passés à la nouvelle formule en mai-juin 2017. Le deuxième volet de cette étude est attendu à la fin du 1er semestre 2018 ; il a pour objectif d'estimer les éventuels risques associés au passage à la nouvelle formule. S'agissant enfin de l'offre thérapeutique, outre LEVOTHYROX « nouvelle formule », sont disponibles à ce jour les médicaments à base de lévothyroxine suivants disposant d'une AMM en France : la spécialité L-Thyroxine Serb, solution buvable en gouttes du laboratoire Serb ; la spécialité générique THYROFIX, comprimé (4 dosages) du laboratoire UNI-PHARMA ; la spécialité TCAPS sous forme de capsule molle (12 dosages) des Laboratoires GENEVRIER. Le médicament L-Thyroxin Henning comprimé du laboratoire SANOFI, qui est mis à disposition depuis mi-octobre 2017 par le biais d'importations, s'est vu délivrer le 25 janvier 2018 des AMM en France pour différents dosages ; il sera commercialisé sous couvert des AMM une fois admis au remboursement. Des stocks de produit strictement identique à l'ancienne formulation de LEVOTHYROX ont également été mis à disposition dès octobre 2017 par le biais d'importations. La prescription du médicament Euthyrox est destinée en dernier recours aux patients qui rencontrent des effets indésirables durables. A la demande des pouvoirs publics, MERCK SANTE va poursuivre les importations en 2018. Néanmoins, une procédure est en cours au niveau européen pour autoriser la « nouvelle formule » dans les autres Etats membres où un produit identique à l' « ancienne formule » est encore disponible sous d'autres noms. Si cette procédure aboutit, il n'y aura plus, d'ici fin 2018, dans l'ensemble de l'Union, des spécialités à base de lévothyroxine « ancienne formule », ayant MERCK SANTE pour titulaire d'AMM. Une fois que les importations prendront fin, les patients à ce jour sous Euthyrox pourront se voir prescrire par leur médecin traitant, parmi les alternatives thérapeutiques pérennes disposant d'une AMM pleine et entière en France, la spécialité la plus adaptée à leur situation clinique. Dans ce contexte, où des mesures sont effectivement mises en œuvre afin d'offrir de réelles alternatives thérapeutiques de prescription, l'agence, en liaison avec le Conseil national de l'ordre des pharmaciens, assure un suivi des ventes, permettant la plus grande réactivité pour l'approvisionnement du marché. Fin 2017, au vu des données de l'Assurance Maladie, il a été estimé à environ 500.000 le nombre de patients traités par l'une des alternatives précitées.

Données clés

Auteur : M. Paul Molac
Circonscription : Morbihan (4e circonscription) - La République en Marche
Type de question : Question écrite
Numéro de la question : 8022
Rubrique : Pharmacie et médicaments

Version web : https://www.assemblee-nationale.fr/dyn/15/questions/QANR5L15QE8022

Ministère interrogé : Solidarités et santé
Ministère attributaire : Solidarités et santé

Date(s) clée(s)

Question publiée au JO le : 1er mai 2018, page 3674
Réponse publiée au JO le : 19 juin 2018, page 5382