

RAPPORT du 10/10/2017

Enquête officielle

**LEVOTHYROX®
levothyroxine
Laboratoire Merck**

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 10/10/2017

Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point	1^{er} mars 2017
CRPV rapporteur	RENNES
Nom de l'expert rapporteur	
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)	
CRPV Relecteur	LILLE
Nom de l'expert relecteur	
Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)	Merck
Date(s) de la dernière présentation en CTPV	Sans objet

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	6
1- Généralités sur LEVOTHYROX® (levothyroxine).....	7
1.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie.....	7
1.1.1 Caractéristiques de la molécule.....	7
1.1.2 Interprétation des valeurs de TSH.....	7
1.1.3 Facteurs influençant l'efficacité de la Lévothyroxine et la valeur de la TSH.....	7
1.2 Population cible, Indication(s) et posologie	7
1.3 Avis de la HAS.....	8
2- Historique / Contexte / Objectifs.....	8
2.1 Historique	8
2.2 Contexte	8
2.3 Objectifs de l'enquête.....	9
3- Méthodes	9
3.1 Données du laboratoire :	9
3.2 Données de la BNPV	10
3.3 Méthodologie d'analyse des cas	10
3.4 Autres données	11
3.4.1 Etudes de bioéquivalence	11
3.4.2 Qualité pharmaceutique.....	12
4- Résultats	12
4.1 Chiffres de vente-Données d'exposition	12
4.2 Données de pharmacovigilance	13
4.2.1 Cas notifiés au laboratoire.....	13
4.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance	17
4.3 Données de la littérature.....	34
5- Discussion des résultats.....	37
6- Conclusions et propositions du CRPV	38
Références	39

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et produits de santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

EI : Effet Indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

HLT : High Level Term

LEVOTHYROX® AF : LEVOTHYROX® Ancienne Formule

LEVOTHYROX® NF : LEVOTHYROX® Nouvelle Formule

LT4 : Lévothyroxine

MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PT : Preferred Term

PSUR : Periodic Safety Update Report

SMR : Service Médical Rendu

SMQ : Standardised MedDRA Query

SOC : System Organ Class ou classe organe

TSH : Thyroid Stimulating Hormone ou Thyrotropine

Signification des Classes-organes (SOC)

Blood Affections hématologiques et du système lymphatique

Card Affections cardiaques

Ear Affections de l'oreille et du labyrinthe

Endo Affections endocriniennes

Eye Affections oculaires

Gastr Affections gastro-intestinales

Genrl Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Immun Affections du système immunitaire

Infec Infections et infestations

Inj&P	Lésions, intoxications et complications d'interventions
Inv	Investigations
Metab	Troubles du métabolisme et de la nutrition
Musc	Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
Nerv	Affections du système nerveux
Preg	Affections gravidiques, puerpérales et périnatales
Prod	Problèmes de produit
Psych	Affections psychiatriques
Renal	Affections du rein et des voies urinaires
Repro	Affections des organes de reproduction et du sein
Resp	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Skin	Affections de la peau et du tissu sous-cutané
SocCi	Caractéristiques socio-environnementales
Surg	Actes médicaux et chirurgicaux
Vasc	Affections vasculaires

RESUME

Introduction

LEVOTHYROX® est une spécialité contenant de la lévothyroxine sodique autorisée depuis plus de 30 ans en France (seule spécialité sous forme comprimé). Ses indications sont l'hypothyroïdie et les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Aujourd'hui, on estime à environ 2,6 millions le nombre de personnes traitées par LEVOTHYROX® en France. Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. En mars 2017, la nouvelle formule (NF) du LEVOTHYROX®, dont le lactose a été remplacé par du mannitol et de l'acide citrique, a été mise à disposition en France. Une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en mars 2017 pour surveiller le profil de sécurité lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien. Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'Août 2017 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

Méthodes

Les données globales issues des bases de données du laboratoire Merck sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 et les données de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) sur la période du 27/03/2017 au 15/09/2017 ont été analysées. Des données concernant LEVOTHYROX® AF ont également été étudiées (données du rapport annuel de sécurité 2011-2016). Les données issues de la BNPV ont été analysées selon 2 approches : i) une approche globale par l'analyse du nombre de cas et la description des effets indésirables (EI) par classe organe ; ii) une approche approfondie au cas par cas des observations évoquant une dysthyroïdie, permettant d'identifier les observations pour lesquelles la chronologie de prise de LEVOTHYROX® NF et des valeurs de TSH sont documentées (la TSH étant le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien).

Principaux résultats et discussion

Au total, 3890 cas ont été rapportés sous LEVOTHYROX®NF par le laboratoire et 5062 cas dans la BNPV (dont 1150 évocateurs d'une dysthyroïdie). Le nombre de signalement d'EI avec LEVOTHYROX® NF est inédit, avec un possible effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux. Sur la période de l'enquête, le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF représente 0,59% des patients exposés.

L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux entre LEVOTHYROX® AF et NF, en termes de nature et de gravité des cas. Les EI les plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue/ asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, myalgies/arthralgies, alopecie. Ces effets étaient déjà rapportés avec LEVOTHYROX®AF mais leur fréquence de notification est en revanche augmentée. L'analyse des cas graves (dont les décès) ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables pour LEVOTHYROX®NF.

L'analyse détaillée des cas de la BNPV de déséquilibres thyroïdiens avec une TSH documentée avant et après passage à LEVOTHYROX®NF (396 observations sur 1150) a permis l'identification d'authentiques cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH en dehors des normes attendues. Ces effets, affectant des patients vraisemblablement sensibles à de très faibles variations de doses (et sans que des facteurs puissent permettre la prédiction de ce risque individuel), étaient attendus, avaient fait l'objet d'une information par l'ANSM dès mars 2017 et avaient motivé l'ouverture de l'enquête.

L'analyse des cas documentés permettait également de mettre en évidence une symptomatologie aspécifique, associant des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, présente chez des patients chez lesquels la biologie est en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie, mais également chez des patients à TSH dans les normes attendues. La présence de signes cliniques chez les patients à TSH dans les normes attendues pose l'hypothèse d'EI expliqués par d'autres facteurs qu'une dysthyroïdie et mérite plus d'investigations.

Conclusions et propositions

Cette enquête confirme la possibilité de survenue de déséquilibre thyroïdien, effet qui peut être attendu quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Le profil clinique des EI rapportés avec LEVOTHYROX® NF est semblable à celui de LEVOTHYROX® AF. Cependant, la fréquence de signalement inattendue et surtout 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, doivent être discutées au sein d'un groupe multidisciplinaire ad hoc.

Introduction

	LEVOTHYROX ancienne formule	LEVOTHYROX nouvelle formule
Nom commercial	LEVOTHYROX®	LEVOTHYROX®
DCI	Levothyroxine sodique	Levothyroxine sodique
Excipients	<i>Lactose monohydraté, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium</i>	<i>Mannitol, amidon de maïs, gélatine, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, acide citrique anhydre</i>
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables	Comprimés de 25 µg à 200 µg sécables
Classe pharmacologique	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)	Médicaments de la thyroïde (code ATC : H03AA01)
Indication(s)	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.	Hypothyroïdies. Circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste II Remboursé à 65 %.	Liste II Remboursé à 65 %
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et co-rapporteur si procédure européenne)	Nationale	Nationale
Titulaire d'AMM / Exploitant	Merck Santé	Merck Santé
Date d'obtention de l'AMM	02/06/1980 (50 µg) 08/02/1982 (100 µg) 26/01/1988 (25, 75, 150 µg) 09/02/1999 (125, 175, 200 µg)	27/09/2016
Date de commercialisation en France	02/05/2000 pour les AMM les plus récentes	A partir du 27 mars 2017
Pays commercialisant la (les) spécialité(s)	Pays de l'union européenne	France

1- Généralités sur LEVOTHYROX® (levothyroxine)

1.1 Pharmacocinétique et pharmacodynamie

1.1.1 Caractéristiques de la molécule

La majorité des hormones produites par la thyroïde est la thyroxine (T4) convertie en triiodothyronine (T3) qui est la forme biologiquement active. Auparavant extraite de thyroïdes d'animaux, la lévothyroxine (LT4) est obtenue par synthèse. L'hormonothérapie substitutive se fait par palier de doses, souvent de 25 µg, mais pouvant s'ajuster par des paliers de 12,5 µg chez des patients sensibles à de faibles variations de doses. La posologie quotidienne moyenne définie par l'OMS est de 150 µg en une dose journalière. La demi-vie plasmatique de la LT4 est de 7 jours. Ainsi, **l'état d'équilibre de la LT4 substitutive est atteint quatre à six semaines après un ajustement de dose**. La posologie est à adapter en fonction des résultats du dosage de la TSH (Thyroid Stimulating Hormon ou Thyrotropine). En effet, **la concentration sérique de TSH est le marqueur le plus sensible d'une dysfonction thyroïdienne**. Une faible variation des doses de la LT4 peut faire varier significativement la TSH (relation log-linéaire), ce qui classe la LT4 dans les molécules à marge thérapeutique étroite (ou dite à « dose critique »). Une fois l'équilibre atteint, un dosage de TSH tous les six mois, voire tous les ans, est suffisant pour surveiller le traitement (Jonklaas et al 2014).

1.1.2 Interprétation des valeurs de TSH

Le dosage de TSH est essentiel au diagnostic et au suivi des désordres thyroïdiens. La TSH est sécrétée par l'hypophyse de façon continue mais avec des variations nyctémérales (pic à l'endormissement). L'heure de prélèvement entre 8h et 18h permet d'éviter ces variations. Les dosages utilisent des méthodes immunologiques dites de 3^{ème} génération, extrêmement fiables, avec une sensibilité fonctionnelle $\leq 0,02$ mUI/L. Cependant, les résultats de TSH peuvent dépendre de la trousse de dosage utilisée et les normes admises peuvent varier selon les études.

La cible consensuelle d'une hormonothérapie substitutive est une valeur de TSH comprise entre 0,4 et 4 mUI/L. La cible thérapeutique peut varier en fonction de la population, comme les sujets âgés et les femmes enceintes. Jonklaas et al conseillent une cible de TSH entre 4 et 6 mUI/L chez les sujets âgés de plus de 70 ans (Jonklaas 2014). Dans le cadre d'un traitement freinateur de la TSH (comme les cancers thyroïdiens différenciés), les valeurs cibles de la TSH peuvent être inférieures à 0,4 mUI/L (Jonklaas 2016).

1.1.3 Facteurs influençant l'efficacité de la Lévothyroxine et la valeur de la TSH

L'observance du traitement par LT4 est évidemment primordiale pour la bonne efficacité de ce traitement chronique avec prise régulière du traitement chaque jour à la même heure. Des situations cliniques et/ou pathologiques, comme la grossesse, le début d'un traitement hormonal substitutif chez la femme ménopausée ou une hospitalisation peuvent faire augmenter les valeurs de TSH. Des interactions médicamenteuses ou avec l'alimentation sont connues pour entraîner une augmentation de la TSH, comme par exemple les sels de fer et de calcium, les anti-acides, les anti-convulsivants inducteurs enzymatiques, les compléments en soja.

1.2 Population cible, Indication(s) et posologie

La lévothyroxine est indiquée dans les hypothyroïdies ou dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, où il est nécessaire de freiner la TSH. Les situations où la TSH doit être freinée sont les goîtres, les nodules et les cancers thyroïdiens différenciés.

En France, l'incidence annuelle de l'hypothyroïdie avérée est estimée à 4/1000 chez les femmes et inférieure à 1/1000 chez les hommes (SFE-HAS 2007). La revue Prescrire cite les chiffres de 0,1 à 2% des adultes qui présenteraient une hypothyroïdie avérée, précisant que cette pathologie est 5 à 8 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (Rev Prescrire 2015).

1.3 Avis de la HAS

Une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux a été soumise à la HAS pour les spécialités LEVOTHYROX® comprimé sécable, destinées à remplacer à terme les présentations disponibles jusqu'à mars 2017. La commission de la transparence de la HAS a souligné dans son avis du 22 mars 2017 que la nouvelle formule se caractérise notamment par la suppression d'un excipient à effet notoire, le lactose. La commission a considéré que le service médical rendu par ces nouvelles présentations de LEVOTHYROX® était important dans les indications de l'AMM, sans que ces présentations n'apportent une amélioration du service médical rendu (ASMR V). La Commission a rendu un avis favorable à un remboursement à 65% et a souhaité la mise à disposition de conditionnements en boîtes de 90 comprimés pour les dosages de 75 à 200 microgrammes de LEVOTHYROX®, plus adaptés à la chronicité du traitement.

2- Historique / Contexte / Objectifs

2.1 Historique

Lors de l'arrivée sur le marché en novembre 2009 de spécialités génériques de lévothyroxine sodique, il avait été observé un nombre significatif de notifications de perturbation de l'équilibre thyroïdien après une substitution du princeps LEVOTHYROX® par un générique. Il avait été aussi observé que des perturbations de l'équilibre thyroïdien pouvaient survenir lors de traitements bien conduits sous princeps. Comme recommandé en international, la bioéquivalence entre les spécialités génériques à base de lévothyroxine et la spécialité de référence avait été démontrée sur la base d'un intervalle d'équivalence resserré à 90,00 – 111,11 % pour l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques mesurées entre 0 et 48 heures après la prise. Suivant les recommandations de la FDA, l'ANSM avait estimé que les spécifications de ces spécialités à base de lévothyroxine devaient être resserrées et harmonisées entre princeps et génériques à 95-105% de la teneur théorique pendant toute la durée de commercialisation (normes précédentes : 90-110%), pour garantir une meilleure stabilité des spécialités, donc une meilleure thérapeutique pour les patients (ANSM 2012 ; Jonklaas et al 2014).

2.2 Contexte

Afin de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout le long de la durée de conservation du médicament, le laboratoire Merck a réalisé, à la demande de l'ANSM, une modification de la formule de LEVOTHYROX®. La substance active reste identique. Cette nouvelle formule a été mise à disposition dans les pharmacies à compter du 27 mars 2017. Aucun changement lié à la modification de formule n'est attendu pour les patients en termes d'efficacité ou de tolérance du médicament. Des études de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule ont été menées selon les recommandations internationales (Gottwald-Hostalek et al 2017). Toutefois, les hormones thyroïdiennes intervenant dans le fonctionnement de nombreux organes (température corporelle, cœur, système nerveux, tube digestif, appareil génital, peau, cheveux....) (Jonkaas et al 2014) et la lévothyroxine étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, il a été recommandé par l'ANSM, par mesure de précaution face à tout

changement, de réaliser, pour certains patients, un dosage de TSH dans les 6 à 8 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule.

Les patients chez lesquels une surveillance de la TSH est recommandée sont ceux traités pour un cancer de la thyroïde, ayant une maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou des troubles du rythme), les enfants, les personnes âgées ou personnes ayant un équilibre thérapeutique difficile à atteindre. Les femmes enceintes sous LEVOTHYROX® sont invitées, quant à elles, à contrôler leur TSH dans les 4 semaines après le début de la prise de la nouvelle formule (ANSM Questions/Réponses du 02/03/2017).

Par ailleurs, les couleurs des boîtes et des blisters ont été modifiées : l'attention des professionnels de santé et des patients avait été demandée par l'ANSM au travers d'une lettre aux prescripteurs lors de la phase de transition pour éviter les erreurs.

2.3 Objectifs de l'enquête

Pour accompagner la mise à disposition de LEVOTHYROX® nouvelle formule (NF) prévue le 27 mars 2017, l'ANSM a adressé au titulaire d'AMM un courrier de mise en enquête le 1er mars 2017.

L'objectif de l'enquête était d'évaluer le profil de tolérance lié au changement de formule entre LEVOTHYROX® ancienne (AF) et NF, notamment les potentielles perturbations de l'équilibre thyroïdien et le risque d'erreurs médicamenteuses.

Les signalements réalisés en masse par les patients sur le portail du ministère de la santé à partir d'août 2017 élargissent l'objectif initial de l'étude et conduisent à analyser l'ensemble des effets indésirables rapportés.

3- Méthodes

3.1 Données du laboratoire :

Pour remplir l'objectif initial de l'enquête, au regard des bonnes pratiques de pharmacovigilance, les données requises auprès du laboratoire dans le courrier de mise en enquête du 1^{er} mars 2017 étaient les suivantes :

- Une extraction de tous les cas graves et non graves répondant aux requêtes Standardised MedDRA Query (SMQ) « thyroid dysfunction » et « medication errors », ainsi que les cas répondant aux termes High Level Term (HLT) « Overdoses » et « Underdoses » ;
- Un envoi en temps réel de tous les cas graves au rapporteur et à l'ANSM ;
- Un envoi mensuel de tous les cas graves et non graves, accompagnés des chiffres de vente et des données d'exposition.

Un complément d'information a été demandé par l'ANSM le 8 septembre 2017, à savoir :

- Un récapitulatif quantitatif global des effets indésirables survenus en France classés par System Organ Class (SOC) ainsi que le nombre de cas correspondant (en distinguant les cas graves des cas non graves) pour la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 inclus et pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction ;

- Un récapitulatif quantitatif mensuel des effets indésirables survenus en France classés par SOC ainsi que le nombre de cas correspondant (en distinguant les cas graves et non graves) pour la période du 01/01/2017 au 10/09/2017 inclus et pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction ;
- Les fiches détaillées de tous les cas de décès rapportés depuis le 27 mars 2017 quels que soient les effets indésirables codés impliquant LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction.

L'identification des observations en doublon, au sein des données propres au laboratoire, mais également avec les données déclarées par les patients aux CRPV n'a pas été possible.

Les données du PSUR concernant LEVOTHYROX® AF, couvrant la période 2011-2016, étaient déjà disponibles au niveau de la direction produit concernée à l'ANSM.

3.2 Données de la BNPV

Deux types de requêtes ont été réalisés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) (dictionnaire MedDRA version 19.1) :

- Une requête dite « large » permettant l'extraction de tous les cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction sur la période du 27.03.2017 au 15.09.2017 (date de saisie initiale du cas dans sa version approuvée)
- Une requête selon la SMQ large « dysfonctionnement thyroïdien » et « erreur médicamenteuse », ainsi que les effets codés en Preferred Term (PT) « TSH sanguine » et PT « TSH sanguine normale », permettant d'identifier les cas graves et non graves pour lesquels LEVOTHYROX® est codé en imputabilité OMS suspect ou interaction sur la période du 27.03.2017 au 15.09.2017 (date de saisie initiale du cas dans sa version approuvée)

3.3 Méthodologie d'analyse des cas

Les cas ont été analysés selon deux approches :

- une 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).
- une 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.

L'analyse des cas repose sur le postulat que la TSH est le marqueur le plus sensible d'un déséquilibre thyroïdien, permettant le diagnostic et le suivi de la pathologie (Jonklaas et al 2014). Si les valeurs de TSH restent dans les normes chez des patients présentant des EI suspectés d'être en lien avec LEVOTHYROX® NF, alors ces EI ne seraient pas directement imputables à un déséquilibre de la pathologie thyroïdienne. Dans le cas contraire (TSH déséquilibrée en dehors des normes), le rôle de LEVOTHYROX® NF dans ce déséquilibre a été envisagé.

Les éléments suivants, précisés sur le site du réseau des CRPV et sur le portail de déclaration du ministère à partir du mois d'Août pour tout patient souhaitant faire un signalement, sont indispensables à l'analyse de chaque dossier :

- la date de début de prise de LEVOTHYROX® NF,
- les résultats des dosages de TSH effectués avant la prise de LEVOTHYROX® NF et depuis le changement de formulation avec les dates auxquelles ont été faits ces dosages et les normes du laboratoire ayant réalisé le dosage.

L'état d'équilibre de la lévothyroxine substitutive étant atteint quatre à six semaines après un ajustement de dose, l'interprétation des variations de valeurs de TSH n'est possible qu'à partir de 4 semaines après un changement. Les normes de TSH du laboratoire figurant dans chaque dossier ont été retenues; si ces normes étaient manquantes, alors des normes consensuelles de [0,4 – 4] mUI/L ont été utilisées (Jonklaas et al 2014). La date entre le début de LEVOTHYROX® NF et la dernière date de TSH connue ne devait pas excéder un an (recommandation de réaliser une TSH tous les ans pour les patients traités).

Deux groupes ont été ainsi formés :

Groupe 1 : observations réparties en 3 sous-groupes (chronologie précisée et délai d'un mois entre le changement de formule et une valeur de TSH)

- Sous-groupe « Hypothyroïdie »
TSH normale avant le changement
délai ≥ 1 mois entre le changement et TSH > normale
- Sous-groupe « Hyperthyroïdie »
TSH normale avant le changement
délai ≥ 1 mois entre le changement et TSH < normale
- Sous-groupe « TSH normale »
TSH normale avant le changement
délai ≥ 1 mois entre le changement et TSH = normale

Groupe 2 : observations non retenues dans le groupe 1 (chronologie et/ou valeurs TSH ininterprétables ou manquantes).

L'objectif de ces regroupements était de décrire les manifestations cliniques présentes dans chacun des sous-groupes, en présence ou non d'une dysthyroïdie confirmée biologiquement.

3.4 Autres données

3.4.1 Etudes de bioéquivalence

Le dossier déposé par Merck au niveau des autorités sanitaires comprenait deux études de bioéquivalence ayant comparé LEVOTHYROX® AF et NF, ayant fait l'objet d'une publication (Gottwald-Hostalek et al 2017). La première étude est une étude en ouvert, randomisée, en cross-over 2 périodes, 2 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 μg (sous la forme 200 μg *3). La deuxième étude est une étude de proportionnalité entre différents dosages, en ouvert, randomisée, en cross-over 3 périodes, 6 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 μg sous la forme de 50 μg *12, 100 μg *6 et 200 μg *3.

L'intégralité des rapports relatifs à ces études de bioéquivalence est accessible depuis le 15.09.2017 sur le site de l'ANSM (http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Rapports-Syntheses-Medicaments#folder_110079).

Un avis spécialisé a été demandé aux évaluateurs en pharmacocinétique de l'ANSM.

Les données de sécurité de ces études ont été analysées pour ce rapport et sont accessibles en annexes 4 et 5.

3.4.2 *Qualité pharmaceutique*

Le rapport d'analyse de conformité de la nouvelle formulation du LEVOTHYROX® NF effectué par les laboratoires de l'ANSM ainsi que les bulletins d'analyse détaillés sont disponibles sur le site de l'ANSM depuis le 15.09.2017.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2559fd4eaf95312fbe1ab9e9c1435df1.pdf

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f9341aed0ab1b19c588eeb9f2e90e5a3.pdf

Il est mentionné dans un point d'information de l'ANSM que le principe actif et les excipients proviennent de l'union européenne. Concernant les excipients qui remplacent le lactose dans LEVOTHYROX® NF, il s'agit du mannitol à effet non notoire aux doses faibles utilisées dans la nouvelle formulation et de l'acide citrique (note d'analyse des excipients de l'ANSM en date du 15.09.2017).

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7751ed2213d09387c6dbe72d65682ce0.pdf

Un avis spécialisé a été demandé auprès de la cellule Qualité pharmaceutique de l'ANSM.

4- Résultats

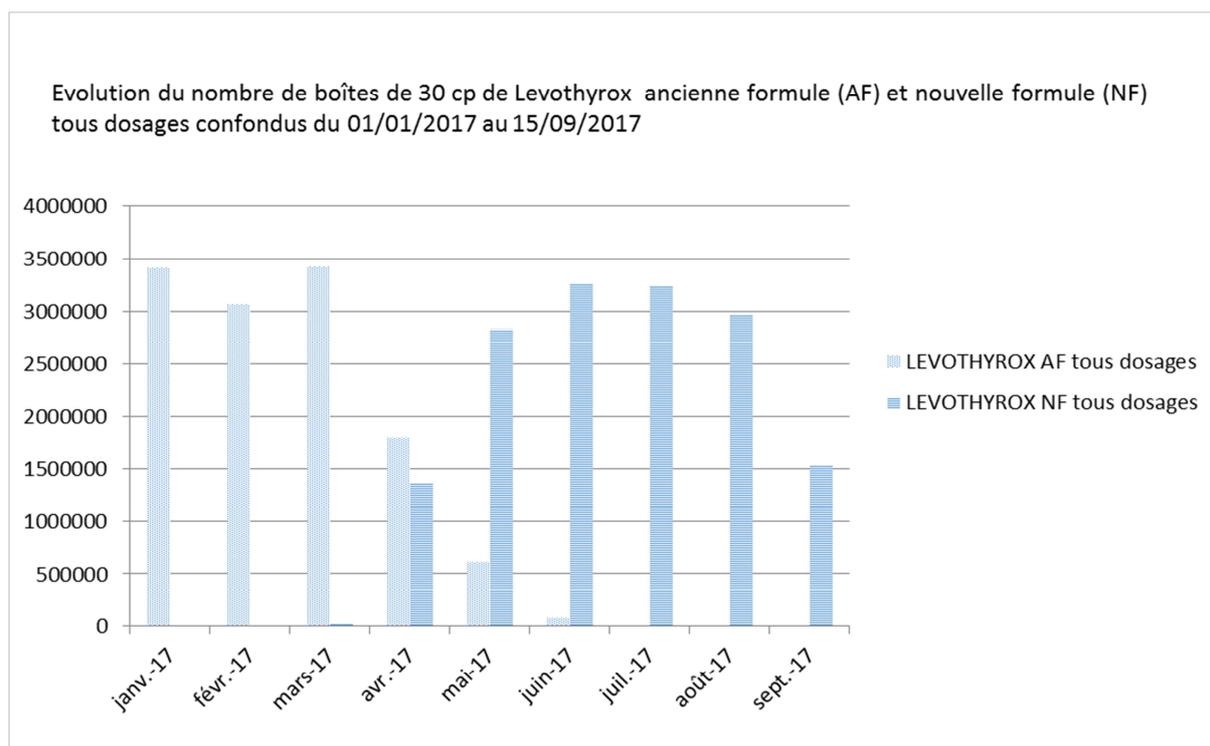
4.1 *Chiffres de vente-Données d'exposition*

L'évolution du nombre de boîtes vendues de LEVOTHYROX® AF et NF tous dosages confondus de janvier 2017 au 15 septembre 2017 est illustrée par la figure1.

La dose quotidienne moyenne (DDD) de lévothyroxine est évaluée par l'OMS à 150 µg. Les données d'exposition transmises par le laboratoire sont exprimées en traitement-mois calculées par le ratio : nombre de microgrammes de lévothyroxine vendus / 150 µg * 30, estimant ainsi un nombre de personnes-mois exposées de 1 750 000 de mars 2017 à juillet 2017.

Les données de remboursement de l'Assurance-Maladie fournissent des chiffres plus précis pour la France : ainsi, entre janvier et juin 2017, 2 528 847 personnes ont eu au moins un remboursement de LEVOTHYROX® NF. Par ces chiffres, on estime une dose quotidienne moyenne utilisée en France de 100 µg, dose cohérente avec la pratique courante. En appliquant cette DDD de 100 µg aux chiffres de vente du laboratoire sur la période d'intérêt, la population exposée est estimée à environ 2,6 millions. L'estimation du nombre de signalements par le portail du ministère de la santé au 15.09.2017 est de 15 000. Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables possiblement en lien avec LEVOTHYROX®NF peut donc être estimé à 0,59% des patients exposés [IC95% 0,58-0,60].

Figure 1



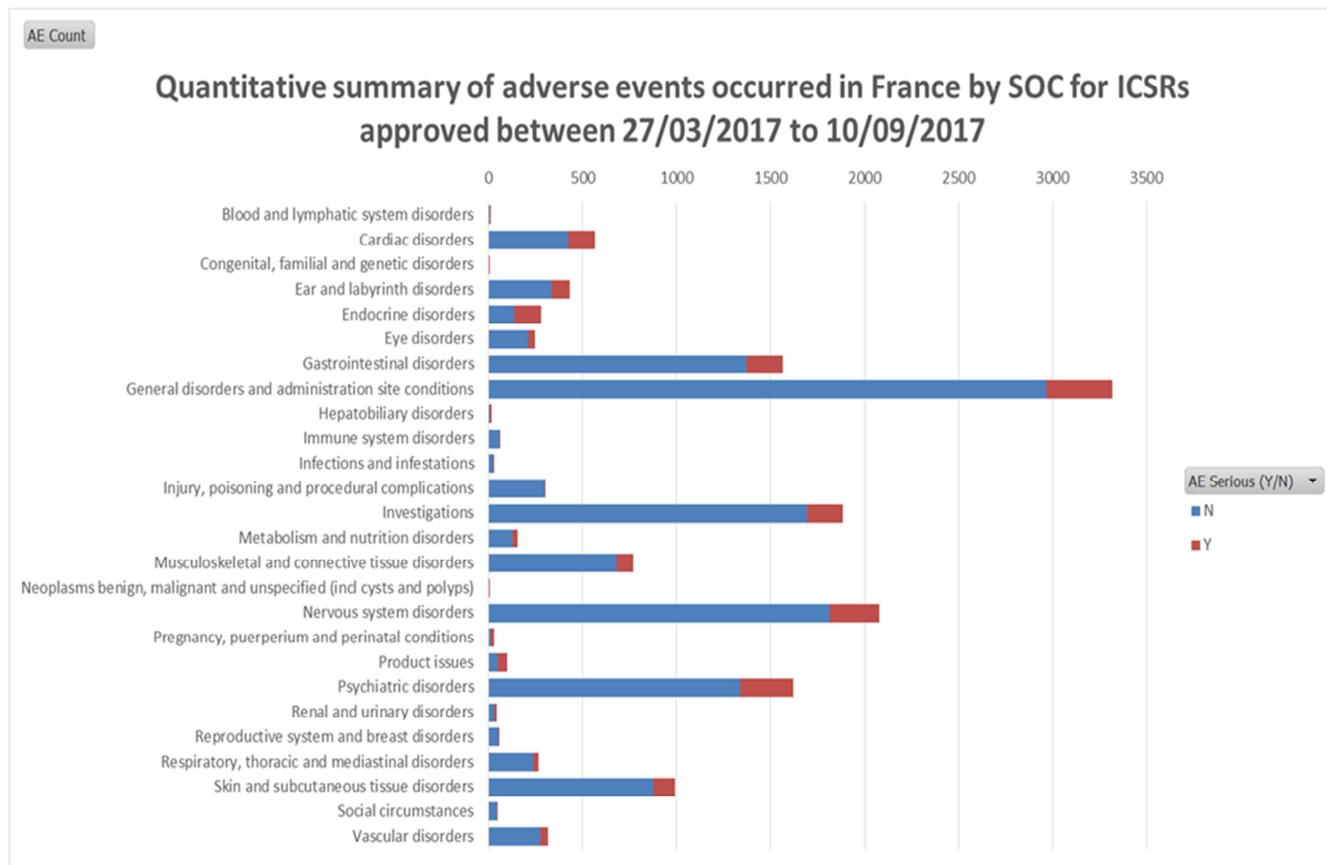
4.2 Données de pharmacovigilance

4.2.1 Cas notifiés au laboratoire

Période d'intérêt du 27/03/2017 au 10/09/2017

Sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017, un total de 4478 cas (totalisant 15 153 EI) a été déclaré au laboratoire, dont 16% concernaient LEVOTHYROX® AF. Les cas rapportant des EI sous LEVOTHYROX® NF étaient au nombre de 3890, dont 13% des cas codés avec un critère de gravité selon les guidelines de pharmacovigilance en vigueur.

Figure 2 : Répartition numérique des EI par gravité et par SOC rapportés au laboratoire Merck sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017 (LEVOTHYROX® AF et NF)



Les EI les plus représentés par SOC sont les suivants :

- 1- Troubles généraux : Fatigue / Asthénie / Malaise
- 2- Affections du système nerveux : Céphalées / Vertiges / Somnolence
- 3- Investigations : Prise de poids / TSH augmentée / TSH anormale / TSH diminuée / Perte de poids
- 4- Affections psychiatriques : Insomnie / Dépression / Anxiété / Irritabilité / Nervosité
- 5- Affections gastro-intestinales : Nausées / Diarrhées / Douleurs abdominales / Constipation
- 6- Affections de la peau : Alopécie / Sueurs profuses
- 7- Affections musculo-squelettiques : Myalgies / Arthralgies / Spasmes musculaires / Extrémités douloureuses
- 8- Affections cardiaques : Palpitations / Tachycardie
- 9- Affections de l'oreille : Vertiges / Acouphènes
- 10- Affections vasculaires : Flush / Hypertension artérielle / Hypotension artérielle
- 11- Affections endocriniennes : Hypothyroïdie / Hyperthyroïdie

A noter que :

- Les effets sont tous connus et déjà décrits avec LEVOTHYROX® AF ;
- les cas graves envoyés au fil de l'eau au rapporteur et à l'ANSM concernent principalement des patients présentant des signes d'hyperthyroïdie.

Evolution des EI depuis le 1^{er} janvier 2017

Sur le tableau 1, certains SOC (surlignés en jaune) affichent des effectifs à partir d'avril 2017 ; ils correspondent aux EI suivants :

- Affections de l'oreille : vertiges, acouphènes
- Affections du système immunitaire : hypersensibilité, allergie aux excipients
- Infections : tous types (aucun type d'infection particulière n'émerge)
- Caractéristiques socio-environnementales : altération des activités de la vie quotidienne
- Affections vasculaires : flush, hypertension, hypotension, pâleur/froides des extrémités

De plus, le nombre d'effets concernant les affections du système nerveux, les affections psychiatriques, les affections musculo-squelettiques, les affections gastro-intestinales et les affections de la peau a augmenté en plus forte proportion entre février 2017 et août 2017 par rapport aux autres classes-organes.

Il faut noter que les cas du laboratoire sont en général peu documentés, qu'ils sont parfois extraits de témoignages sur les réseaux sociaux et que les informations contenues dans certains cas ne permettent pas d'identifier un patient.

L'analyse détaillée des cas de décès déclarés pendant la période d'étude relève :

- 3 cas pour lesquels aucun patient ne peut être identifié (donc ne correspondant pas à la définition d'un cas en pharmacovigilance) : un cas d'une femme d'âge inconnu, dans lequel la nature de l'exposition n'est pas connue (AF ou NF), sans cause ni date de décès ; 2 témoignages au travers des réseaux sociaux où sont évoqués deux décès sans cause et sans précision sur l'exposition ;
- 6 doublons avec les CRPV (dont deux survenus avec LEVOTHYROX® AF, donc exclus du champ de l'étude) ; les 4 cas restants sont décrits en section 5.2.2.

Tableau 1 : Evolution du nombre d'EI par SOC du 01/01/2017 au 10/09/2017

AE Count MedDRA Primary SOC Name	Year_Month								Grand Total
	2017-01	2017-02	2017-03	2017-04	2017-05	2017-06	2017-07	2017-08	
Blood and lymphatic system disorders	1	4	2		3		1	4	15
Cardiac disorders	3	4	9	18	30	41	218	256	579
Congenital, familial and genetic disorders				1			1		2
Ear and labyrinth disorders			1	3	15	21	169	222	431
Endocrine disorders	4	1	2	11	16	26	95	130	285
Eye disorders		2	4	5	8	24	75	129	247
Gastrointestinal disorders	4	1	16	30	74	177	611	665	1578
General disorders and administration site conditions	6	13	29	80	213	269	1290	1453	3353
Hepatobiliary disorders	1		1	1	1	1	6	5	16
Immune system disorders				5	4	8	26	17	60
Infections and infestations				2		4	11	12	29
Injury, poisoning and procedural complications	5	5	9	49	38	50	81	77	314
Investigations	8	7	25	70	125	143	620	913	1911
Metabolism and nutrition disorders	4		4	7	8	23	62	51	159
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	1		13	52	54	282	366	770
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)				1	1			1	3
Nervous system disorders		5	8	34	118	171	831	919	2086
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions		1		8	1	6	9	6	31
Product issues			1	3	12	12	31	38	97
Psychiatric disorders	5	4	18	53	79	125	537	818	1639
Renal and urinary disorders	1			3	3	2	7	27	43
Reproductive system and breast disorders			2	10	6	8	17	14	57
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4		4	9	30	36	94	92	269
Skin and subcutaneous tissue disorders	4	4	12	18	56	76	256	580	1006
Social circumstances				3	4	5	17	16	45
Vascular disorders				14	19	21	124	136	314
Grand Total	52	52	147	451	916	1303	5471	6947	15339

4.2.2 Cas notifiés aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance

En préambule, il faut souligner que les très nombreux signalements, majoritairement des patients, via le portail de déclaration mis en place par le ministère de la santé depuis mars 2017, ont dépassé les capacités de gestion puis de saisie des cas dans la BNPV par les CRPV. La priorité a été donnée aux cas graves et aux cas les plus documentés. Cependant, au 15.09.2017, sur la base des relevés de 29 CRPV/31, le nombre de signalements reçus par les CRPV était de 14 633, dont 5 062 enregistrés dans la BNPV. 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. Il faut noter que les conséquences sur la vie familiale, professionnelle ou sociale déclarées sur le portail par les patients sont bien prises en compte dans le commentaire de l'observation enregistrée dans la BNPV mais ne conduisent pas forcément à coder le cas avec un critère de gravité selon les guidelines en vigueur pour la saisie des cas.

Les requêtes effectuées le 20.09.2017 à 11h45 sur les cas saisis dans la BNPV entre le 27/03/2017 et le 15/09/2017 ont permis de retrouver **5062 observations** par la requête « large » et **1150 observations** par la requête « SMQ ».

Résultats de la requête « large »

Au sein des 5062 cas ont été recensés 25 151 effets indésirables.

Parmi ces cas, il a été identifié :

- 4 cas codés « décès » pour lesquels le lien avec LEVOTHYROX® n'est pas établi : un cas d'arrêt cardiorespiratoire chez une patiente de 34 ans recevant un lourd traitement psychiatrique, pour laquelle l'exposition à LEVOTHYROX® NF est inconnue ; un cas de mort subite chez une femme de 78 ans ; autres médicaments co-suspects d'imputabilité plus forte ; un cas de femme de 39 ans chez laquelle un diagnostic de thyroïdite de Hashimoto est posé en juillet 2017 ; LEVOTHYROX® initié, sans doute NF ; décès un mois après dans un tableau d'œdème pulmonaire avec insuffisance cardiaque ; TSH à 1,92 mUI/L ; résultats de l'autopsie en attente) ; un cas d'AVC ischémique chez une femme de 87 ans diabétique chez laquelle est retrouvée une TSH à 0,0270 au cours de l'hospitalisation, exposition LEVOTHYROX® AF ou NF non précisée).
- 4 cas codés « mise en jeu du pronostic vital » parmi lesquels seul un cas pourrait être en lien avec le changement LEVOTHYROX® NF, mais la sévérité du tableau est difficile à juger à partir des éléments disponibles, non confirmés médicalement : vertiges, malaises, fatigue extrême, bouffées de chaleur avec une TSH qui passe de 0,84 mUI/L en mars 2017 à 9,69 mUI/L le 09/07/2017, résolu par le changement de spécialité (EUTHYRAL®) en juillet (TSH à 0,41 mUI/L le 28/07/2017).

Les autres cas ne permettent pas de retenir LEVOTHYROX® NF : un cas d'hyperplasie nodulaire régénérative se manifestant par une hypertension portale non cirrhotique, elle-même compliquée d'une rupture des varices œsophagiennes à l'origine d'une hématomèse. Absence d'étiologie; un cas de mouvements cloniques, perte de connaissance et arrêt respiratoire dans un contexte d'hyponatrémie chez une patiente traitée par plusieurs traitements. Pas d'étiologie évidente); un cas de patiente suivie pour un cancer de l'ovaire avancé, chimiothérapie par carboplatine entre le 23/05/2017 et le 29/08/2017, début des symptômes le 02/09/2017. Douleur thoracique sans irradiation dans la mâchoire ou dans le bras, dyspnée, asthénie, hypokaliémie sans signe ECG, hyponatrémie compliquée lors de l'hospitalisation par une crise tonico-clonique spontanément résolutive, hypocalcémie, TSH augmentée. La fonction rénale est normale. Le bilan étiologique ne retrouve pas de cause.

- 3 cas d'anomalies congénitales qui correspondent à des expositions *in utero* tout ou partie de la grossesse et relèvent une hypotrophie fœtale dans un contexte de tabagisme, trithérapie antirétrovirale et traitement d'un trouble bipolaire, une malformation cardiaque dans un contexte d'épilepsie traitée par valproate de sodium et un retard de croissance avec microcéphalie dans un contexte de cardiopathie complexe traitée. Le lien avec LEVOTHYROX® NF est difficile à établir.

Les cas codés « hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation » et « incapacité ou invalidité » sont discutés pages 25 et 26 sous le titre « Focus sur les cas graves issus de la requête large ».

En ce qui concerne les 2480 observations en « autre situation médicalement grave », l'hétérogénéité du codage de la gravité selon les signalements des patients et les éléments disponibles dans ces observations ne permettent pas une analyse détaillée. Néanmoins, on est certain qu'il ne s'agit pas de patients hospitalisés ou présentant un handicap, une mise en jeu du pronostic vital ou un décès, et qu'il s'agit de patients qui rapportent des symptômes ayant pour eux des conséquences sociales, professionnelles et/ou familiales.

Tableau 2 : Nombre de cas extraits de la BNPV pour la période du 27.03.2017 au 15.09.2017 par la requête « large » (requête effectuée le 20.09.2017 à 11h45)

Nombre total de cas	5062
Non graves	2447
Décès	4
Mise en jeu pronostic vital	4
Hospitalisation / prolongation	102
Incapacité / invalidité	22
Anomalies congénitales	3
Autre situation médicale grave	2480

Ainsi, l'analyse globale présentée ci-dessous prend en compte **la totalité des symptômes** présentés par les patients, quelle que soit leur gravité.

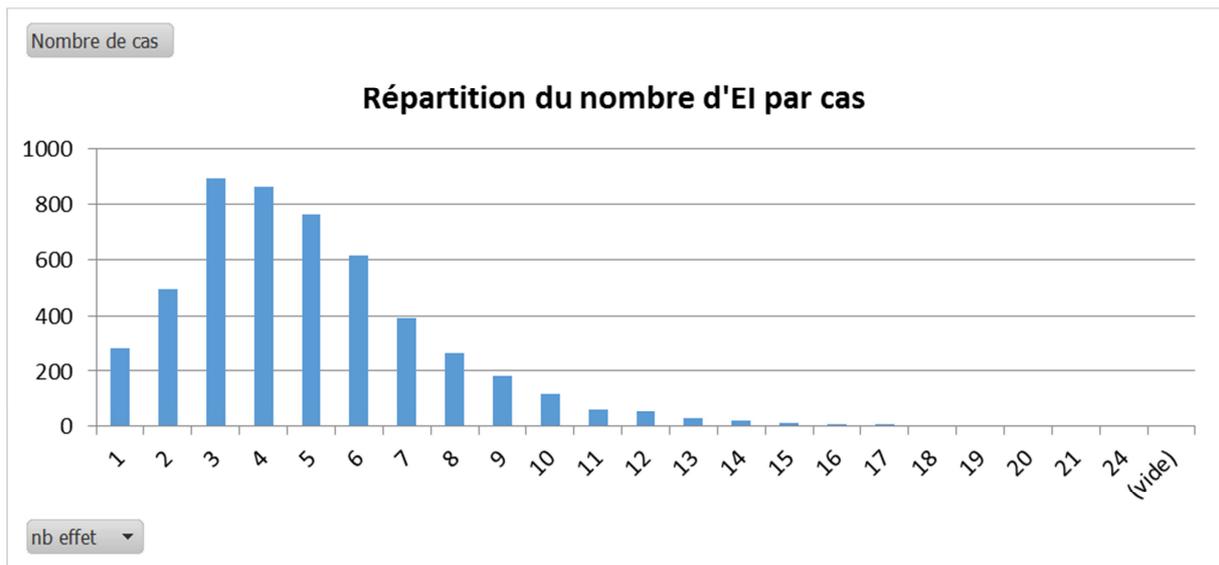
Les cas signalés par les patients représentent 92,4% des déclarations. Ces cas sont documentés ou non sur les valeurs de TSH et l'exposition à LEVOTHYROX® AF ou LEVOTHYROX® NF.

Les caractéristiques démographiques de la population concernée sont les suivantes :

- 90,7% de femmes et 9,3% d'hommes
- âge moyen = 53,4 +/- 13,7 ans [min 1- max 96 ans]

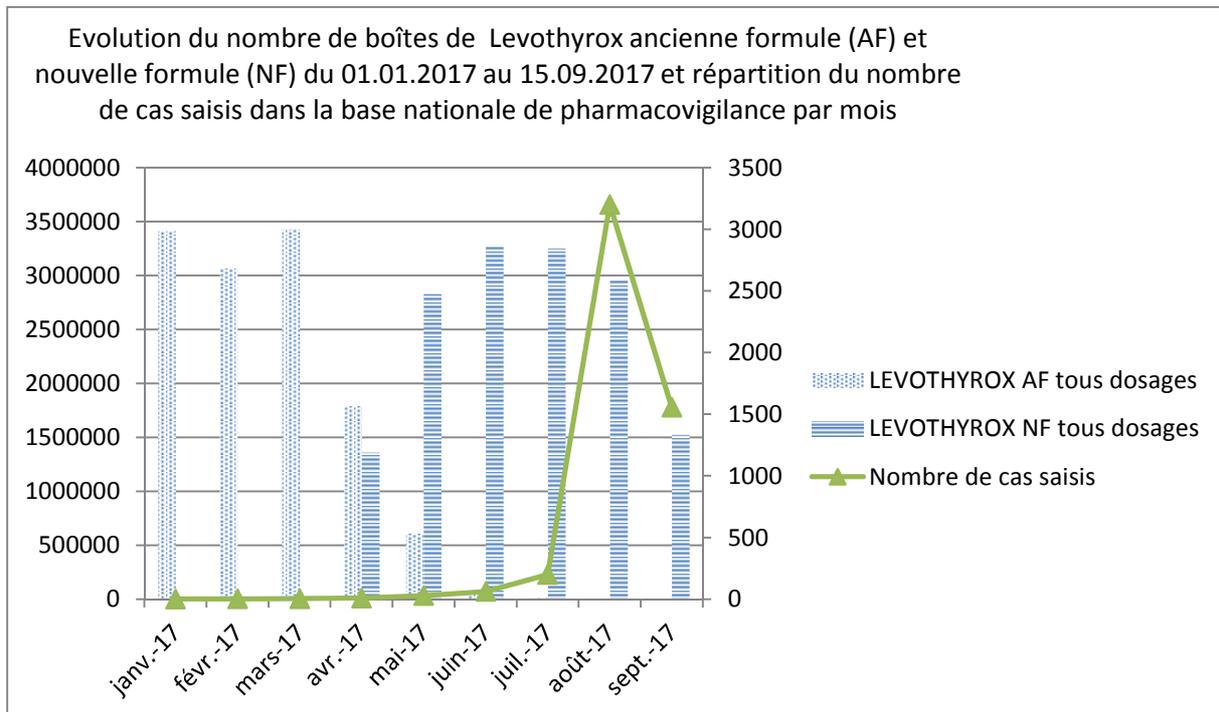
Les patients signalent en moyenne 5 EI (Figure 3).

Figure 3 : Répartition du nombre d'EI par cas



La figure 4 reprend l'évolution du nombre de boîtes, tous dosages confondus, vendues du 01.01.2017 au 15.09.2017, de LEVOTHYROX® AF et LEVOTHYROX® NF ainsi que l'évolution du nombre de signalements saisis dans la BNPV.

Figure 4



La nature et le nombre des principaux EI dans chaque SOC sont les suivants (les SOC décrits représentent 1% ou plus des EI rapportés et les EI listés représentent 1% ou plus du total des EI dans le SOC concerné) :

SOC	Total général	% EI dans le SOC
Genrl	4325	17,2*
Fatigue	2735	63,2
Asthénie	706	16,3
Malaise	165	3,8
Douleur	105	2,4
Douleur thoracique	53	1,2
Sensation de nervosité	50	1,2
Sensation de froid	42	1,0
Psych	3414	13,6*
Insomnie	1155	33,8
Irritabilité	426	12,5
Dépression	380	11,1
Trouble du sommeil	351	10,3
Anxiété	224	6,6
Nervosité	133	3,9
Troubles affectifs	92	2,7
Humeur dépressive	85	2,5
Humeur modifiée	71	2,1
Sauts d'humeur	52	1,5
Agression	39	1,1
Agitation	35	1,0
Nerv	3198	12,7*
Céphalée	1511	47,2
Migraine	255	8,0
Perturbation de l'attention	242	7,6
Amnésie	201	6,3
Sensation vertigineuse	163	5,1
Atteinte de la mémoire	126	3,9
Tremblement	121	3,8
Somnolence	105	3,3
Trouble de l'équilibre	87	2,7
Fourmillements	56	1,8
Paresthésie	48	1,5
Sommeil de mauvaise qualité	44	1,4
Hypoesthésie	36	1,1
Gastr	2787	11,1*
Nausée	620	22,2
Diarrhée	444	15,9
Douleur abdominale	273	9,8
Trouble gastro-intestinal	271	9,7
Constipation	269	9,7
Distension abdominale	148	5,3
Douleur abdominale haute	136	4,9
Dyspepsie	127	4,6
Vomissement	87	3,1
Bouche sèche	85	3,0
Douleur gastro-intestinale	48	1,7
Trouble de la motricité gastro-intestinale	38	1,4
Inv	2572	10,2*
Poids augmenté	903	35,1
TSH sanguine augmentée	588	22,9
TSH sanguine normale	326	12,7
TSH sanguine diminuée	293	11,4
TSH sanguine	139	5,4
Poids diminué	135	5,2
TSH sanguine anormale	63	2,4
Musc	2049	8,1*
Contractures musculaires	640	31,2
Myalgie	476	23,2

Arthralgie	395	19,3
Extrémités douloureuses	209	10,2
Faiblesse musculaire	48	2,3
Dorsalgie	47	2,3
Gêne dans un membre	32	1,6
Raideur musculosquelettique	30	1,5
Tendinite	22	1,1
Cervicalgie	21	1,0
Skin	1900	7,6*
Alopécie diffuse	583	30,7
Alopécie	446	23,5
Hyperhidrose	356	18,7
Prurit	124	6,5
Sueurs nocturnes	59	3,1
Sécheresse cutanée	59	3,1
Urticaire	33	1,7
Rash	30	1,6
Acné	23	1,2
Eczéma	19	1,0
Ear	1448	5,8*
Vertige	1371	94,7
Acouphène	62	4,3
Card	881	3,5*
Palpitations	491	55,7
Tachycardie	247	28,0
Arythmie	65	7,4
Extrasystoles	28	3,2
Trouble cardiaque	17	1,9
Bradycardie	12	1,4
Vasc	594	2,4*
Bouffée de chaleur	395	66,5
Hypertension	87	14,6
Hypotension	83	14,0
Bouffée congestive	6	1,0
Prod	534	2,1*
Problème de formule du produit	519	97,2
Problème de forme du produit	7	1,3
Eye	486	1,9*
Vision trouble	210	43,2
Défauts visuels	84	17,3
Douleur oculaire	43	8,8
Sécheresse oculaire	27	5,6
Baisse de l'acuité visuelle	20	4,1
Trouble de l'oeil	14	2,9
Irritation oculaire	13	2,7
Gêne oculaire	9	1,9
Sensation anormale dans l'oeil	7	1,4
Photophobie	7	1,4
Gonflement oculaire	7	1,4
Asthénopie	7	1,4
Cécité	6	1,2
Resp	317	1,3*
Dyspnée	191	60,3
Toux	20	6,3
Douleur oropharyngée	14	4,4
Etouffement	11	3,5
Trouble respiratoire	8	2,5
Dysphonie	8	2,5
Sensation de gorge serrée	6	1,9
Epistaxis	6	1,9
Irritation de la gorge	5	1,6
Dyspnée d'effort	4	1,3
Eternuement	4	1,3
Oedème pharyngé	4	1,3
Metab	260	1,0*
Appétit diminué	115	44,2

Gain pondéral anormal	74	28,5
Poids fluctuant	10	3,8
Hypoglycémie	9	3,5
Trouble de l'appétit	8	3,1
Appétit augmenté	7	2,7
Perte pondérale anormale	6	2,3
Amaigrissement léger	5	1,9
Rétention liquidienne	4	1,5
Déshydratation	3	1,2

* *pourcentage dans le SOC par rapport au nombre total des EI*

L'analyse globale des EI par SOC permet de montrer que les effets les plus souvent rapportés dans les observations sont :

- Fatigue/asthénie
- Céphalée
- Insomnie
- Vertiges
- Myalgies/arthralgies
- Alopécie

Bien que les périodes de recueil des cas soient complètement différentes, une présentation, en pourcentage d'EI par SOC, du profil d'EI déclarés avec LEVOTHYROX® AF a été réalisée avec les données du laboratoire et de la BNPV sur la NF (en faisant l'hypothèse que tous les cas de la BNPV concernent bien la NF). Comme cela a déjà été précisé, il n'a pas été possible d'identifier les doublons entre les cas du laboratoire et ceux de la BNPV. Les données concernant LEVOTHYROX® AF couvrent la période du PSUR 2011-2016 (6 ans), période pendant laquelle a été comptabilisé un total de 10 032 effets (versus 15 153 EI déclarés au laboratoire sur la période du 27/03/2017 au 10/09/2017, LEVOTHYROX® AF et NF confondues).

Les données concernant la NF couvrent la période du 27.03.2017 au 10.09.2017 pour le laboratoire et le 15.09.2017 pour la BNPV. Les pourcentages correspondants sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Pourcentages d'EI par SOC à partir des données du laboratoire et de la BNPV pour la NF

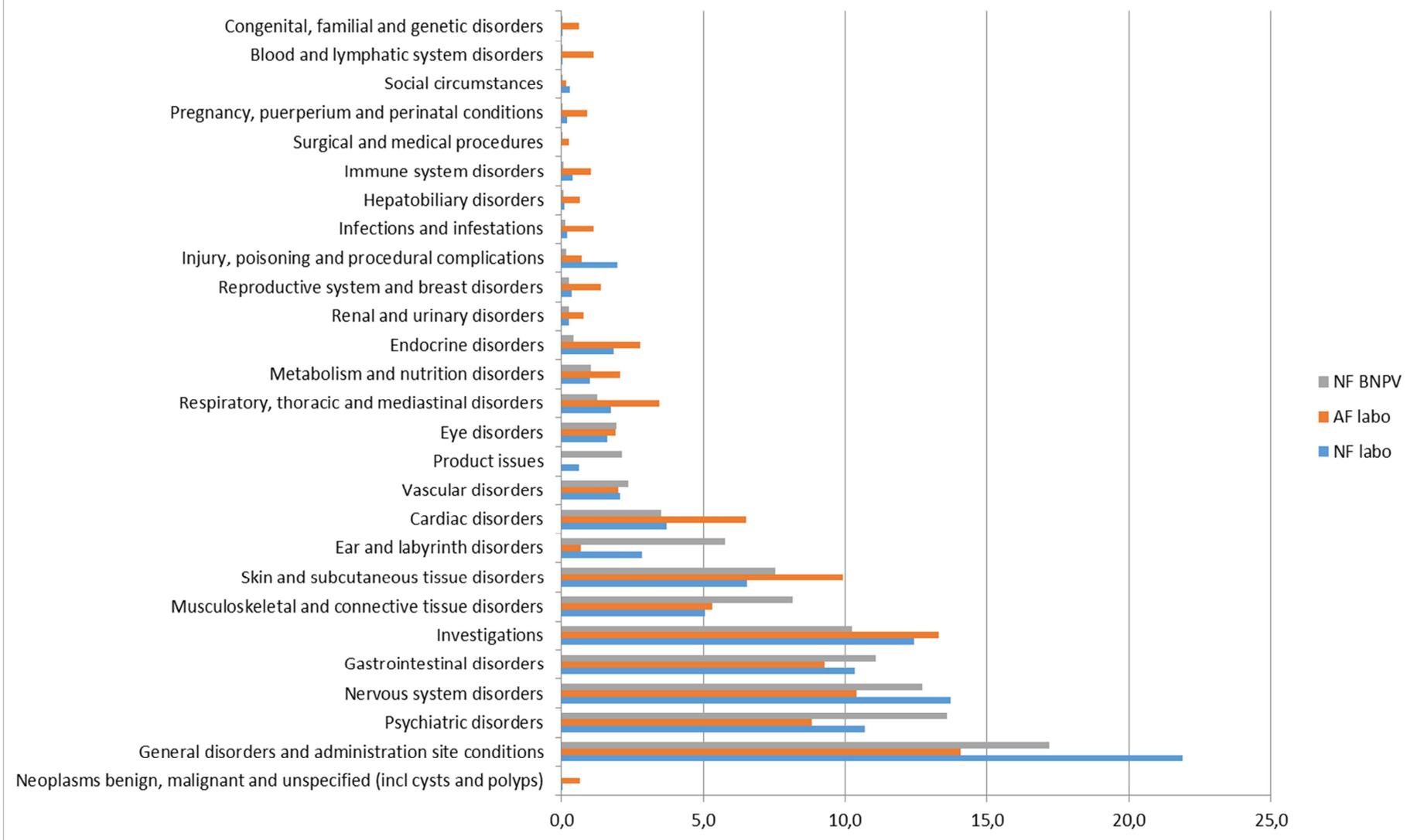
SOC	% EI NF labo	% EI AF labo	% EI NF BNPV
Neoplasms benign, malignant and unspecified	NA	0,6	NA
General disorders and administration site conditions	21,9	14,1	17,2
Psychiatric disorders	10,7	8,8	13,6
Nervous system disorders	13,7	10,4	12,7
Gastrointestinal disorders	10,3	9,3	11,1
Investigations	12,4	13,3	10,2
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5,1	5,3	8,1
Skin and subcutaneous tissue disorders	6,5	9,9	7,6
Ear and labyrinth disorders	2,8	0,7	5,8
Cardiac disorders	3,7	6,5	3,5
Vascular disorders	2,1	2,0	2,4
Product issues	0,6	NA	2,1
Eye disorders	1,6	1,9	1,9
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1,7	3,4	1,3
Metabolism and nutrition disorders	1,0	2,1	1,0
Endocrine disorders	1,8	2,8	0,4
Renal and urinary disorders	0,3	0,8	0,3
Reproductive system and breast disorders	0,4	1,4	0,3
Injury, poisoning and procedural complications	2,0	0,7	0,2
Infections and infestations	0,2	1,1	0,1
Hepatobiliary disorders	0,1	0,6	0,1
Immune system disorders	0,4	1,0	0,1
Surgical and medical procedures	NA	0,3	0,1
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0,2	0,9	0,0
Social circumstances	0,3	0,2	0,0
Blood and lymphatic system disorders	0,1	1,1	0,0
Congenital, familial and genetic disorders	0,0	0,6	0,0

Mis à part des EI codés sous le terme « altération des activités de la vie quotidienne », il n'y a pas d'effets rapportés qui ne soient pas déjà signalés dans les rapports de pharmacovigilance concernant LEVOTHYROX® AF.

Ces données sont illustrées dans la figure 5 :

Figure 5

Pourcentages relatifs par SOC des EI déclarés pour Levothyrox NF dans la BNPV et au laboratoire Merck (mars-sept 2017) versus Levothyrox AF au laboratoire Merck (2011-2016)



Ainsi, l'analyse globale des cas saisis dans la BNPV ne met pas en évidence de profil clinique différent entre les principaux effets rapportés avec LEVOTHYROX® NF et les effets rapportés au laboratoire. Les effets les plus souvent retrouvés dans les observations sont : fatigue/asthénie ; céphalée ; insomnie ; vertiges ; alopecie.

En revanche, la fréquence de signalement de ces EI connus est largement augmentée.

Focus sur les cas graves issus de la requête large

Ces cas ont été sélectionnés sur les critères de gravité suivants : hospitalisation, incapacité, mise en jeu du pronostic vital, décès et anomalies congénitales (135 cas, soit 2,7% de l'ensemble des cas).

Le détail complet des EI par SOC est disponible en annexe 1.

Parmi ces cas graves ont été sélectionnés ceux pour lesquels il existait un effet non mentionné dans la totalité des autres cas.

Vingt-huit cas ont ainsi été identifiés, dont 12 cas exclus avec les caractéristiques suivantes : 3 cas grossesse ; 1 cas de surdosage ; 8 cas avec d'autre(s) médicament(s) suspect(s) privilégié(s) : Parmi les 16 cas retenus, on trouve 2 décès décrits en page 17 .

Restent 14 cas dont voici la description :

-un cas d'aphonie dans un contexte de labilité émotionnelle, prise de poids, perte de concentration et fatigue. Pas de date de changement de formule ni de TSH.

-un cas de calcul (sans précision) dans un contexte de céphalée, alopecie et vertige, survenant au moment du changement de formule. Pas de TSH. Hospitalisation sans aucun détail.

-un cas de perte d'ongle dans un contexte de fourmillement, prise de poids, fatigue, gonflement des pieds, vertiges, palpitations, survenant après le changement de formule. Pas de TSH.

-un cas d'infarctus sans aucune précision et déclaré parmi des symptômes suivants « vomissement, étourdissement, vertiges, toux importante, diarrhée, infarctus, perte de poids, etc »

-un cas de perforation iléale chez un patient qui présentait des troubles intestinaux (diarrhées et spasmes) qui se sont aggravés avec le changement de formule. Inflammation mise en évidence, pas de MICI objectivée, ni tumeur, ni infection. Hospitalisé et opéré.

-un cas d'érythème noueux dans un contexte de fatigue, chute de cheveux et vertige. Aucun détail, pas de date de changement de formule et pas de TSH. Pas d'antécédents précisés.

-deux cas d'infarctus du myocarde dans un contexte d'essoufflement, fatigue et tachycardie. Pas de date de changement, pas de TSH. Aucun détail.

-un cas de déviation de la bouche vers la droite, avec troubles de l'élocution, pas de signes francs de paralysie faciale ni d'atteintes des paires de nerfs crâniens, scanner cérébral normal. Traitement par bexarotene, fenofibrate et levothyroxine.

-un cas de décompensation d'un trouble bipolaire connu dans un contexte d'irritabilité, dette de sommeil sans fatigue associée, achats compulsifs, troubles de la concentration depuis juillet. Diagnostic de virage hypomaniaque. Traitée par tramadol, hydrocortisone et levothyroxine. Pas de date de changement de formule. En hyperthyroïdie le 10/8/2017 (TSH <0,01mUI/L ; T3, T4 normales)

-un cas de crise cardiaque dans un contexte de fourmillements, fatigue, perte de connaissance, chez une femme obèse (IMC 32). Pas de détail.

-un cas d'insuffisance rénale aiguë apparue après le changement de formule, avec tachycardie et fatigue, persistante malgré l'arrêt du traitement. Amélioration de la fonction rénale après un traitement corticoïde et l'arrêt du traitement par levothyroxine, qui va être réintroduite chez cette patiente.

-un cas d'hallucination auditive dans un contexte d'agitation, d'asthénie et d'hyperthyroïdie (TSH à 0,04mUI/L)

-un cas de bloc auriculoventriculaire dans un contexte de décompensation cardiaque chez une patiente suivie pour une maladie de Basedow et traitée depuis juillet 2017 par levothyroxine (nouvelle formule ou nouveau traitement ?). Rapporte « trouble du rythme cardiaque, insomnie, excitabilité, oppression thoracique ». TSH difficile à équilibrer (passe en hypothyroïdie).

-un cas de restriction alimentaire dans un contexte de vertiges très important, ayant nécessité l'hospitalisation, apparus après le changement de formule.

Au total, l'analyse de ces cas graves met en évidence des cas plutôt évocateurs d'hyperthyroïdie. Néanmoins, il est difficile d'établir un lien à partir de ces éléments déclaratifs entre LEVOTHYROX® NF pour les trois infarctus du myocarde/crise cardiaque pour lesquels aucun détail n'est fourni. Le rôle de la lévothyroxine se discute pour expliquer une décompensation cardiaque, mais que ce soit LEVOTHYROX® AF ou NF. Il en est de même pour les deux cas de décompensation psychotique, toutes deux aussi survenant dans un contexte d'hyperthyroïdie.

Résultats de la requête « SMQ »

Cette requête a permis d'identifier 1150 observations qui ont toutes été revues individuellement selon la méthodologie décrite au paragraphe 4.3.

Sur ces 1150 cas, 25 ont été exclus de l'analyse en groupes pour 4 raisons : la date de survenue des EI était antérieure à la date de mise à disposition de LEVOTHYROX® NF ; le LEVOTHYROX® n'était pas le médicament suspect dans la survenue des EI ; la spécialité de lévothyroxine n'était pas du LEVOTHYROX® ; les EI étaient contemporains d'un changement dans les doses.

Sur les 1125 observations, 396 étaient suffisamment documentées pour être retenues dans le groupe 1 (chronologie précisée et délai d'un mois entre le changement de formule et une valeur de TSH) soit 35,2%, les autres observations constituant le groupe 2 (chronologie et/ou valeurs TSH ininterprétables ou manquantes) soit 64,8%.

Groupe 1

Les caractéristiques des patients répartis dans le groupe 1 sont décrites dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Caractéristiques des patients des 3 sous-groupes du Groupe 1

Groupe1				
	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales	Total
Nombre de cas	57	166	173	396
Sexe F (%)	93,0	95,2	89,0	92,2
Age (moyenne +/- SD)	55 (11,5)	52 (12,9)	53 (13,6)	53 (13)*
[min-max]	[28 - 88]	[12 - 81]	[23 - 85]	[12 - 88]
BMI (moyenne +/- SD)	25,1 (5,2)	25,9 (9,4)	25,7 (5,9)	25,4 (5,6)**
[min-max]	[16 -39]	[16- 42]	[17- 55]	[16- 55]
Résolution des symptômes (%)				
Oui	10,5	5,4	7,5	7,1
Non	89,5	93,4	92,5	92,4
Sans objet	0	1,2	0	0,5
Nombre d'EI	358	977	1141	2476
Nombre d'EI médian par cas	6	6	6	6

* 4 données manquantes ** 71 données manquantes

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

La répartition des cas par classe d'âge et selon la valeur de BMI est illustrée par les figures 6 et 7.

Figure 6

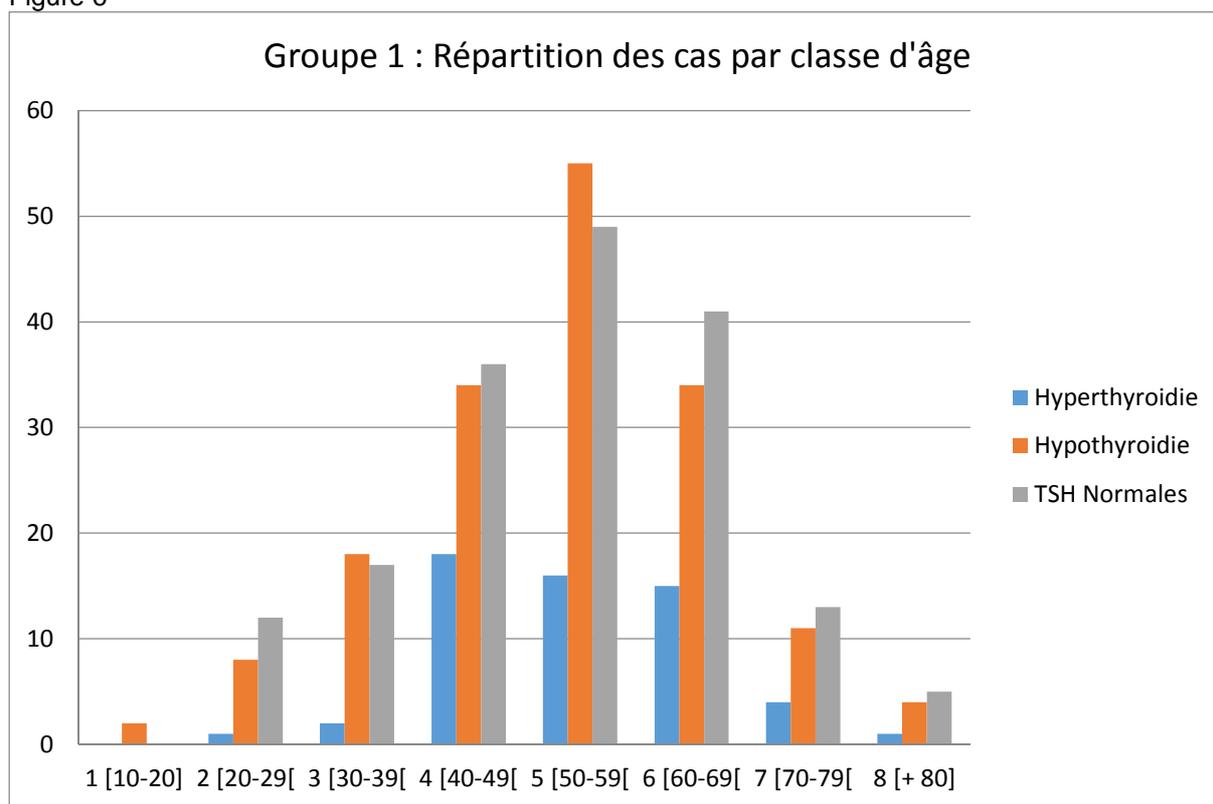
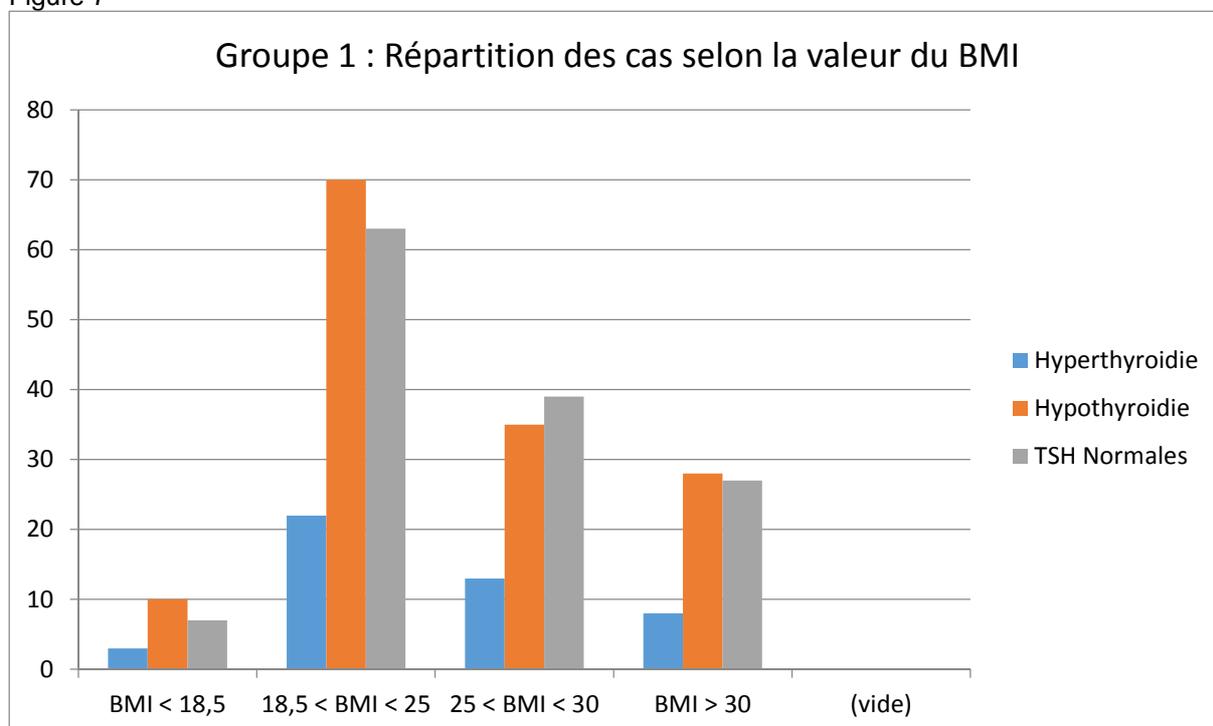
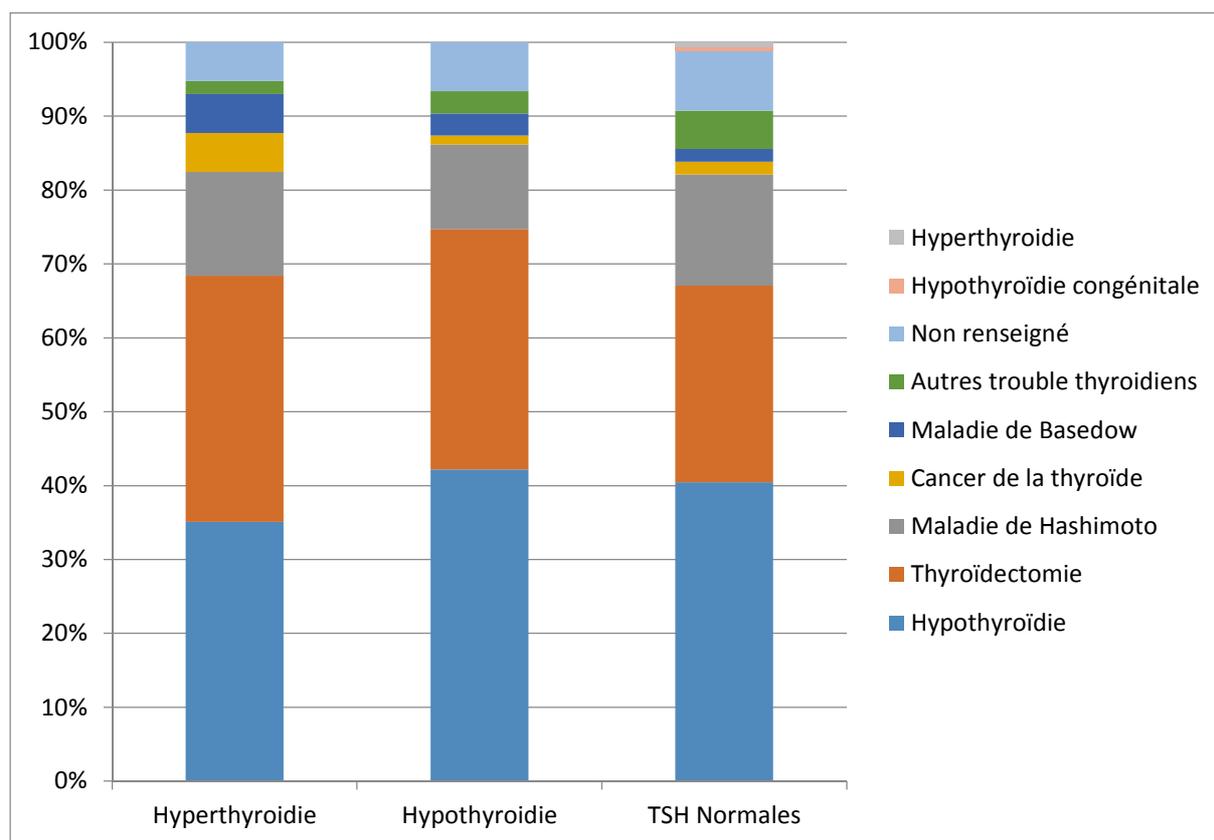


Figure 7



La répartition des indications de LEVOTHYROX® entre les 3 sous-groupes est illustrée dans la figure 8.

Figure 8 : Répartition des indications de LEVOTHYROX® dans les 3 sous-groupes du groupe 1



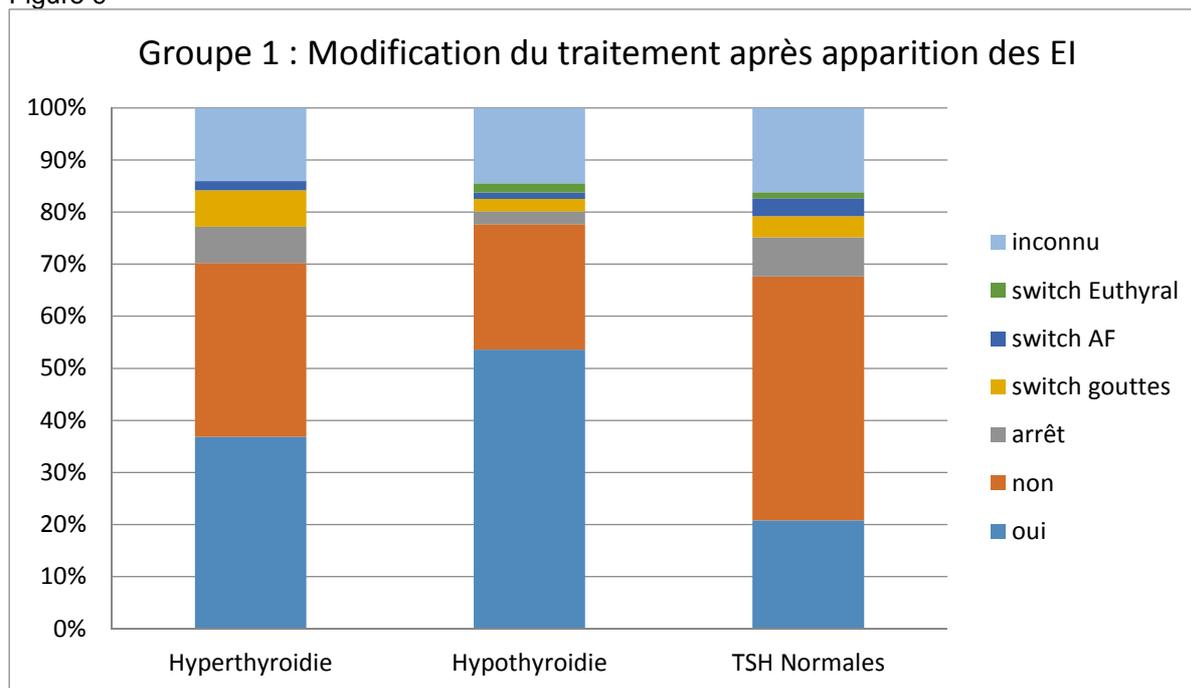
L'indication « cancer de la thyroïde » est mentionnée dans seulement 8 observations (soit 2%), patients pour lesquels on peut faire l'hypothèse d'un traitement par lévothyroxine pour une freination de la TSH. En passant de LEVOTHYROX® AF à NF, deux patients sont en hypothyroïdie et 3 présentent des TSH normales.

Les doses auxquelles ont été exposés les patients n'ont pas pu être analysées dans l'enquête.

Les éventuelles modifications de traitement motivées par la survenue des EI sont décrites dans la figure 9. Une modification de traitement « oui » signifie que la posologie de LEVOTHYROX® NF a été adaptée ; si « non », alors le traitement a été maintenu sans changement de la posologie journalière. Quand l'information était disponible, les autres modalités de modification de traitement étaient soit des arrêts de LEVOTHYROX® NF, soit des switchs vers d'autres spécialités (dont LEVOTHYROX® AF pour des patients en possession d'anciennes boîtes ou se fournissant à l'étranger).

Il faut noter que, chez les patients en hyperthyroïdie, 33% n'ont aucun ajustement de posologie.

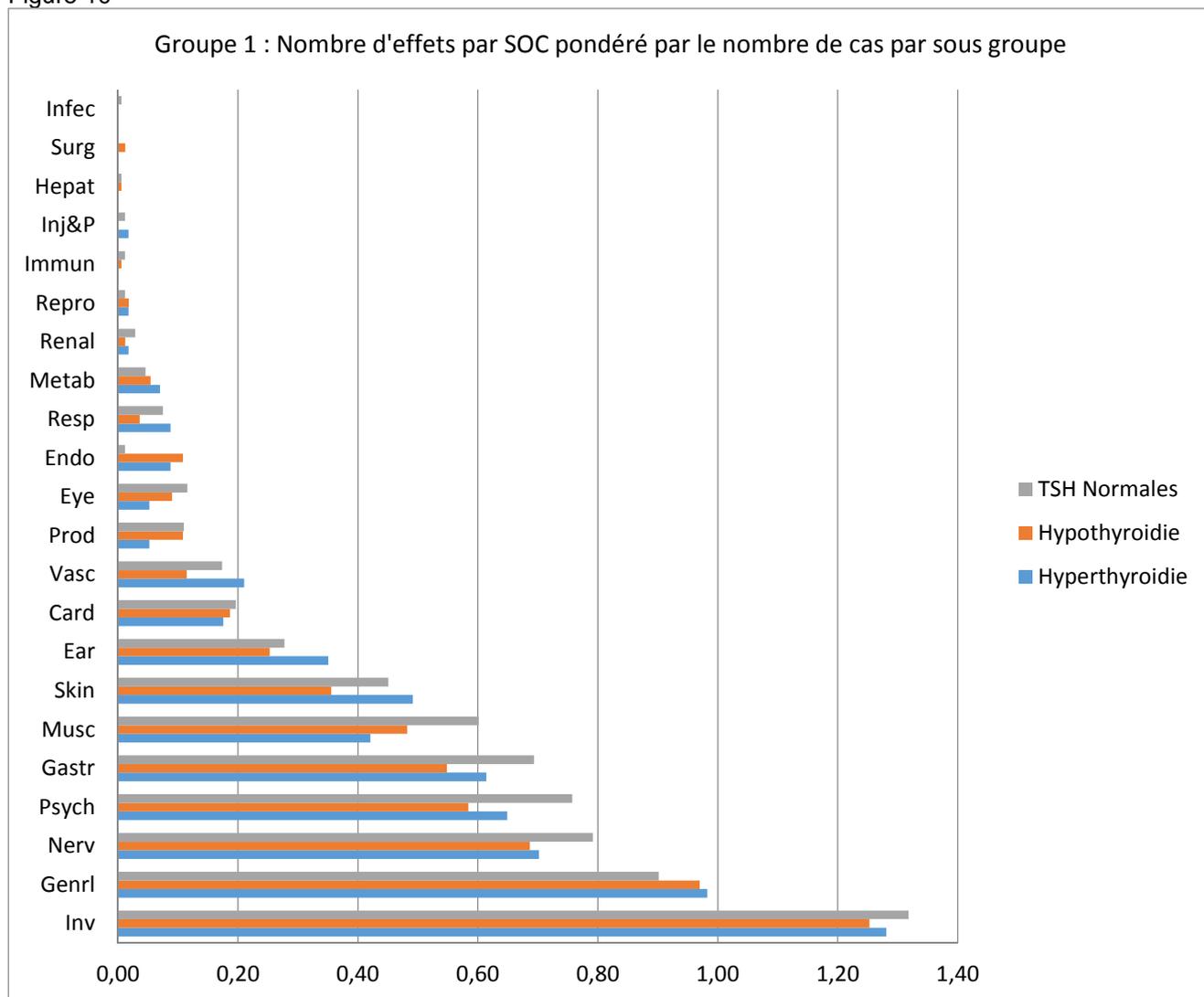
Figure 9



La répartition par SOC de tous les EI déclarés dans le groupe 1 est présentée en annexe 2.

Même si le nombre de patients n'est pas similaire dans le sous-groupe « hyperthyroïdie » par rapport aux 2 autres, le nombre médian d'EI par cas étant le même dans chaque groupe, une représentation du profil d'EI entre les 3 sous-groupes a été réalisée en calculant le nombre d'EI par SOC pondéré par le nombre de cas (figure 10).

Figure 10



La nature et la fréquence des EI présentés dans chacun des sous-groupes apparaissent comparables.

Une autre présentation des EI dans les 3 sous-groupes a été faite en estimant pour chacun le pourcentage des principaux EI (en regroupant certains termes MedDRA recouvrant les mêmes symptômes) dans chaque SOC (> 1% en fréquence), rapporté au nombre total d'EI par sous-groupe. Ces effets principaux représentent 61% du total des effets rapportés.

Les résultats apparaissent dans le tableau 5 suivant :

Tableau 5

	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales
Card	2,8%	2,4%	2,5%
Palpitations / Tachycardie	2,8%	2,4%	2,5%
Ear	5,3%	4,0%	3,9%
Vertige	5,3%	4,0%	3,9%
Gastr	7,8%	7,1%	8,2%
Constipation	1,4%	0,8%	1,2%
Diarrhée	1,4%	1,7%	1,6%
Douleur abdominale	2,2%	2,7%	3,3%
Nausée	2,5%	1,6%	1,8%
Vomissement	0,3%	0,2%	0,3%
Genrl	12,8%	13,2%	11,0%
Asthénie	1,4%	3,0%	2,0%
Fatigue	10,3%	9,7%	8,4%
Malaise	1,1%	0,5%	0,6%
Inv	4,2%	4,8%	3,6%
Poids augmenté	2,8%	4,2%	2,7%
Poids diminué	1,4%	0,6%	0,9%
Musc	5,6%	7,2%	7,8%
Contractures musculaires	2,2%	2,6%	3,2%
Extrémités douloureuses	0,6%	0,8%	1,1%
Myalgie	2,0%	1,7%	1,8%
Arthralgie	0,8%	2,0%	1,7%
Nerv	7,0%	8,3%	8,6%
Amnésie	1,4%	1,1%	1,6%
Céphalée	5,3%	6,1%	6,0%
Perturbation de l'attention	0,3%	1,0%	1,1%
Psych	8,7%	7,5%	8,9%
Insomnie	4,5%	4,6%	5,6%
Irritabilité	0,8%	0,7%	1,3%
Nervosité	1,7%	0,8%	0,4%
Dépression	1,7%	1,3%	1,5%
Skin	6,4%	4,7%	5,3%
Alopécie	3,6%	3,7%	3,9%
Hyperhidrose	2,8%	1,0%	1,3%
Vasc	1,7%	1,1%	1,7%
Bouffée de chaleur	1,7%	1,1%	1,7%

Les données montrent un profil d'EI rapportés par les patients assez similaire, en nature et en fréquence, entre les sous-groupes, et ce alors que certains patients sont en hypothyroïdie ou hyperthyroïdie confirmée par les valeurs de TSH ou avec une TSH dans les normes. Mis à part les vertiges, symptôme peu spécifique mais non évocateur d'une dysthyroïdie, les symptômes décrits font partie des tableaux cliniques attendus d'hypo et d'hyperthyroïdie, présents également chez les patients avec une TSH dans les normes.

Groupe 2

Les données concernant le groupe 2 (chronologie et/ou valeurs TSH ininterprétables ou manquantes) sont parfaitement similaires à celles du groupe 1, sur toutes les variables analysées. Les différentes caractéristiques décrites pour ce groupe sont accessibles dans l'annexe 3.

4.3 Données de la littérature

La bioéquivalence de la nouvelle formule a été étudiée par l'équipe de Gottwald et al (2017) dans deux études. Les données de sécurité ont été synthétisées à partir des données intégrales accessibles sur le site de l'ANSM et apparaissent en annexes 4 et 5 du rapport.

La première étude est une étude en ouvert, randomisée, en cross-over 2 périodes, 2 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 µg (sous la forme 200µg*3) de LEVOTHYROX® AF versus LEVOTHYROX® NF. Période de wash-out de 35 à 38 jours. Mesure de l'AUC de T0 à 72 heures, et de T3 et T4 (Cmax, AUC et T max). Les paramètres de bioéquivalence étaient fixés à [0.90-1.11] pour l'AUC et le Cmax après ajustement.

Deux cent seize volontaires sains ont été inclus (108 par séquence) et 204 ont terminé l'étude. Les résultats montraient que les exigences de bioéquivalence étaient satisfaites entre AF et NF. Douze volontaires sains ont quitté l'étude prématurément, la moitié pour des raisons de violations de protocole, et les 6 autres pour évènement indésirable : 3 avec l'AF (une tachycardie sinusale, des vertiges, nausées et diarrhées et une otite ; considérés comme non liés au traitement par les investigateurs) et 3 avec la NF (une dépression modérée, considéré en lien avec le traitement ; une augmentation des CPK; considérée comme non liée au traitement et une fracture, considéré comme non lié). Sur les 283 évènements indésirables rapportés au total, 154 sont retenus en lien avec le traitement, 67 avec LEVOTHYROX® NF, et 87 avec LEVOTHYROX® AF. L'effet le plus fréquemment rapporté était la céphalée, chez 24 sujets (dont 16 (22 occurrences) en lien avec l'ancienne formule) versus 25 sujets (dont 16 (26 occurrences) en lien avec la nouvelle formule). Des vertiges étaient rapportés avec LEVOTHYROX® AF et NF. Tous les évènements ont disparu à la fin de l'étude.

Summary of ANOVA of Primary Pharmacokinetic Parameters for Baseline-Adjusted Total T4 (Pharmacokinetic Population)

Parameter	Treatment	N	Geo-LSMean	Ratio (Test/Ref) (%)	90% CI of Ratio	Intra-CV (%)
AUC _{0-72,adj} (hr*ng/mL)	Test	204	1852.079	99.3	95.6 - 103.2	23.7
	Reference	204	1864.359			
C _{max,adj} (ng/mL)	Test	204	53.5473	101.7	98.8 - 104.6	17.7
	Reference	204	52.6736			

CI = Confidence Interval; CV% = Coefficient of Variation Percentage; Geo-LSMean = Geometric Least Square Mean; N = Number of subjects included in the analysis.

Subjects

Test: levothyroxine new formulation.

Reference: levothyroxine old formulation.

ere excluded from the PK Population.

Summary of ANOVA of Secondary Pharmacokinetic Parameters for Total T4 and Total T3 (Pharmacokinetic Population)

Analyte	Parameter	Treatment	N	Geo-LSMean	Ratio (Test/Ref) (%)	90% CI of Ratio	Intra-CV (%)
T3	AUC ₀₋₇₂ (hr*ng/mL)	Test	204	57.1222	99.7	98.8 - 100.6	5.5
		Reference	204	57.2855			
	C _{max} (ng/mL)	Test	204	0.9711	99.9	98.5 - 101.3	8.6
		Reference	204	0.9718			
T4	AUC ₀₋₇₂ (hr*ng/mL)	Test	204	6169.484	99.7	98.8 - 100.6	5.5
		Reference	204	6190.588			
	C _{max} (ng/mL)	Test	204	113.0876	100.6	99.2 - 102.0	8.5
		Reference	204	112.4192			

CI = Confidence Interval; CV% = Coefficient of Variation Percentage; Geo-LSMean = Geometric Least Square Mean, PK = pharmacokinetic; T3 = triiodothyronine T4 = thyroxine

N = Number of subjects included in the analysis.

Subjects

are excluded from the PK Population.

Test: levothyroxine new formulation.

Reference: levothyroxine old formulation.

La deuxième étude est une étude de proportionnalité entre différents dosages de LEVOTHYROX® NF, en ouvert, randomisée, en cross-over 3 périodes, 6 séquences, chez le volontaire sain à jeun recevant une dose unique de 600 µg sous la forme de 50µg*12, 100µg*6 et 200µg*3. Périodes de wash-out de 35 à 38 jours, suivi entre 14 et 18 jours après la prise. Mesure de l'AUC de T0 à 72 heures, et de T3 et T4 (Cmax, AUC et T max). Quarante-deux sujets ont été inclus. Cinq arrêts de traitement en raison de trois violations de protocole, et deux événements indésirables (une thrombose veineuse profonde, non liée au traitement et des vomissements, liés au traitement). Les résultats montraient une proportionnalité entre les doses dans les spécifications requises. Sur les 85 événements indésirables rapportés au total (27 patients concernés), 35 étaient retenus en lien avec le traitement : 9 sont apparus au traitement 12x60µg (5 sujets), 10 au traitement 6x100µg (6 sujets) et 13 au traitement 3x200µg (7 sujets). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée et au traitement 3x200µg, les nausées.

Les effets rapportés au cours de ces 2 études sont des effets attendus et sans critère de gravité. Néanmoins, ces études étant réalisées sur de faibles effectifs de patients, la conclusion sur le profil de sécurité est difficilement extrapolable à la population générale.

Jonkaas et al (2014) rappellent, dans les recommandations sur le traitement de l'hypothyroïdie rédigées sous l'égide de l'American Thyroid Association, les discussions existant aux USA autour des spécialités de lévothyroxine, molécule à marge thérapeutique étroite et pour laquelle la variabilité inter-individuelle est grande. Au-delà des exigences réglementaires des études de bioéquivalence, la FDA impose aux fabricants depuis 2007 une teneur en principe actif sur le produit fini à libération du lot et en fin de péremption de [95-105%] de la valeur cible. Ces spécifications, identiques à celles demandées à Merck par l'ANSM, garantissent une meilleure stabilité du produit au cours du temps et évitent des déséquilibres de la pathologie thyroïdienne qui peuvent exister entre 2 lots d'une même spécialité. En effet, l'analyse des effets indésirables rapportés par les membres de la société américaine d'endocrinologie en 2010 montre, sur les 199 effets relevés en lien avec le traitement, que si 89% sont apparus après un changement de spécialité de levothyroxine, 11% sont apparus sans aucun changement de spécialité (Hennessey et al 2010).

Jonkaas et al soulignent qu'il est souhaitable de maintenir dans le temps les patients avec la même spécialité.

McMillan et al (2016) ont mené chez des patients hypothyroïdiens l'étude CONTROL, dont l'objectif était de comprendre les facteurs de variations d'un traitement par levothyroxine (étude par questionnaires). Sur les 925 patients inclus, deux tiers prenaient le traitement depuis plus de 10 ans et

94% des patients depuis plus de deux ans. Cent vingt quatre patients (13,4%) rapportent des difficultés à contrôler les symptômes d'hypothyroïdie, en particulier ceux qui présentent également des troubles gastro-intestinaux, qui ont été deux fois plus souvent sujets à modification de posologie (au moins deux) dans l'année qui a précédé l'étude. Une modification de posologie de la levothyroxine est rapportée pour 23,4% des patients dans l'année précédente, et 8% rapportent au moins deux modifications au cours de l'année précédente. Vingt pourcent se disent insatisfaits du contrôle de l'hypothyroïdie par leur traitement. Les auteurs notent une discordance entre TSH et symptômes rapportés par les patients.

La réponse au traitement peut être différente selon la maladie thyroïdienne initiale. Ainsi, Carswell en 2013 a montré dans une étude sur 31 enfants, que la TSH ne variait pas significativement dans le groupe après changement de formule. Cependant, en analyse en sous-groupe, la TSH variait de façon plus importante et significative pour les enfants souffrant d'une hypothyroïdie congénitale (20 enfants traités) que pour ceux présentant une hypothyroïdie acquise auto-immune (11 enfants traités). Une adaptation des doses, à la hausse, était requise pour les enfants avec hypothyroïdie congénitale. Les auteurs suggèrent que cette différence pourrait être en lien avec les réserves physiologiques en T3/T4, différentes vraisemblablement selon la pathologie.

Le papier de Faase et al (2010) analyse l'expérience néozélandaise avec ELTROXIN en 2007-2008, situation qui présente beaucoup d'analogie avec la situation vécue en France depuis quelques mois. Début 2007, le laboratoire GSK, commercialisant Eltroxin®, seule spécialité de levothyroxine en Nouvelle-Zélande, change de lieu de fabrication (Allemagne au lieu du Canada), entraînant une modification au niveau des excipients (suppression du lactose) et des couleurs de comprimés. L'agence néozélandaise (Medsafe), quelques mois après la mise à disposition de la nouvelle formule, fait face à un afflux massif de notifications, principalement de patients. La plupart des EI (53%) est en lien avec une hypo- ou hyperthyroïdie, à savoir, par ordre décroissant de fréquence : céphalées, asthénie, prise de poids, myalgies, dépression, palpitations, confusion, arthralgies, perte de mémoire, hypertension artérielle, alopecie. Des EI inattendus, à type de réactions allergiques, sont également rapportés. Différents facteurs sont explorés par les auteurs pour expliquer ce signal :

- Facteurs externes : défiance de la population vis-à-vis des autorités de santé
- Leader d'opinion : personnalité connue relayant le problème
- Couverture médiatique : journaux, réseaux sociaux
- Facteurs liés à une pathologie chronique : patients sensibles aux changements
- Absence d'alternative
- Problème des excipients

Medsafe a demandé une analyse externe auprès de l'agence anglaise (MHRA), qui a listé les points clés à vérifier :

- Qualité pharmaceutique
 - o substance active (provenance, caractéristiques)
 - o process de fabrication : excipients, tests de dissolution
 - o spécifications du produit : 95%-105% depuis la fabrication jusqu'à la péremption
- Etudes de bioéquivalence selon les guidelines
- Revue des données de PV
 - o Minimisation du risque avant le changement
 - o Signalements reçus : surtout des signalements de patients
 - o EI principaux : 53 % en lien avec une hypo- ou hyperthyroïdie. EI inattendus = réactions de type allergique.

Le rapport anglais concluait qu'il n'y avait pas d'explication simple à cet afflux massif de notifications, et retenait la part de l'information insuffisante sur le changement aux professionnels de santé et aux patients, celle des problèmes d'observance induits et celle de l'influence des médias (MHRA 2009).

Les solutions envisagées étaient les suivantes : améliorer la qualité des notifications ; s'appuyer sur les avis d'un comité d'experts indépendants pour la gestion du risque. Enfin, il faut citer, également avec Eltroxin®, l'expérience danoise en 2009-2010, similaire à la précédente (Danish Pharmacovigilance Update 2010).

5- Discussion des résultats

Premier constat : le nombre de signalement d'EI depuis la mise à disposition de LEVOTHYROX® NF est inédit : 14 633 signalements en 6 mois, permettant l'analyse de 5062 cas saisis dans la BNPV sur la période de l'enquête. L'effet amplificateur du portail de signalement du ministère de la santé et des réseaux sociaux est sans doute à prendre en compte, par analogie avec l'expérience néozélandaise. Le pourcentage de patients signalant des EI avec LEVOTHYROX® NF représente 0,6% des patients exposés. L'analyse globale des données de pharmacovigilance ne met pas en évidence d'effets nouveaux entre LEVOTHYROX® AF et NF, en termes de nature et de gravité des cas.

Deuxième constat : l'analyse détaillée des cas de la BNPV permet d'identifier des cas d'hypo- ou d'hyperthyroïdie confirmés par des valeurs de TSH en dehors des normes attendues (166 et 57 cas, respectivement). Ces effets, affectant des patients certainement sensibles à de très faibles variations de doses, étaient attendus, avaient fait l'objet d'une information par l'ANSM dès mars 2017 et avaient motivé l'ouverture de cette enquête de pharmacovigilance. Le même type d'effets avait été mis en évidence lors d'une enquête de pharmacovigilance ouverte en 2011 pour décrire les effets survenus lors de la substitution de LEVOTHYROX® vers les génériques lorsque les premiers génériques du LEVOTHYROX® sont arrivés sur le marché. Depuis cette date, en France, LEVOTHYROX® se trouve en situation de monopole.

Les déséquilibres éventuels induits par le passage de LEVOTHYROX® AF à LEVOTHYROX® NF nécessitent des adaptations de doses qui permettent de rétablir une TSH dans les normes. Le nombre de patients traités pour cancer de la thyroïde avec un objectif de freination de la TSH est faible mais parmi lesquels 2 cas d'hypothyroïdie sont relevés, ce qui souligne l'importance de réaliser très régulièrement des dosages de TSH chez ces patients. Par ailleurs, les données sur l'âge, les indications du traitement, le BMI ne sont probablement pas suffisantes pour faire ressortir d'éventuels facteurs de risque.

Troisième constat : l'analyse individuelle des cas pour lesquels la chronologie et les valeurs de TSH étaient suffisamment documentées permet de mettre en évidence une symptomatologie aspécifique, associant des signes d'hypo- et d'hyperthyroïdie, présente chez des patients à TSH dans les normes attendues mais également chez des patients chez lesquels la biologie est en faveur d'une hypo- ou d'une hyperthyroïdie. Il faut rappeler que la valeur de TSH est supérieure à 10 mUI/L dans 23% des cas, mais que, dans le reste des cas, les valeurs de TSH sont proches de celles observées dans les hypothyroïdies frustrées. A noter les vertiges, qui ne rentrent pas dans un tableau d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, mais qui sont retrouvés dans les EI rapportés avec LEVOTHYROX® AF dans les données du PSUR et les données des études de bioéquivalence.

Les résultats montrent que, chez les patients en hyperthyroïdie, 33% n'ont eu aucun ajustement de posologie. Ceci peut en partie expliquer la persistance des symptômes, voire l'apparition d'autres symptômes.

L'absence d'évolution favorable des signes cliniques après une modification de dose chez des patients à TSH en dehors des valeurs normales est difficilement interprétable car le recul sur l'impact de l'ajustement de la dose est souvent insuffisant pour conclure (délai entre modification de posologie et signalement inférieur à 1 mois).

Les effets présentés par les patients chez lesquels est notée une évolution favorable sont identiques à ceux des patients non rétablis, à savoir fatigue/asthénie, variation de la TSH, céphalées, vertiges, palpitations, insomnie, poids augmenté, contractures musculaires/myalgies. 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.

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.

6- Conclusions et propositions du CRPV

Conclusion

Cette enquête intermédiaire confirme la survenue de déséquilibre thyroïdien quand un patient passe de LEVOTHYROX® AF vers NF. Ces effets étaient attendus et ont fait l'objet d'une communication de l'ANSM dès mars 2017 au travers d'un document Questions/Réponses mais sans doute insuffisamment connu des professionnels de santé et des patients.

Le profil clinique des effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX® NF est semblable à celui de LEVOTHYROX® AF. Cependant, la fréquence de signalement inattendue et surtout 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 doivent être discutées.

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.

Références

- ANSM. Les médicaments génériques : des médicaments à part entière – Décembre 2012. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/980b4a8a5556688a4cf770416dc70434.pdf. Pages 41-42.
- ANSM Point d'information Levothyrox. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyrox-levothyroxine-changement-de-formule-et-de-couleur-des-boites-Point-d-Information> (en date du 02.03.2017 - consulté le 01.10.2017)
- Carswell JM et al. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):610-7.
- Danish Pharmacovigilance Update. Newsletter from the Danish Medicines Agency. Status on Eltroxin®. 19 August 2010. Volume1; 2.
- Faasse K et al. Medicine and the Media. Thyroxine: anatomy of a health scare. *BMJ.* 2009 Dec 29;339:b5613.
- Gottwald-Hostalek U et al. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr Med Res Opin* 2017;33(2):169-174.
- Hennessey JV et al. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the american thyroid association, american association of clinical endocrinologists, and the endocrine society. *Endocr Pract.* 2010;16(3):357-70.
- Jonklaas J et al; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 2014 Dec;24(12):1670-751.
- Jonklaas J. Update on the Treatment of Hypothyroidism. *Curr Opin Oncol* 2016; 28(1): 18–25.
- La Revue Prescrire. Hypothyroïdies chez les adultes. De la lévothyroxine selon la clinique et la biologie, mais non pour toute élévation de la TSH. *Rev Prescrire* 2015 ; 35 (379) : 355-362.
- McMillan M et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs R D.* 2016;16(1):53-68.
- Medsafe. Safety Information (Revised: 4 July 2013). Eltroxin Formulation Change. <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/EltroxinInfo.asp> (consulté le 16.09.2017).
- MHRA. Expert review of Medsafe's pre-licensing assessment and pharmacovigilance activities for a new formulation of Eltroxin® 50 mcg and 100 mcg tablets. 06 october 2009. <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/MHRA%20Report.pdf>
- Saravanan P et al. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(5):577-85.
- SFE-HAS. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. Avril 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf

ANNEXES

Annexe 1 : Répartition par SOC des EI déclarés dans les 135 cas graves issus de la requête large (décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation, invalidité, anomalie congénitale)

SOC	Nombre d'EI
Genrl	109
Fatigue	41
Asthénie	22
Malaise	17
Douleur thoracique	4
Douleur	4
Gêne thoracique	4
Fièvre	2
Sensation d'état anormal	2
Mort	2
Sensation de nervosité	1
Sensation de chaud	1
Troubles de la démarche	1
Détérioration générale de l'état de santé	1
Sensation de froid	1
Frissons	1
Soif	1
Oedème	1
Oedème généralisé	1
Affection aggravée	1
Gonflement périphérique	1
Nerv	77
Céphalée	22
Migraine	6
Perturbation de l'attention	6
Amnésie	5
Trouble de l'équilibre	5
Sensation vertigineuse	4
Paresthésie	4
Tremblement	3
Somnolence	2
Hypoesthésie	2
Atteinte de la mémoire	2
Dystasie	2
Fourmillements	2
Epilepsie	1
Chutes brusques par dérobement des jambes	1
Accident ischémique transitoire	1
Clonus	1
Aphonie	1
Migraine avec aura	1
Céphalée de tension	1
Parésie faciale	1
Trouble de la parole	1
Crise tonico-clonique généralisée	1
Perte de conscience	1
Hémorragie cérébrale	1
Inv	67
Poids augmenté	17
TSH sanguine augmentée	16
TSH sanguine normale	8
Poids diminué	6
TSH sanguine diminuée	6
TSH sanguine	4
TSH sanguine anormale	2
Tri-iodothyronine diminuée	1
Tri-iodothyronine libre anormale	1
Pression artérielle augmentée	1
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	1

Gamma-glutamyltransférase augmentée	1
Concentration médicamenteuse modifiée	1
Thyroxine libre anormale	1
Transaminases augmentées	1
Psych	59
Insomnie	19
Dépression	9
Anxiété	7
Trouble du sommeil	5
Irritabilité	3
Agitation	2
Humeur modifiée	2
Labilité affective	1
Humeur dépressive	1
Tension nerveuse	1
Troubles affectifs	1
Etat confusionnel	1
Colère	1
Stress	1
Apathie	1
Hallucination auditive	1
Insomnie de début de nuit	1
Insomnie de milieu de nuit	1
Hypomanie	1
Gastr	58
Nausée	17
Diarrhée	12
Vomissement	4
Douleur abdominale haute	3
Trouble gastro-intestinal	3
Distension abdominale	3
Douleur abdominale	3
Dyspepsie	2
Constipation	2
Douleur gastro-intestinale	2
Hémorragie de varices oesophagiennes	1
Bouche sèche	1
Selles molles	1
Colite	1
Colite ischémique	1
Pancréatite	1
Perforation iléale	1
Ear	42
Vertige	38
Acouphène	4
Musc	39
Myalgie	12
Contractures musculaires	9
Arthralgie	8
Tuméfaction articulaire	2
Faiblesse musculaire	2
Extrémités douloureuses	2
Douleur osseuse	1
Trouble musculaire	1
Cervicalgie	1
Raideur musculosquelettique	1
Skin	36
Alopécie	10
Hyperhidrose	7
Alopécie diffuse	5
Rash	2
Eczéma	2
Sécheresse cutanée	2
Pemphigoïde	1
Pelade	1
Erythème noueux	1

Dermite bulleuse	1
Sueurs nocturnes	1
Onychomadèse	1
Vasculite d'hypersensibilité	1
Hypertrichose	1
Card	35
Palpitations	11
Tachycardie	7
Arythmie	4
Fibrillation auriculaire	4
Trouble cardiaque	2
Bradycardie	2
Infarctus du myocarde	2
Extrasystoles	1
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	1
Insuffisance cardiaque	1
Vasc	22
Bouffée de chaleur	10
Hypertension	6
Hypotension	4
Maladie veineuse périphérique	1
Infarctus	1
Eye	21
Vision trouble	8
Sécheresse oculaire	4
Défauts visuels	3
Douleur oculaire	3
Baisse de l'acuité visuelle	1
Xérophtalmie	1
Augmentation de la sécrétion lacrymale	1
Metab	14
Gain pondéral anormal	3
Appétit diminué	3
Hypoglycémie	2
Amaigrissement léger	2
Hypophagie	1
Hyponatrémie	1
Hypokaliémie	1
Hypochlorémie	1
Resp	13
Dyspnée	7
Oedème pulmonaire	1
Dysphonie	1
Pneumopathie interstitielle diffuse	1
Toux	1
Arrêt respiratoire	1
Emphysème	1
Hepat	7
Lésion hépatocellulaire	2
Hypertension portale non-cirrhotique	1
Ictère	1
Fonction hépatique anormale	1
Cholestase	1
Hyperplasie régénérative nodulaire	1
Renal	6
Insuffisance rénale aiguë	2
Pollakiurie	1
Insuffisance rénale chronique	1
Diabète insipide néphrogénique	1
Calcul urinaire	1
Prod	6
Problème de formule du produit	6
Preg	4
Restriction de croissance foetale	1
Oligoamnios	1
Hypotrophie foetale	1

Nouveau-né prématuré	1
Endo	4
Hypothyroïdie	2
Hyperthyroïdie	2
Inj&P	3
Chute	2
Intoxication volontaire	1
Cong	3
Cardiopathie congénitale	1
Microcéphalie	1
Kyste thyroïdienne	1
SocCi	1
Utilisateur d'aide à la marche	1
Immun	1
Hypersensibilité	1
Infec	1
Thrombose du sinus caverneux	1
Total général	628

Annexe 2 : Répartition par SOC de tous les EI déclarés dans le groupe 1

Répartition des EI par SOC	Sous-groupes			Total général
	Hyperthyroïdie	Hypothyroïdie	TSH Normales	
Card	2,8%	3,2%	3,0%	3,0%
Arythmie	0,0%	0,4%	0,2%	0,2%
Bradycardie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Extrasystoles	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Extrasystoles supraventriculaires	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Palpitations	0,8%	1,8%	1,8%	1,7%
Tachycardie	2,0%	0,5%	0,8%	0,8%
Tachycardie sinusale	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Trouble cardiaque	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Trouble cardiovasculaire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Ear	5,6%	4,3%	4,2%	4,4%
Acouphène	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Vertige	5,3%	4,0%	3,9%	4,2%
Endo	1,4%	1,8%	0,2%	1,0%
Douleur de la thyroïde	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hyperthyroïdie	1,4%	0,1%	0,1%	0,3%
Hypothyroïdie	0,0%	1,7%	0,0%	0,7%
Eye	0,8%	1,5%	1,8%	1,5%
Baisse de l'acuité visuelle	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Cécité	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Défauts visuels	0,3%	0,2%	0,3%	0,2%
Douleur oculaire	0,3%	0,4%	0,2%	0,3%
Gêne oculaire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hyperhémie oculaire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Métamorphopsie	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Sécheresse oculaire	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Trouble vasculaire oculaire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Vision trouble	0,3%	0,6%	0,7%	0,6%
Gastr	9,8%	9,3%	10,5%	9,9%
Altération de la couleur de la langue	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Bouche sèche	0,6%	0,4%	0,3%	0,4%
Bruits gastro-intestinaux anormaux	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Colite	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Constipation	1,4%	0,8%	1,2%	1,1%
Diarrhée	1,4%	1,5%	1,4%	1,5%
Distension abdominale	0,6%	0,8%	0,5%	0,6%
Douleur abdominale	1,1%	0,8%	1,0%	0,9%
Douleur abdominale haute	0,6%	0,1%	0,5%	0,4%
Douleur gastro-intestinale	0,3%	0,5%	0,3%	0,4%
Dysesthésie orale	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%

Dyspepsie	0,6%	0,6%	0,4%	0,5%
Dysphagie	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Fissure anale	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Flatulence	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Gastrite	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Glossodynie	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Hémorroïdes	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Nausée	2,5%	1,6%	1,8%	1,8%
Reflux gastro-oesophagien	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Saignement gingival	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Selles fréquentes	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Selles molles	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Trouble de la motricité gastro-intestinale	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Trouble gastrique	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Trouble gastro-intestinal	0,3%	1,2%	1,6%	1,3%
Vomissement	0,3%	0,2%	0,3%	0,2%
Genrl	15,6%	16,5%	13,7%	15,1%
Asthénie	1,4%	3,0%	2,0%	2,3%
Détérioration générale de l'état de santé	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Douleur	0,8%	0,4%	0,5%	0,5%
Douleur thoracique	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%
Faim	0,3%	0,1%	0,1%	0,1%
Fatigue	10,3%	9,7%	8,4%	9,2%
Frissons	0,0%	0,3%	0,3%	0,2%
Gêne	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Gêne thoracique	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%
Hyperthermie	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Inefficacité médicamenteuse	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Inflammation	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Intolérance à la température	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Malaise	1,1%	0,5%	0,6%	0,6%
Oedème	0,3%	0,0%	0,1%	0,1%
Oedèmes périphériques	0,0%	0,2%	0,0%	0,1%
Pleurs	0,0%	0,3%	0,2%	0,2%
Réponse thérapeutique diminuée	0,0%	0,3%	0,0%	0,1%
Sensation de chaud	0,0%	0,2%	0,1%	0,1%
Sensation de froid	0,0%	0,3%	0,1%	0,2%
Sensation de modification de la température corporelle	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Sensation de nervosité	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Sensation d'état anormal	0,3%	0,1%	0,2%	0,2%
Soif	0,3%	0,0%	0,2%	0,1%
Troubles de la démarche	0,0%	0,1%	0,3%	0,2%
Hepat	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Douleur biliaire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hépatalgie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%

Immun	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Hypersensibilité	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Infec	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Zona	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Inj&P	0,3%	0,0%	0,2%	0,1%
Brûlure de l'oeil	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Brûlure des organes internes	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Chute	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Inv	20,4%	21,3%	20,0%	20,6%
Cholestérol sanguin augmenté	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Clairance de la créatinine diminuée	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Fréquence cardiaque augmentée	0,3%	0,1%	0,0%	0,1%
Hormones thyroïdiennes augmentées	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Poids augmenté	2,8%	4,2%	2,7%	3,3%
Poids diminué	1,4%	0,6%	0,9%	0,8%
Pression artérielle augmentée	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%
Température augmentée	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Thyroxine libre augmentée	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Thyroxine libre diminuée	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Triglycérides sanguins augmentés	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
TSH sanguine	1,1%	0,8%	4,1%	2,4%
TSH sanguine anormale	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
TSH sanguine augmentée	0,3%	14,8%	7,7%	9,5%
TSH sanguine diminuée	14,0%	0,1%	3,5%	3,7%
TSH sanguine normale	0,0%	0,0%	0,4%	0,2%
Metab	1,1%	0,9%	0,7%	0,8%
Appétit diminué	0,8%	0,4%	0,5%	0,5%
Déshydratation	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Diabète	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Gain pondéral anormal	0,0%	0,3%	0,0%	0,1%
Polydipsie	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Trouble de l'appétit	0,3%	0,0%	0,1%	0,1%
Musc	6,7%	8,2%	9,1%	8,4%
Arthralgie	0,8%	1,7%	1,5%	1,5%
Cervicalgie	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Contractures musculaires	2,2%	2,6%	3,2%	2,8%
Dorsalgie	0,0%	0,3%	0,2%	0,2%
Douleur de la mâchoire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Douleur musculosquelettique du thorax	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Extrémités douloureuses	0,6%	0,8%	1,1%	0,9%
Faiblesse musculaire	0,3%	0,1%	0,4%	0,2%
Fatigue musculaire	0,0%	0,3%	0,0%	0,1%
Gêne dans un membre	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Myalgie	2,0%	1,7%	1,8%	1,8%
Raideur articulaire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Raideur musculosquelettique	0,3%	0,0%	0,4%	0,2%

Tendinite	0,0%	0,3%	0,2%	0,2%
Ténosynovite sténosante	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Tuméfaction articulaire	0,3%	0,1%	0,0%	0,1%
Nerv	11,2%	11,7%	12,0%	11,8%
Amnésie	1,1%	0,7%	0,7%	0,8%
Aphasie	0,3%	0,3%	0,1%	0,2%
Atteinte de la mémoire	0,3%	0,4%	0,9%	0,6%
Aura	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Céphalée	4,7%	5,2%	4,8%	5,0%
Céphalée de tension	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Coordination anormale	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Déficit sensoriel	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Dystasie	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Fourmillements	0,0%	0,3%	0,3%	0,2%
Hyperactivité psychomotrice	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Hyperesthésie	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hypersomnie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Hypoesthésie	0,3%	0,1%	0,2%	0,2%
Migraine	0,6%	0,8%	1,1%	0,9%
Migraine avec aura	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Névralgie	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Névralgie du trijumeau	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Paresthésie	0,8%	0,1%	0,2%	0,2%
Perturbation de l'attention	0,3%	1,0%	1,1%	0,9%
Petit mal épileptique	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Sciatique	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Sensation vertigineuse	1,4%	0,7%	0,7%	0,8%
Sommeil de mauvaise qualité	0,0%	0,2%	0,4%	0,2%
Somnolence	0,6%	0,3%	0,4%	0,4%
Syndrome du canal carpien	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Tremblement	0,3%	0,6%	0,5%	0,5%
Trouble de l'équilibre	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Trouble du langage	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Prod	0,8%	1,8%	1,7%	1,6%
Problème de formule du produit	0,8%	1,7%	1,7%	1,6%
Problème d'efficacité mesurée du produit	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Psych	10,3%	9,9%	11,5%	10,7%
Agitation	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Agression	0,3%	0,0%	0,1%	0,1%
Anxiété	0,6%	0,8%	0,8%	0,8%
Apathie	0,3%	0,1%	0,1%	0,1%
Attaque de panique	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Bruxisme	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Cauchemar	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Dépression	0,8%	0,8%	0,9%	0,8%
Diminution de la libido	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%

Etat confusionnel	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Humeur dépressive	0,8%	0,5%	0,4%	0,5%
Humeur modifiée	0,6%	0,3%	0,3%	0,3%
Insomnie	3,4%	3,4%	4,1%	3,7%
Insomnie de début de nuit	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Insomnie de milieu de nuit	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Irritabilité	0,8%	0,7%	1,3%	1,0%
Labilité affective	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Modification de la personnalité	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Nervosité	1,4%	0,5%	0,4%	0,6%
Perte de la libido	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Sauts d'humeur	0,0%	0,1%	0,2%	0,1%
Stress	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Symptôme dépressif	0,0%	0,0%	0,2%	0,1%
Symptôme psychiatrique	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Tension nerveuse	0,3%	0,3%	0,0%	0,2%
Trouble affectif	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Trouble du sommeil	1,1%	1,1%	1,1%	1,1%
Troubles affectifs	0,0%	0,5%	0,4%	0,4%
Renal	0,3%	0,2%	0,4%	0,3%
Colique néphrétique	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Douleur rénale	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Nycturie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Pollakiurie	0,3%	0,1%	0,3%	0,2%
Repro	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%
Aménorrhée	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur mammaire	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Hémorragie utérine	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Règles irrégulières	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Trouble menstruel	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Resp	1,4%	0,6%	1,1%	1,0%
Asthme	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Crise d'asthme	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Douleur oropharyngée	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Dysphonie	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Dyspnée	0,8%	0,4%	0,5%	0,5%
Emphysème	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Epistaxis	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Eternuement	0,3%	0,0%	0,1%	0,1%
Etouffement	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hoquet	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Trouble respiratoire	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Skin	7,8%	6,0%	6,8%	6,7%
Acné	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Alopécie	1,1%	1,0%	1,7%	1,3%
Alopécie diffuse	2,5%	2,7%	2,3%	2,5%

Ecchymose	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Eczéma	0,0%	0,2%	0,1%	0,1%
Hyperhidrose	2,8%	1,0%	1,3%	1,4%
Onychoclasie	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Pellicules	0,0%	0,1%	0,1%	0,1%
Prurit	0,3%	0,2%	0,4%	0,3%
Rash prurigineux	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Réaction de photosensibilité	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Sécheresse cutanée	0,3%	0,2%	0,4%	0,3%
Sueur froide	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Sueurs nocturnes	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%
Texture anormale des cheveux	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Trouble de la peau	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Urticaire	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Surg	0,0%	0,2%	0,0%	0,1%
Changement de traitement	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Isolement du patient	0,0%	0,1%	0,0%	0,0%
Vasc	3,4%	1,9%	2,6%	2,5%
Bouffée congestive	0,3%	0,1%	0,0%	0,1%
Bouffée de chaleur	1,7%	1,1%	1,7%	1,5%
Froideur des extrémités	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Hypertension	0,6%	0,2%	0,5%	0,4%
Hypotension	0,6%	0,5%	0,3%	0,4%
Maladie veineuse périphérique	0,3%	0,0%	0,0%	0,0%
Variation de la pression artérielle	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Total général	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Annexe 3 : Description des patients du groupe 2

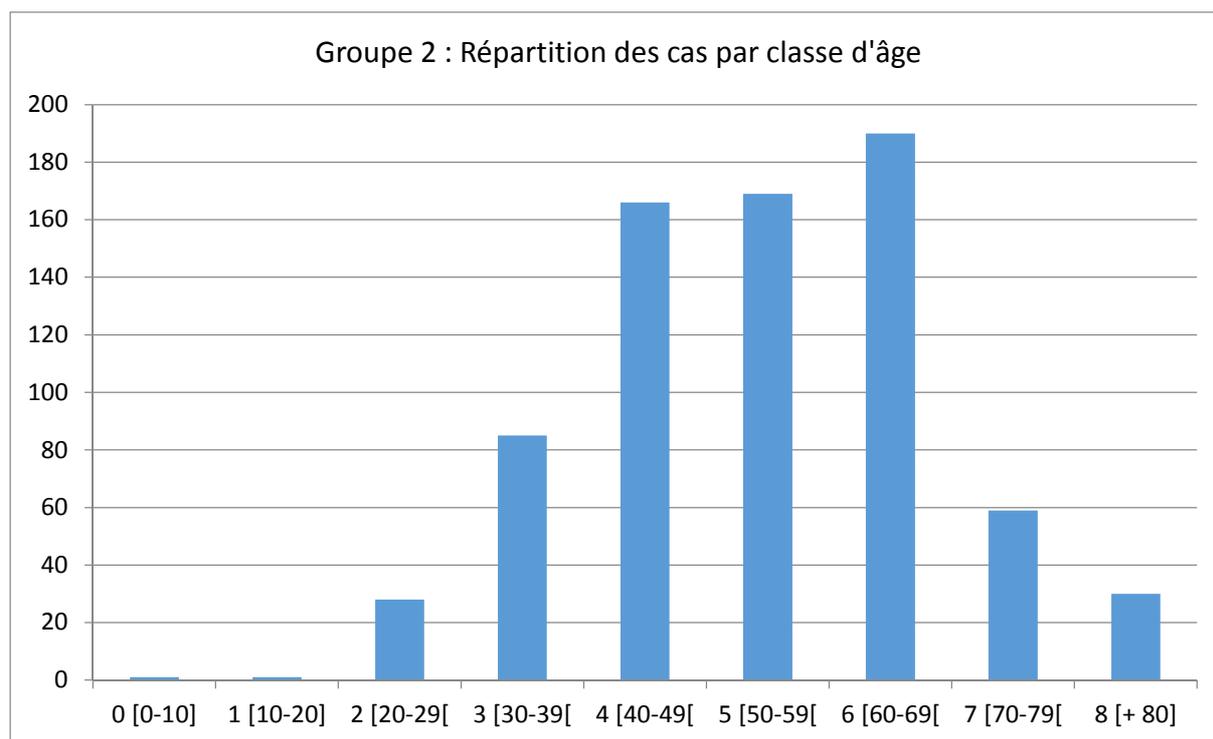
Caractéristiques des patients du Groupe 2

Nombre de cas	729
Sexe F (%)	91,2
Age (moyenne +/- SD) [min-max]	53 (13,4)* [2 - 94]
BMI (moyenne +/- SD) [min-max]	25,8 (5,3)** [14 -55]
Résolution des symptômes (%)	
Oui	6,3
Non	92,7
Décès	0,1
Sans objet	0,8
Nombre d'EI	4354
Nombre d'EI médian par cas	6

* 19 données manquantes ** 125 données manquantes

Il faut noter que dans 115 observations (soit 16% des cas du groupe 2), la TSH avait une valeur en dehors des normes avant l'introduction de LEVOTHYROX® NF.

Répartition des cas par classe d'âge



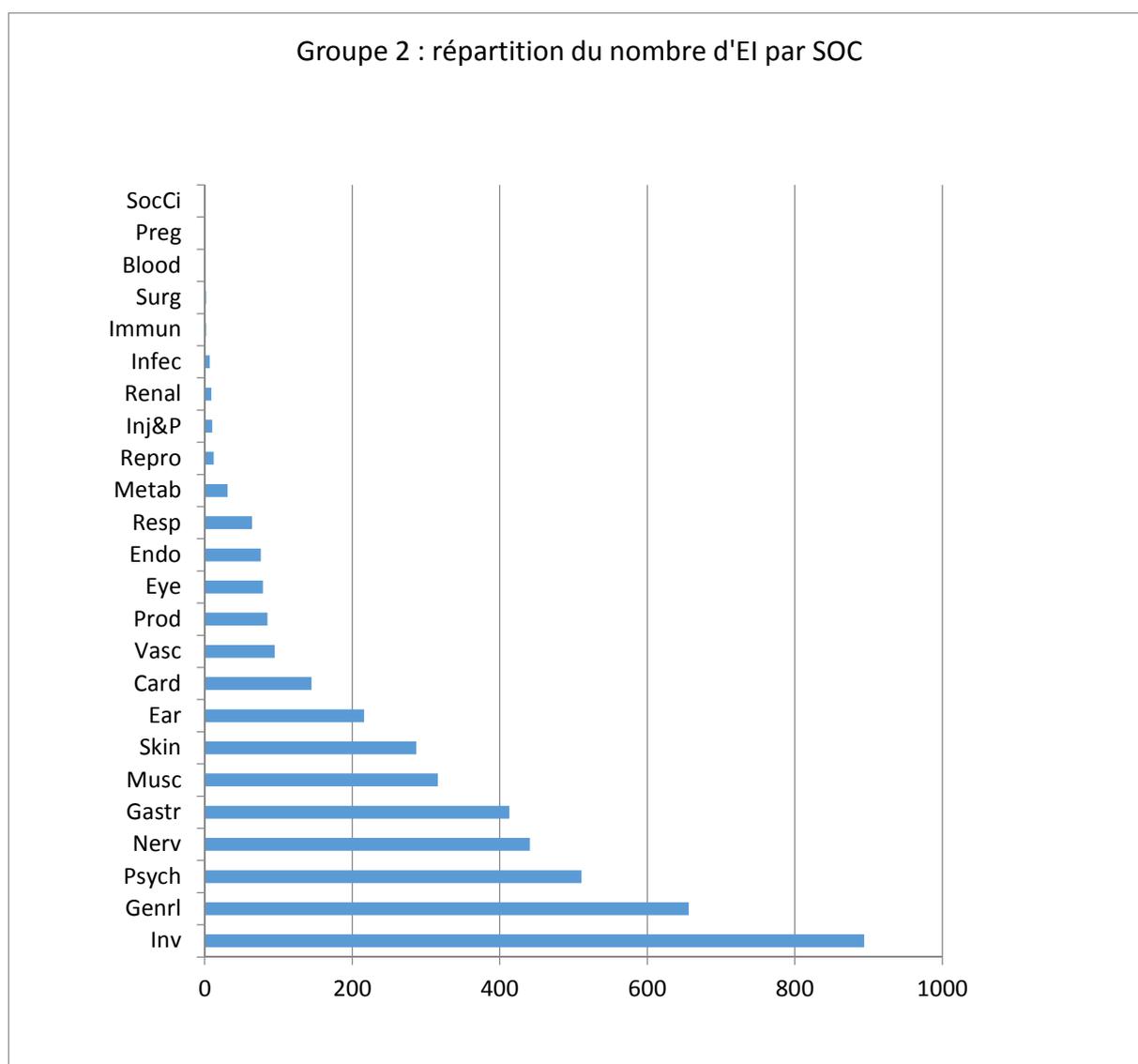
Répartition des indications

Indication	Nombre de cas
Hypothyroïdie	298
Thyroïdectomie	188
Non renseigné	86
Maladie de Hashimoto	85
Autres trouble thyroïdiens	44
Maladie de Basedow	11
Cancer de la thyroïde	10
Hypothyroïdie congénitale	5
Hyperthyroïdie	2

Modification du traitement après survenue des EI

Modification du traitement	Nombre de cas (%)
oui	28,7%
non	33,9%
arrêt	3,4%
switch gouttes	2,7%
switch AF	1,8%
switch Euthyral	0,7%
inconnu	28,8%

Nombre d'EI par SOC



Pourcentage des principaux EI (en regroupant certains termes MedDRA recouvrant les mêmes symptômes) dans chaque SOC (> 1% en fréquence), rapporté au nombre total d'EI

Principaux EI par SOC	Nombre total d'EI	% EI totaux
Card	119	2,7
Palpitations	86	2,0
Tachycardie	33	0,8
Ear	198	4,5
Vertige	198	4,5
Gastr	325	7,5
Constipation	43	1,0
Diarrhée	66	1,5
Douleur abdominale	38	0,9
Douleur abdominale haute	20	0,5
Douleur gastro-intestinale	7	0,2

Nausée	101	2,3
Selles fréquentes	3	0,1
Selles molles	1	0,0
Trouble gastro-intestinal	34	0,8
Vomissement	12	0,3
Genrl	526	12,1
Asthénie	99	2,3
Fatigue	403	9,3
Malaise	24	0,6
Inv	172	4,0
Poids augmenté	147	3,4
Poids diminué	25	0,6
Musc	268	6,2
Arthralgie	57	1,3
Contractures musculaires	108	2,5
Dorsalgie	3	0,1
Extrémités douloureuses	23	0,5
Myalgie	77	1,8
Nerv	328	7,5
Amnésie	34	0,8
Atteinte de la mémoire	15	0,3
Céphalée	210	4,8
Migraine	28	0,6
Migraine avec aura	1	0,0
Perturbation de l'attention	40	0,9
Psych	388	8,9
Cauchemar	3	0,1
Dépression	71	1,6
Humeur dépressive	11	0,3
Insomnie	160	3,7
Insomnie de début de nuit	5	0,1
Insomnie de milieu de nuit	3	0,1
Irritabilité	58	1,3
Nervosité	22	0,5
Symptôme dépressif	3	0,1
Trouble du sommeil	52	1,2
Skin	209	4,8
Alopécie	68	1,6
Alopécie diffuse	85	2,0
Hyperhidrose	56	1,3
Vasc	63	1,4
Bouffée de chaleur	63	1,4

Répartition par SOC de tous les EI déclarés dans le groupe 2

Répartition des EI par SOC	Total EI pour chaque SOC(%)
Blood	0,02%
Anémie	0,02%
Card	3,33%
Arythmie	0,25%
Bloc auriculoventriculaire du deuxième degré	0,02%
Bradycardie	0,05%
Extrasystoles	0,21%
Fibrillation auriculaire	0,02%
Palpitations	1,98%
Tachycardie	0,76%
Trouble cardiaque	0,05%
Ear	4,96%
Acouphène	0,37%
Surdité	0,02%
Vertige	4,55%
Vertige positionnel	0,02%
Endo	1,75%
Douleur de la thyroïde	0,07%
Goitre	0,07%
Hyperthyroïdie	0,67%
Hypothyroïdie	0,85%
Thyroïdite	0,02%
Trouble thyroïdien	0,07%
Eye	1,81%
Asth�nolie	0,05%
Augmentation de la sécrétion lacrymale	0,02%
Baisse de l'acuité visuelle	0,05%
Décollement du vitré	0,02%
Défauts visuels	0,30%
Douleur oculaire	0,16%
Eblouissement	0,02%
Exophtalmie	0,05%
Gêne oculaire	0,02%
Irritation oculaire	0,07%
Photophobie	0,05%
Presbytie	0,02%
Sécheresse oculaire	0,14%
Sensation anormale dans l'oeil	0,02%
Strabisme	0,02%
Trouble de l'oeil	0,07%
Vision trouble	0,69%
Xérophtalmie	0,05%
Gastr	9,49%
Altération de la couleur de la langue	0,02%

Bouche sèche	0,21%
Colite	0,05%
Constipation	0,99%
Diarrhée	1,52%
Distension abdominale	0,48%
Douleur abdominale	0,87%
Douleur abdominale haute	0,46%
Douleur gastro-intestinale	0,16%
Dyspepsie	0,51%
Dysphagie	0,05%
Eructation	0,02%
Flatulence	0,11%
Gêne abdominale	0,05%
Hémorroïdes	0,02%
Hyperchlorhydrie	0,05%
Modification de la salive	0,02%
Nausée	2,32%
Paresthésie orale	0,02%
Ptyalisme	0,02%
Reflux gastro-oesophagien	0,07%
Saignement gingival	0,02%
Selles fréquentes	0,07%
Selles molles	0,02%
Stomatite	0,02%
Subiléus	0,02%
Trouble de la motricité gastro-intestinale	0,14%
Trouble dentaire	0,02%
Trouble gastrique	0,02%
Trouble gastro-intestinal	0,78%
Trouble gastro-intestinal fonctionnel	0,07%
Vomissement	0,28%
Genrl	15,07%
Affection aggravée	0,02%
Asthénie	2,27%
Détérioration générale de l'état de santé	0,07%
Douleur	0,34%
Douleur thoracique	0,16%
Faim	0,02%
Fatigue	9,26%
Fièvre	0,14%
Frissons	0,14%
Gêne	0,02%
Gêne thoracique	0,28%
Gonflement périphérique	0,07%
Hyperthermie	0,02%
Inefficacité médicamenteuse	0,05%

Intolérance à la température	0,02%
Malaise	0,55%
Oedème	0,02%
Oedème généralisé	0,02%
Oedèmes périphériques	0,14%
Pleurs	0,11%
Réponse thérapeutique augmentée	0,02%
Réponse thérapeutique diminuée	0,07%
Sécheresse muqueuse	0,02%
Sensation de chaud	0,07%
Sensation de froid	0,32%
Sensation de modification de la température corporelle	0,07%
Sensation de nervosité	0,25%
Sensation d'ébriété	0,05%
Sensation d'état anormal	0,18%
Sensation d'oppression	0,07%
Soif	0,11%
Syndrome grippal	0,02%
Tuméfaction	0,02%
Tuméfaction locale	0,02%
Xérose	0,02%
Immun	0,05%
<hr/>	
Hypersensibilité	0,05%
Infec	0,16%
<hr/>	
Gingivite	0,02%
Grippe	0,02%
Infection à teigne	0,02%
Infection cutanée	0,02%
Infection fongique	0,02%
Infection mycotique vulvovaginale	0,02%
Infection pulmonaire	0,02%
Inj&P	0,23%
<hr/>	
Brûlure de la cavité orale	0,02%
Brûlure de l'oeil	0,02%
Chute	0,09%
Contusion	0,02%
Coup de chaleur	0,02%
Formulation incorrecte du produit administré	0,02%
Lésion de la gencive	0,02%
Inv	20,53%
<hr/>	
Bilirubine sanguine augmentée	0,02%
Cholestérol sanguin	0,02%
Cholestérol sanguin augmenté	0,05%
Concentration médicamenteuse modifiée	0,07%
Créatine phosphokinase sanguine augmentée	0,02%
Durée du transit intestinal diminuée	0,02%

Exploration fonctionnelle de la thyroïde anormale	0,07%
Fréquence cardiaque augmentée	0,02%
Fréquence cardiaque irrégulière	0,07%
Glucose sanguin augmenté	0,02%
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	0,02%
Poids	0,02%
Poids anormal	0,02%
Poids augmenté	3,38%
Poids diminué	0,57%
Pourcentage de lymphocytes diminué	0,02%
Pression artérielle augmentée	0,07%
Pression artérielle diminuée	0,02%
Température augmentée	0,02%
Test sanguin anormal	0,02%
Thyroxine augmentée	0,09%
Thyroxine libre	0,02%
Thyroxine libre anormale	0,02%
Thyroxine libre augmentée	0,05%
Thyroxine libre diminuée	0,02%
Tri-iodothyronine augmentée	0,07%
Tri-iodothyronine diminuée	0,05%
Tri-iodothyronine libre anormale	0,02%
Triiodothyronine libre diminuée	0,02%
TSH sanguine	1,79%
TSH sanguine anormale	1,29%
TSH sanguine augmentée	7,90%
TSH sanguine diminuée	4,57%
TSH sanguine normale	0,05%
Metab	0,71%
Amaigrissement léger	0,02%
Appétit diminué	0,30%
Gain pondéral anormal	0,23%
Hyperglycémie	0,02%
Hypocalcémie	0,02%
Hypoglycémie	0,02%
Poids fluctuant	0,05%
Rétention liquidienne	0,02%
Trouble de l'appétit	0,02%
Musc	7,26%
Arthralgie	1,31%
Arthropathie	0,02%
Bursite	0,02%
Cervicalgie	0,09%
Contractions fasciculaires	0,05%
Contractures musculaires	2,48%
Dorsalgie	0,07%

Douleur de la mâchoire	0,02%
Douleur d'un tendon	0,05%
Douleur musculosquelettique	0,09%
Douleur osseuse	0,05%
Extrémités douloureuses	0,53%
Faiblesse musculaire	0,18%
Fatigue musculaire	0,07%
Gêne dans un membre	0,11%
Gêne musculosquelettique	0,02%
Myalgie	1,77%
Raideur articulaire	0,02%
Raideur musculosquelettique	0,07%
Tendinite	0,07%
Tension musculaire	0,02%
Trouble musculaire	0,02%
Tuméfaction articulaire	0,11%
Nerv	10,13%
Accident ischémique transitoire	0,02%
Amnésie	0,78%
Aphasie	0,05%
Atteinte de la mémoire	0,34%
Céphalée	4,82%
Clonus	0,02%
Dysgueusie	0,02%
Endormissement soudain	0,02%
Etat de mal migraineux	0,02%
Fourmillements	0,14%
Gêne de la tête	0,02%
Hyperactivité psychomotrice	0,02%
Hypoesthésie	0,07%
Hypokinésie	0,02%
Hypotonie	0,07%
Migraine	0,64%
Migraine avec aura	0,02%
Paresthésie	0,14%
Perte de conscience	0,11%
Perturbation de l'attention	0,92%
Prodromes de syncope	0,05%
Sensation de brûlure	0,02%
Sensation de brûlure muqueuse	0,02%
Sensation vertigineuse	0,46%
Sommeil de mauvaise qualité	0,16%
Somnolence	0,32%
Stupeur	0,02%
Syncope	0,02%
Syndrome du canal carpien	0,02%

Tremblement	0,37%
Trouble cognitif	0,05%
Trouble de la parole	0,07%
Trouble de l'équilibre	0,23%
Trouble sensoriel	0,02%
Preg	0,02%
<hr/>	
Avortement spontané	0,02%
Prod	1,95%
<hr/>	
Problème de forme du produit	0,02%
Problème de formule du produit	1,84%
Problème de substitution du produit	0,07%
Problème matériel du dispositif	0,02%
Psych	11,74%
<hr/>	
Agitation	0,21%
Agression	0,09%
Anxiété	0,78%
Apathie	0,07%
Attaque de panique	0,02%
Baisse de l'intérêt	0,02%
Boulimie	0,02%
Cauchemar	0,07%
Colère	0,07%
Comportement d'évitement social	0,02%
Dépression	1,63%
Désorientation	0,05%
Diminution de la libido	0,05%
Etat confusionnel	0,05%
Fatigue mentale	0,05%
Hallucination auditive	0,02%
Humeur dépressive	0,25%
Humeur modifiée	0,37%
Idées suicidaires	0,05%
Impatience	0,02%
Impatiences	0,02%
Insomnie	3,67%
Insomnie de début de nuit	0,11%
Insomnie de milieu de nuit	0,07%
Irritabilité	1,33%
Nervosité	0,51%
Pensées négatives	0,05%
Perte de la libido	0,07%
Réaction de panique	0,02%
Sauts d'humeur	0,30%
Stress	0,05%
Symptôme dépressif	0,07%
Syndrome de burnout	0,09%

Trouble affectif	0,07%
Trouble de la libido	0,02%
Trouble du sommeil	1,19%
Troubles affectifs	0,18%
Renal	0,21%
Impériosité mictionnelle	0,02%
Incontinence	0,02%
Incontinence urinaire	0,02%
Oligurie	0,02%
Pollakiurie	0,07%
Trouble des voies urinaires	0,02%
Vessie douloureuse	0,02%
Repro	0,28%
Aménorrhée	0,02%
Douleur mammaire	0,05%
Hypoménorrhée	0,02%
Ménorragie	0,02%
Métrorragie	0,05%
Polyménorrhée	0,02%
Règles irrégulières	0,05%
Trouble menstruel	0,05%
Resp	1,47%
Affection des cordes vocales	0,02%
Arrêt respiratoire	0,02%
Douleur oropharyngée	0,05%
Dysphonie	0,05%
Dyspnée	0,90%
Dyspnée d'effort	0,02%
Epistaxis	0,02%
Etouffement	0,02%
Gorge sèche	0,02%
Irritation de la gorge	0,05%
Oedème pharyngé	0,02%
Sécheresse nasale	0,02%
Sensation de gorge serrée	0,05%
Toux	0,16%
Trouble respiratoire	0,05%
Skin	6,59%
Acné	0,07%
Alopécie	1,56%
Alopécie diffuse	1,95%
Angioedème	0,05%
Dermatite allergique	0,02%
Ecchymose	0,02%
Eczéma	0,09%
Gonflement du visage	0,05%

Hyperhidrose	1,29%
Hypertrichose	0,05%
Onychoclasie	0,02%
Plaque cutanée	0,02%
Prurit	0,32%
Prurit généralisé	0,05%
Rash	0,23%
Sécheresse cutanée	0,28%
Striures unguéales	0,02%
Sueur froide	0,02%
Sueurs nocturnes	0,21%
Texture anormale des cheveux ou des poils	0,09%
Trichorrhexie	0,02%
Trouble de la peau	0,07%
Urticaire	0,09%
SocCi	0,02%
Problème social	0,02%
Surg	0,05%
Changement de traitement	0,05%
Vasc	2,18%
Bouffée congestive	0,02%
Bouffée de chaleur	1,45%
Hématome	0,02%
Hypertension	0,23%
Hypotension	0,37%
Pression artérielle labile	0,05%
Thrombophlébite	0,02%
Trouble veineux	0,02%
Total général	100,00%

Annexe 4 : Résumé des données de sécurité de l'étude EMR200125-001

Etude de phase I en ouvert, randomisée, two-period, two-sequence crossover évaluant la bioéquivalence de 600 µg de lévothyroxine nouvelle formulation par rapport à 600 µg de l'ancienne formule ; période de wash-out 35 à 38 jours.

Les données de sécurité portent sur 216 volontaires sains.

Critères de jugement de sécurité : paramètres hématologiques et biochimiques standards, évènements indésirables émergents en cours de traitement (TEAE), signes vitaux, (température, pression artérielle, fréquence cardiaque) et paramètres ECG.

Données de sécurité :

- Le nombre de sujets ayant présenté au moins un évènement indésirable émergent sous traitement (TEAE) était identique entre la nouvelle formule (NF) et l'ancienne formule (AF) (30.1% des sujets ont présenté un EI émergent sous NF contre 28.9% sous AF)
- Les EI émergents les plus fréquents étaient les **céphalées** (11.5 % des sujets sous NF vs 12.3% des sujets sous AF)

Table 1 : TEAE survenus chez plus de 1% des sujets

	Nouvelle formule N = 209			Ancienne formule N = 211		
	n	(%)	E	n	(%)	E
SOC Troubles cardiaques						
Palpitations	2	(1)	3	4	(1,9)	5
SOC Troubles gastro-intestinaux						
douleurs abdominales	5	(2,4)	9	3	(1,4)	7
Diarrhées	6	(2,9)	6	9	(4,3)	10
nausées	3	(1,4)	3	4	(1,9)	5
vomissements	/	/	/	3	(1,4)	4
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
phlébite au site du cathéter	3	(1,4)	3	1	(0,5)	1
fatigue	2	(1)	2	1	(0,5)	1
sensation de chaleur	2	(1)	2	1	(0,5)	1
SOC Infections et infestations						
rhinopharyngite	10	(4,8)	11	12	(5,7)	14
rhinite	2	(1)	2	3	(1,4)	3
angine	3	(1,4)	3	/	/	/
SOC Affections musculosquelettiques						
dorsalgie	2	(1)	2	2	(0,9)	2
douleurs dans les extrémités	/	/	/	3	(1,4)	3
SOC Troubles du système nerveux						
céphalées	24	(11,5)	35	26	(12,3)	44
somnolence	1	(0,5)	1	3	(1,4)	5

vertiges	3 (1,4)	4	7 (3,3)	7
SOC Affections psychiatriques				
Agitation	2 (1)	2	1 (0,5)	3
SOC Appareil reproducteur				
Retard de menstruation	/ /	/	3 (1,4)	3
SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Douleur oropharyngée	1 (0,5)	1	5 (2,4)	5
SOC Affections vasculaires				
bouffées vasomotrices	2 (1)	2	1 (0,5)	1

(n = nombre de sujets, % = pourcentage de sujets, E = nombre d'évènements)

- **154 EI ont été considérés comme liés au traitement par levothyroxine (NF : 67 EI ; AF :87 EI)**

- Les céphalées étaient les EI liés les plus fréquents (7.7% sous NF et 7.6% sous AF)
- Aucun des EI considérés comme liés au traitement n'était grave ou sévère

Table 2 : EI considérés comme liés au traitement, survenus chez >2 patients

	Nouvelle formule N = 209			Ancienne formule N = 211		
	n	(%)	E	n	(%)	E
SOC Troubles cardiaques	2	(1)	3	3	(1,4)	4
Palpitations	2	(1)	3	3	(1,4)	4
SOC Troubles gastro-intestinaux	10	(4,8)	15	7	(3,3)	10
douleurs abdominales	2	(1)	5	2	(0,9)	3
Diarrhées	5	(2,4)	5	5	(2,4)	5
SOC Troubles généraux et anomalies au site d'administration	5	(2,4)	5	5	(2,4)	7
fatigue	2	(1)	2	1	(0,5)	1
sensation de chaleur	2	(1)	2	1	(0,5)	1
SOC Affections musculosquelettiques	2	(1)	3	5	(2,4)	9
douleurs dans les extrémités	/	/	/	3	(1,4)	3
SOC Troubles du système nerveux	19	(9,1)	30	22	(10,4)	36
céphalées	16	(7,7)	22	16	(7,6)	26
somnolence	1	(0,5)	1	3	(1,4)	5
vertiges	3	(1,4)	4	5	(2,4)	5
SOC Affections psychiatriques	5	(2,4)	5	2	(0,9)	5
Agitation	2	(1)	2	1	(0,5)	3
SOC Appareil reproducteur				5	(2,4)	5
Retard de menstruations	/	/	/	3	(1,4)	3
SOC Affections vasculaires						
bouffées vasomotrices	2	(1)	2	1	(0,5)	1

SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	/	/	/	3	(1,4)	3
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané	4	(1,9)	4	5	(2,4)	6

(n = nombre de sujets, % = pourcentage de sujets, E = nombre d'évènements)

- **El graves** : deux sujets ont présenté des EI graves : 1 fracture du radius (non liée) et une otite (non liée) ; les deux EI ont conduit à la sortie de l'étude
- **Les EI ont conduit à la sortie de l'étude ou à l'arrêt du traitement à l'étude dans 6 cas :**
 - Tachycardie sinusale modérée– AF (non liée)
 - Vertiges et nausées légers, diarrhées modérées - AF (non liés)
 - **Humeur dépressive modérée – NF (liée)** : femme de 26 ans, randomisée dans la séquence test/référence ; pas d'antécédent. 5 jours après l'administration du traitement, le sujet rapporte une humeur dépressive d'intensité modérée, d'une durée de 2 jours. Pas de reprise de levothyroxine.
 - Elévation sévère des CPK – NF (non liée : survenue 35 jours après l'administration)
 - Fracture du radius (non liée)
 - Otite – NF (non liée : survenue 26 jours après l'administration)
- La médiane et la moyenne des paramètres hématologiques et biochimiques n'ont pas montré de différence notable aux différents points de l'étude, ni aucun changement notable par rapport à la valeur de base. Au niveau individuel, à l'exception du cas d'élévation des CPK (non liée), aucun sujet n'a montré de modification notable des paramètres biologiques au cours de l'étude. Aucune des anomalies constatées n'était cliniquement significative.
- De même, aucune modification notable de la moyenne et de la médiane de la pression artérielle, fréquence cardiaque et température, ainsi que des paramètres ECG n'a été observée au cours de l'étude. Au niveau individuel, pas de modification notable constatée.

Annexe 5 : Résumé des données de sécurité de l'étude EMR200125-002

Etude de phase I en ouvert, randomisée, three-period, six-sequence crossover comparant l'administration de 600µg de Levothyrox nouvelle formule sous forme de 12 comprimés de 50 µg, 6 comprimés de 100µg ou 3 comprimés de 200 µg chez le volontaire sain.

Trois administrations séparées par une période de wash-out de 35 à 38 jours.

Les données de sécurité portent sur 42 volontaires sains.

Critères de jugement de sécurité : paramètres hématologiques et biochimiques standards, évènements indésirables émergents en cours de traitement (TEAE), signes vitaux, (température, pression artérielle, fréquence cardiaque) et paramètres ECG.

Données de sécurité :

- **L'incidence des EI émergents au cours du traitement (TEAE) était la même pour les trois modalités de traitement.**
- Au total, 27 sujets (64.3%) ont rapporté 85 EI émergents.
- Les EI émergents les plus fréquents étaient les **céphalées** (22 EI sur 85, rapportés chez > 12% des sujets après 6 x100 µg et 3x200 µg) ; les **nausées** ont été rapportées chez >12% des sujets après 3x200 µg.
- Tous les EI émergents étaient de sévérité légère à modérée, à l'exception d'un cas de vomissements considéré comme d'intensité sévère mais non lié au traitement de l'étude (survenu 8 jours après la prise de 6 x100 µg), et d'un EIG (thrombose veineuse profonde), également non lié.

Table 1 : TEAE

	N =42		
	n	%	E
SOC troubles cardiaques			
Palpitations	2	(4,8)	3
SOC Affections oculaires			
Diplopie	1	(2,4)	1
SOC Troubles gastro-intestinaux			
Inconfort abdominal	1	(2,4)	1
Douleurs abdominales	1	(2,4)	1
Douleurs abdominales basses	1	(2,4)	1
Diarrhées	3	(7,1)	3
Nausées	8	(19)	10
Vomissements	5	(11,9)	5
SOC Troubles généraux			
Asthénie	2	(4,8)	2
Phlébite au site du cathéter	1	(2,4)	1
Fatigue	2	(4,8)	2
Sensation de faim	1	(2,4)	1
Douleur thoracique non cardiaque	1	(2,4)	1
Fièvre	1	(2,4)	1

SOC Infections et infestations			
rhinopharyngite	6	(14,3)	8
otite	1	(2,4)	1
SOC Lésions, intoxications et complications d'intervention			
rupture musculaire	1	(2,4)	1
SOC affections musculosquelettiques et systémiques			
dorsalgie	2	(4,8)	2
douleurs dans les extrémités	1	(2,4)	1
SOC Troubles du système nerveux			
céphalées	12	(28,6)	22
vertiges	5	(11,9)	9
SOC Affections psychiatriques			
Troubles du sommeil	1	(2,4)	1
SOC Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			
congestion nasale	1	(2,4)	1
Douleur oropharyngée	2	(4,8)	2
SOC Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
dermatite atopique	1	(2,4)	1
SOC Affections vasculaires			
thrombose veineuse profonde	1	(2,4)	1
bouffées vasomotrices	2	(4,8)	2

(n = nombre de sujets, % = pourcentage de sujets, E = nombre d'évènements)

- **32 EI ont été considérés comme liés au médicament**

- Parmi les EI liés, seuls les **céphalées** et les **vertiges** ont été rapportés pour les 3 modalités de traitement
- Les autres EI liés incluait douleur abdominale, diarrhée, nausée, vomissements, fatigue (12x50 µg), diplopie, vomissements, asthénie, fatigue (6x100 µg), palpitations, douleurs abdominales, nausées, troubles du sommeil, et bouffées vasomotrices (3x200 µg).
- Tous les EI liés étaient de sévérité légère à modérée

Table 2 : EI considérés comme liés au traitement

	N =42		
	n	(%)	E
SOC troubles cardiaques			
Palpitations	1	(2,4)	1
SOC Affections oculaires			
Diplopie	1	(2,4)	1
SOC Troubles gastro-intestinaux			
douleurs abdominales	1	(2,4)	1
douleurs abdominales basses	1	(2,4)	1

Diarrhées	2	(4,8)	2
nausées	4	(9,5)	4
vomissements	2	(4,8)	2
SOC Troubles généraux			
Asthénie	1	(2,4)	1
fatigue	2	(4,8)	2
SOC Troubles du système nerveux			
céphalées	6	(14,3)	7
vertiges	4	(9,5)	7
SOC Affections psychiatriques			
Troubles du sommeil	1	(2,4)	1
SOC Affections vasculaires			
bouffées vasomotrices	2	(4,8)	2

(n = nombre de sujets, % = pourcentage de sujets, E = nombre d'évènements)

- **EI graves** : 1 EI grave : femme de 36 ans ; thrombose veineuse profonde diagnostiquée le lendemain de la première administration (12x50 µg) ; antécédents de varices opérées et de thrombose veineuse profonde. **EI considéré comme non lié** (la jambe était en fait douloureuse depuis 2 semaines, soit avant l'administration du médicament).
- **2 patients ont arrêté l'étude pour des raisons de sécurité/tolérance**
 - 1 cas de TVP (non lié)
 - 1 cas de vomissements d'intensité modérée (lié) : femme de 42 ans, vomissements 3 minutes après la prise de 6x100µg.
- Aucun des paramètres de laboratoire, ECG ou signes vitaux n'a montré de changement significatif après le traitement.
 - La médiane et la moyenne des paramètres hématologiques et biochimiques n'ont pas montré de différence notable aux différents points de l'étude, ni aucun changement notable par rapport à la valeur de base.
 - Au niveau individuel, à aucun patient n'a montré de modification notable des paramètres biologiques au cours de l'étude. Aucune des anomalies constatées n'était cliniquement significative.
 - De même, aucune modification notable de la moyenne et de la médiane de la pression artérielle, fréquence cardiaque et température, ainsi que des paramètres ECG n'a été observée au cours de l'étude. Au niveau individuel, pas de modification notable constatée.