



## 15ème législature

<b>Question N° :</b> <b>1661</b>	<b>De Mme Marietta Karamanli ( Nouvelle Gauche - Sarthe )</b>	<b>Question écrite</b>
<b>Ministère interrogé &gt; Solidarités et santé</b>		<b>Ministère attributaire &gt; Solidarités et santé</b>
<b>Rubrique &gt; pharmacie et médicaments</b>	<b>Tête d'analyse &gt; Modification composition Levothyrox et interrogations</b>	<b>Analyse &gt; Modification composition Levothyrox et interrogations.</b>
Question publiée au JO le : <b>03/10/2017</b> Réponse publiée au JO le : <b>10/10/2017</b> page : <b>4857</b>		

### Texte de la question

Mme Marietta Karamanli attire l'attention de Mme la ministre des solidarités et de la santé sur la situation sanitaire créée par la modification de la composition des excipients du médicament dit « Levothyrox ». Près de trois millions de patients prennent cette spécialité pharmaceutique. De nombreux patients ont connu une modification de leur état de santé suite à ce changement de composition hors le principe actif (fait à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament avec comme finalité une meilleure stabilité dans le temps du médicament et de son efficacité). Ce qui devait être un bénéfice pour les patients s'est révélé une source d'effets secondaires indésirables chez bon nombre de patients et d'inquiétudes chez les personnes non atteintes par ceux-ci. La décision a été prise de remettre sur le marché le médicament sous sa forme non modifiée après qu'ait été évoquée la possibilité de la prise du médicament telle qu'existant dans d'autres États européens. Plusieurs interrogations se font jour : y-a-t-il plus de patients en France atteints par les pathologies nécessitant la prise à vie de ce médicament que dans les autres États européens ? Les actes et les traitements sont-ils différents d'un État à l'autre ? Quelle coordination existe entre agences nationales chargées de la sécurité du médicament pour faire évoluer la formule d'un médicament *a priori* nécessaire à tous les patients de tous les États ? Quelles mesures de régulation et d'harmonisation sont envisagées pour faire bénéficier tous les patients de tous les progrès diagnostiques et thérapeutiques en faveur d'une prise en charge optimale et harmonisée en France et au sein de l'Union européenne ? Elle souhaiterait connaître sa position sur ces différentes questions.

### 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). A la suite d'une enquête de pharmacovigilance et afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du produit, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a demandé à MERCK SANTE la modification de la formule du Levothyrox, comprimé sécable. Précisément, cette modification dans la composition a porté sur les seuls excipients (ajout de mannitol et d'acide citrique), la substance active demeurant identique. La nouvelle formule a été mise sur le marché en mars 2017. Ces modifications ne changent en revanche ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. Néanmoins, par précaution et en tenant compte du domaine thérapeutique concerné, et bien que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule ait été démontrée, 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. En effet, la lévothyroxine étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose. Depuis la mise à disposition de la nouvelle formule, laquelle convient à la très grande majorité des patients, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de Rennes et de Lille ont toutefois recensé, sur les 3 millions de patients traités, 9000 cas déclarés d'effets indésirables, dont aucun effet grave. Sans minimiser ni nier les symptômes ressentis par certains patients, ceux-ci sont en premier lieu invités à consulter leur médecin traitant ou leur endocrinologue afin que puisse être déterminé le dosage le plus précis et qui leur convient, de la nouvelle formule du médicament. Le seul danger pour ces patients est en effet qu'ils arrêtent de prendre leur traitement. Les patients ne doivent en aucun cas changer leur traitement eux-mêmes, devant absolument se rapprocher de leur médecin pour toute adaptation. Dans ce contexte néanmoins, l'ANSM a vérifié la conformité de la nouvelle formule et n'a relevé aucune impureté. A cet égard, sont disponibles sur le site internet de l'agence (<http://www.anism.sante.fr/>), 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 supplémentaire est par ailleurs en cours et ses résultats sont attendus en octobre. L'ANSM sera parfaitement transparente sur toutes ces mesures de suivi ; elle communiquera et invitera les associations de patients pour leur présenter les résultats. En outre, d'une part, des stocks européens équivalents à l'ancienne formulation (Euthyrox, comprimé sécable) seront à titre exceptionnel mis à disposition à partir du 2 octobre 2017, à hauteur de 90 000 traitements sous forme de conditionnement trimestriel. Ce médicament sera accompagné d'une notice traduite en français remise par le pharmacien. Il devra être prescrit exclusivement en dernier recours aux patients, en nombre limité, qui rencontrent des effets indésirables durables avec les autres médicaments. A terme, cette ancienne formulation ne sera cependant plus disponible et cette solution est donc temporaire. D'autre part, afin de proposer un choix de traitement aux patients souffrant de troubles de la thyroïde et d'apporter des solutions à certains patients qui continuent à rencontrer des effets indésirables avec le Levothyrox nouvelle formule, le médicament L-Thyroxin Henning comprimé, commercialisé en Allemagne par SANOFI, sera disponible dès mi-octobre. Et, en accord avec l'ANSM, le laboratoire Serb a augmenté la production du médicament L-Thyroxine Serb, solution buvable en gouttes. Cependant, cette production restant limitée, son utilisation doit être réservée prioritairement aux enfants de moins de 8 ans, aux personnes qui présentent des troubles de la déglutition et aux patients ayant déjà eu une prescription de cette spécialité avant le 31 août 2017. Afin d'étendre encore l'offre thérapeutique, d'autres médicaments pourraient être commercialisés en France, ultérieurement. Les informations sur ce sujet seront régulièrement mises à jour sur le site internet de l'agence. Enfin, deux rencontres ont été organisées, les 6 et 8 septembre 2017, par la ministre des solidarités et de la santé, avec l'association « Vivre sans thyroïde » et l'association « France Asso Santé » puis avec l'association française des malades de la thyroïde, pour les informer des mesures prises pour accompagner les patients touchés par des effets indésirables, pour permettre l'arrivée de médicaments alternatifs sur le marché français, et enfin pour mieux informer à l'avenir les patients et les professionnels de santé sur les médicaments.