FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA JUIN 2019

Bon à savoir

Nouvelle formule d'Euthyrox® disponible à partir du 1er juin 2019: quelles sont les catégories de patients à surveiller?

Une nouvelle formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine), plus stable et dépourvue de lactose, sera bientôt disponible. Le matériel RMA[1] diffusé par la firme et approuvé par l'AFMPS recommande un contrôle de la TSH d'office chez certains patients:

- 6 à 8 semaines après le passage à la nouvelle formule chez
  - les patients atteints de cancer de la thyroïde
  - les patients avec maladie cardiovasculaire (insuffisance cardiaque ou coronarienne et/ou troubles du rythme)
  - les enfants
  - les personnes âgées
  - toute personne pour qui l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à atteindre lors de l'initiation thérapeutique.
- 4 semaines après le passage à la nouvelle formule chez les femmes enceintes.

La dose et le moment de la prise ne doivent pas être modifiés à priori. Il est important de ne pas revenir à l'ancienne formule, une fois la nouvelle formule débutée.

Avis du CBIP: La bioéquivalence moyenne ne suffit pas à rassurer quant à l'interchangeabilité entre l'ancienne et la nouvelle formule de la thyroxine. Il pourrait être prudent d'envisager d'élargir cette recommandation de suivi de la TSH à l'ensemble des patients concernés par le switch. Si des symptômes évoquant une hypo- ou une hyperthyroïdie apparaissent dans le décours du changement de formule, il faut dans tous les cas envisager la possibilité que ceux-ci ont été provoqués par ce changement.

À partir du 1er juin, une nouvelle formule de l'Euthyrox® (lévothyroxine de la firme Merck) sera disponible, l'ancienne formule disparaissant à cette même date. L'objectif de cette modification de formule est d'offrir une meilleure stabilité de la substance active durant toute la durée de conservation du produit. Le lactose, un excipient à effet notoire, a également été supprimé (remplacé par le mannitol). Des études de biodisponibilité ont démontré la bioéquivalence (on parle de bioéquivalence moyenne, voir plus loin) entre l'ancienne et la nouvelle formule.

Historique en France

En France, courant 2017, le passage à la nouvelle formule de cette même médication a donné lieu à un nombre exceptionnel de notifications d'effets indésirables. Une enquête mandatée par *l'agence nationale pour la sécurité de la chaîne alimentaire* (ANSM)[2] n'a pas démontré de risque différent à ce qui était attendu à priori (en terme de nature et gravité d'effets indésirables). Des déséquilibres thyroïdiens en lien avec le passage à la nouvelle formule ont pu être mis en évidence mais pas de façon systématique. Le rapport conclut donc à l'importance d'une bonne communication envers les patients et les prestataires de soins, et suggère une attention particulière aux catégories de patients à risque, dans le but de minimiser le risque de voir se développer à l'avenir un phénomène similaire de notifications exceptionnellement nombreuses. Un effet amplificateur lié aux médias a également été évoqué pour expliquer ce phénomène.

Le journal *Le Monde* est revenu récemment sur ces événements[3] et mentionne un article d'opinion rédigé par un biostatisticien[4] qui déplore que *l'Agence Européenne des Médicaments* (EMA), se contente de recommander des études de bioéquivalence moyennes (voir plus loin), menées dans une population saine, et que les autorités nationales de santé se contentent des résultats de ces études. Dans le cadre de modification de formulation de médicaments (SWITCH obligatoire), en particulier lorsque ceux-ci sont à marge thérapeutique-toxique étroite, certains auteurs tels que Concordet et ses collègues[4] estiment que les cliniciens devraient pouvoir disposer d'études de bioéquivalence individuelles. Selon leur opinion, avec un médicament à marge thérapeutique-toxique étroite, les études de bioéquivalence moyenne ne garantissent

pas, pour chaque individu soumis à ce produit dit "bioéquivalent", une concentration individuelle stable lui évitant de ressentir des effets liés à des perturbations de concentration. Concordet et ses collègues[4] ont analysé les chiffres de l'étude de bioéquivalence rendus disponibles par l'ANSM. Ils montrent que plus de la moitié des sujets testés se situent en dehors des seuils de bioéquivalence prédéfinis pour la lévothyroxine, suggérant une interaction sujet/formulation, autrement dit: chaque patient réagit différemment à la modification de la formulation du médicament (autre excipient). Ils évoquent une possible influence osmotique du mannitol, choisi pour remplacer le lactose dans cette nouvelle formule.

Conclusion du CBIP

Nous avions déjà attiré l'attention sur ce le fait que le switch entre 2 produits à marge thérapeutique-toxique étroite (dont fait partie la lévothyroxine), même s'ils sont bio-équivalents, nécessitait une prudence accrue (voir Folia Juillet 2014).
En ce qui concerne le switch obligatoire vers une nouvelle formulation de la spécialité Euthyrox®, à la lumière de la publication de Concordet[4], et des événements qui se sont présentés en France, le CBIP est d'avis qu'un contrôle encore plus systématique que ce qui est proposé dans le RMA serait peut-être prudent. Le CBIP estime qu'un contrôle TSH pourrait être envisagé chez tous les patients concernés par le switch, ou du moins, dans tous les cas, si des symptômes évoquant une hypo- ou une hyperthyroïdie apparaissent dans le décours du changement de formule, il est important d'envisager la possibilité que ceux-ci ont été provoqués par ce changement.

Sources spécifiques

1 Matériel RMA concernant la nouvelle formule d'Euthyrox® (levothyroxine) comprimés: suivi des patients au cours du changement de formule. https://www.afmps.be/sites/default/files/content/RMA/E/Euthyrox/euthyrox_hcp_fr.pdf

2 1.ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Point d'actualité sur le Levothyrox et les autres médicaments à base de lévothyroxine - Communiqué (11/10/2017)
https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Point-d-actualite-sur-le-Levothyrox-et-les-autres-medicaments-a-base-de-levothyroxine-Communique/(language)/fre-FR

3 Le Monde. Levothyrox: l'exigence de la transparence.https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/05/levothyrox-l-exigence-de-la-transparence_5446160_3232.html

4 Concordet D, Gandia P, Montastruc JL, et al. Levothyrox® New and Old Formulations: Are they Switchable for Millions of Patients? Clin Pharmacokinet 2019. https://doi.org/10.1007/s40262-019-00747-3

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.