

## RAPPORT D'EXPERTISE

Suivi National

Enquête officielle

Point

**EUTHYRAL®**

**EUTHYROX®**

**L-THYROXINE SERB®**

**L-THYROXINE HENNING®**

**THYROFIX®**

Présenté en Comité technique de pharmacovigilance le 06/07/2018

<b>Date d'ouverture du Suivi national/Enquête/Point</b>	11/2017
<b>CRPV rapporteur</b>	Toulouse
<b>Nom de l'expert rapporteur</b>	
<b>Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV)</b>	
<b>CRPV Relecteur</b>	CRPV Bordeaux
<b>Nom de l'expert relecteur</b>	
<b>Nom du ou des laboratoires/Date d'envoi au(x) laboratoire(s)</b>	Merck Sanofi Serb Uni-Pharma

<b>Table des Matières</b>	
<b>Résumé</b>	<b>3</b>
<b>Introduction</b>	<b>6</b>
<b>Généralités</b>	<b>8</b>
<b>Objectifs</b>	<b>8</b>
<b>Méthodes</b>	<b>9</b>
<b>Résultats</b>	<b>10</b>
▪ <b>Thyrofix®</b>	<b>13</b>
▪ <b>Euthyral®</b>	<b>15</b>
▪ <b>L-Thyroxine Serb®</b>	<b>18</b>
▪ <b>Euthyrox®</b>	<b>22</b>
▪ <b>L-Thyroxin Henning®</b>	<b>25</b>
<b>Discussions et conclusion</b>	<b>31</b>
<b>Annexes</b>	

## RESUME

### ➤ *Introduction*

A la suite des effets indésirables (EI) déclarés avec le Lévothyrox NF®, différentes spécialités à base de levothyroxine ont été mises à la disposition des patients comme alternative au Lévothyrox NF® afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant manifesté des effets indésirables sous Lévothyrox NF®. Il s'agit de : **Euthyrox®, L-Thyroxin Henning® et Thyrofix®**. D'autres spécialités contenant de la levothyroxine étaient déjà commercialisées bien avant la mise sur le marché du Levothyrox NF : **L-Thyroxine Serb® et Euthyral®**.

### ➤ *Objectif*

Compte tenu des déclarations d'EI importantes avec Lévothyrox NF®, il a été décidé de suivre la pharmacovigilance (PV) des spécialités alternatives citées selon la même procédure que Lévothyrox NF®, permettant d'une part de comparer le profil des EI de ces alternatives avec Lévothyrox NF® et d'autre part d'identifier le plus tôt possible un signal éventuel.

### ➤ *Méthodes*

La même méthode a été suivie par rapport à l'enquête Levothyrox NF® : Tous les cas graves et non graves Laboratoire et BNPV avec analyse globale des EI par SOC (selon le dictionnaire MedDRA), rapportés à l'exposition patient pour identifier un éventuel effet inattendu (nature, gravité ou fréquence); Focus sur les dysthyroïdies, surdosages, sous dosages ou erreurs médicamenteuses ; Analyse qualitative des cas de décès, de mise en jeu du pronostic vital ; Nombre de cas survenu après un switch : soit du Levothyrox NF® vers les alternatives, soit d'une alternative à une autre, avec éventuellement plusieurs switch pour le même cas (Levothyrox NF® vers une alternative puis d'une alternative à l'autre). Les cas d'erreurs médicamenteuses seront complétés par les données de l'ANSM (cellule erreur médicamenteuse) pour identification des cas d'erreur potentielle et avérée sans EI.

En termes de période,

- pour les spécialités Euthyrox® et L-Thyroxin Henning®, de la mise à disposition (mi-octobre) jusqu'au 31 Mars 2018
- pour Euthyral® et L-Thyroxine Serb®, spécialités déjà commercialisées, du 27/3/2017 jusqu'au 31/03/2018 (pour être homogène par rapport à la date de début de l'enquête Levothyrox NF®).

## ➤ *Résultats*

Au total, nous avons identifié 908 cas correspondant à 3442 effets indésirables pour les cinq spécialités dont environ 1/3, soit 278 cas, issus de la BNPV et 630 issus des notifications du laboratoire. Ces cas concernaient, par ordre croissant : Thyrofix® (n=8, 0,9%), L-Thyroxine Serb® (n=97, 10%), Euthyral® (n=115, 12%), Euthyrox® (n= 212, 23%) et L-Thyroxine Henning dans plus de la moitié des cas (n=475, 52%), et ce qui apparaît cohérent avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités. Nous avons identifié deux cas de décès dans la BNPV et deux autres cas dans les données du Laboratoire Sanofi concernant L-Thyroxine Henning® ; le lien de causalité est très difficile à évaluer pour les quatre cas. Un seul cas de mise en jeu de pronostic vital a été collecté dans la BNPV ; il s'agissait d'une suspicion d'œdème de Quincke sous Euthyrox®. Les cas rapportés issus de la BNPV ou des données de laboratoire et identifiés comme erreur ou mésusage, avec ou sans EI, comprenaient : 28 cas pour L-Thyroxine Henning® (5,9%), 10 cas Euthyrox® (5%), 10 cas pour Euthyral® (8,6%), 13 pour L-Thyroxine Serb® (13%) ; aucun cas n'a été rapporté à ce jour sous Thyrofix® et. La TSH est documentée dans un total de 152 cas (16,7%). Dans les données BNPV, l'effet survenait chez un patient ayant débuté le traitement dans le cadre d'un switch du Levothyrox NF® vers alternatives ou alternatives vers alternatives dans 271 des 278 cas rapportés soit 30% des cas qui doit être sous-estimé (données laboratoire non exploitées). Le profil d'effets indésirables rapporté pour ces alternatives apparaît similaire à celui du Levothyrox NF® ; avec la difficulté de la mise en évidence du lien compte tenu des switch. Selon les données Medicam, le nombre total de patients exposés aux alternatives est estimé à 712.249 sur la période de l'enquête (L-Thyroxine Serb® exclus). L'incidence de notification des cas d'EI entre les différentes alternatives est estimée à 1/1000 patient pour L-Thyroxine Henning® et Euthyrox®, 4/1000 patient pour Euthyral®, et 4/10 000 patient pour Thyrofix®. Pour L-Thyroxine Serb®, la conversion en µg des gouttes et son utilisation en pédiatrie constitue des sources de biais dans le calcul d'incidence de notification des cas d'EI. Nous ne disposons pas de données Médicam pour cette alternative. De ce fait, nous avons préféré ne pas estimer cette donnée pour cette spécialité.

## ➤ *Discussion*

Au regard des données de notification de pharmacovigilance, le profil de sécurité des spécialités à base de lévothyroxine dites alternatives au Lévothyrox-NF® est hétérogène sur la période, compte tenu de calendriers de commercialisation différents. Il ne met pas en évidence de signal particulier. Sur le plan qualitatif, les effets indésirables sont similaires à ceux déclarés avec Levothyrox NF®. Le contexte de switch post Levothyrox NF® avec des délais entre date de switch et date d'effet indésirable souvent non précisés constitue une limite dans l'analyse du lien de causalité avec les

alternatives. Au vu des renseignements disponibles dans les cas rapportés, l'imputabilité des cas de décès ou mise en jeu du pronostic vital au médicament semble difficile à évaluer.

➤ ***Conclusion***

Ce suivi ne met pas en évidence un signal particulier de pharmacovigilance avec les alternatives incluses dans cette enquête. De ce fait, le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par les alternatives à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

## I/ Introduction

A la suite des effets indésirables (EI) déclarés avec le Lévothyrox NF®, différentes spécialités à base de levothyroxine ont été mises à la disposition des patients comme alternative au Lévothyrox NF® afin d'optimiser la prise en charge des patients ayant manifesté des effets indésirables avec ce dernier. Il s'agit de : **L-Thyroxine Serb®**, **Euthyral®**, **Euthyrox®**, **L-Thyroxin Henning®** et **Thyrofix®**.

Elles appartiennent à la classe pharmacologique des « Hormones thyroïdiennes » et contiennent de la levothyroxine (sous forme de différents dosages) et sont indiquées dans l'hypothyroïdie haute ou basse. Euthyral® reste la seule spécialité contenant du LT3 en plus de la levothyroxine (LT4). Les spécialités alternatives sont sur Prescription Médicale, liste II et remboursées par la Sécurité sociale.

Certaines spécialités étaient déjà commercialisées avant 2017 comme **L-Thyroxine Serb®** et **Euthyral®**. **L-Thyroxine Serb®** étant essentiellement réservé à l'usage pédiatrique et aux patients avec difficulté de déglutition du fait de sa forme galénique. D'autres comme **Euthyrox®**, **L-Thyroxin Henning®** et **Thyrofix®** ont été commercialisées ou importées à partir de fin 2017 pour diversifier le nombre de spécialités en substitution du Lévothyrox NF®. Actuellement, toutes les alternatives disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sauf **Euthyrox®** qui concerne *Levothyrox®*, ancienne formule, importé d'Allemagne par Merck à partir du 2/10/17 en quantité limitée. **L-Thyroxin Henning®** commercialisée en Allemagne depuis 1967, a été importée d'Allemagne à partir de mi-octobre 2017 en attendant l'AMM française et l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) (7/2/18) et est le seul médicament avec AMM européenne en reconnaissance mutuelle. Enfin, **Thyrofix®** est un *médicament générique* fabriqué par le laboratoire Uni-Pharma en Grèce dont l'exploitant en France est Eurodep Pharma. Il est commercialisé en Grèce et aux Pays-Bas (en cours de commercialisation dans d'autres pays européens). Le tableau 1 récapitule les différentes informations sur les alternatives.

Les rapports d'évaluation de la HAS disponibles concernent les spécialités commercialisées avant 2017: **L-Thyroxine Serb®** avec un Service Médical Rendu (SMR) « Important » (rapport du 15/10/2014) et **Euthyral®** (LT4+LT3) avec un SMR faible (rapport du 15/10/2014) et une spécialité récente : **L Thyroxin Henning®** (7/2/2018) avec un SMR important et une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) V (« absence de progrès thérapeutique »).

Compte tenu des déclarations d'EI importantes avec Lévothyrox NF®, il a été décidé de suivre la pharmacovigilance (PV) des spécialités alternatives citées selon la même procédure que Lévothyrox NF®, permettant d'une part de comparer le profil des EI de ces alternatives avec Lévothyrox NF® et d'autre part d'identifier le plus tôt possible un signal éventuel de PV.

Nom Commercial (DCI)	Forme Pharmaceutique	Excipients à effet notoire	Date AMM	Statut Européen	Titulaire AMM/exploitant
<b>L THYROXINE SERB®</b> (Levothyroxine)	<b>Goutte buvable</b>  150 µg/ml	Alcool  Huile de ricin hydrogénée polyoxyéthylénée  Propylène glycol	08/02/1982	néant	SERB
<b>EUTHYRAL®</b> (Levothyroxine+Liothyronine)	Comprimé sécable LT4 100 µg+LT3 20 µg	lactose	18/11/1997	néant	MERCK SERONO
<b>EUTHYROX®</b> (Levothyroxine)	Comprimé sécable  25 à 125 µg	lactose	<b>Pas d'AMM Importé d'Allemagne</b>	néant	MERCK SANTE
<b>L-THYROXIN HENNING®</b> (Levothyroxine)	Comprimé sécable  25 µg à 200 µg	Huile de ricin hydrogénée	<b>25/01/2018</b>	RM*	SANOFI
<b>THYROFIX®</b> (Levothyroxine)	Médicament générique  <b>Comprimé non sécable</b>  25-50-75 et 100 µg	Néant	<b>20/09/2017</b>	néant	UNI-PHARMA/  Eurodep PHARMA

**Tableau 1.** Données médico-administratives de différentes spécialités alternatives disponibles sur le marché français avant et après la mise à disposition du Lévothyrox NF®.

\*RM : Reconnaissance Mutuelle

## **II/ Généralités**

Nous ne détaillons pas les données de pharmacodynamie et de pharmacocinétique sur la lévothyroxine qui restent identiques à celles rédigées par les Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes et Lille pour le rapport Levothyrox NF®.

Seule la spécialité Euthyral® diffère par la présence de la LT3 (liothyronine) avec un ratio LT4/LT3 de 5:1. Elle est sous forme de comprimé sécable indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Une mise en garde est indiquée pour ne pas l'utiliser chez le sujet âgé ou coronarien en raison de la présence de LT3, ni dans les cancers différenciés de la thyroïde. Sur le plan pharmacocinétique, la demi-vie de la LT3 est plus courte que la LT4, de l'ordre d'un jour. Selon le rapport de la HAS (octobre 2014), son Service Médical Rendu dans les indications hypothyroïdie d'origine haute ou basse ou les circonstances nécessitant un freinage de la TSH (en dehors du cancer de la thyroïde) est évalué comme « faible » du fait de l'existence d'un rapport efficacité/effet indésirable faible et l'existence de chaque principe actif de cette association fixe séparément.

## **III/ Objectif**

L'objectif de cette enquête est de suivre régulièrement les données de PV des alternatives déjà disponibles ou mises à disposition récemment pour substitution au Levothyrox NF® avec les mêmes critères requis pour ce dernier afin de pouvoir identifier un signal particulier pour une des spécialités alternatives. Nous avons donc suivi la même méthode d'extraction et d'analyse des données.

La première présentation au Comité Technique de PV (CTPV) a été faite le 30/01/2018 informant essentiellement sur le déroulement de l'enquête avec une première présentation prévue sur les déclarations enregistrées jusqu'au 31 mars 2018 au niveau des firmes pharmaceutiques et de la BNPV (Banque nationale de Pharmacovigilance) pour le CTPV du 15 mai 2018. Compte tenu du retard dans la transmission des données par les firmes, seul l'analyse des données de la BNPV (extraction des données jusqu'au 31 mars 2018) a été présentée oralement à travers un diaporama au CTPV du 15 mai 2018. Ce rapport complète donc la présentation précédente en incluant les notifications de différentes firmes pharmaceutiques jusqu'au 31 mars 2018.



## IV/Méthodes

Comme rappelé, la méthode qui a été suivie est similaire à celle utilisée et détaillée dans le rapport d'enquête portant sur le Levothyrox NF® :

- Tous les cas graves et non graves Laboratoire et BNPV avec analyse globale des EI par SOC (selon le dictionnaire MedDRA), rapportés à l'exposition patient pour identifier un éventuel effet inattendu (nature, gravité ou fréquence) ;
- Focus sur les dysthyroïdies, surdosages, sous dosages ou erreurs médicamenteuses ;
- Analyse qualitative des cas de décès, de mise en jeu du pronostic vital ;
- En partant de l'hypothèse que la majorité des expositions aux alternatives ont succédé à une exposition antérieure au Levothyrox NF®, le CRPV de Toulouse a rajouté un critère (selon la disponibilité de l'information) détaillant le switch ayant conduit à l'initiation de l'alternative au Levothyrox NF® : soit switch du Levothyrox NF® vers une alternative, soit d'une alternative à une autre, avec éventuellement plusieurs switches pour le même cas (Levothyrox NF® vers une alternative puis d'une alternative à une autre) ;
- La période de suivi concernait, pour les spécialités Euthyrox® et L-Throxine Henning®, de la mise à disposition (mi-octobre) jusqu'au 31 Mars 2018 et pour Euthyral® et L-Thyroxine Serb®, spécialités déjà commercialisées, du 27/3/2017 jusqu'au 31/03/2018 (pour être homogène par rapport à la date de début de l'enquête Levothyrox NF®) ;
- Les cas d'erreurs médicamenteuses ont été complétés par les données de l'ANSM (cellule erreur médicamenteuse) pour identification des cas d'erreur potentielle et avérée sans EI ;
- Nous avons essayé de repérer les doublons avec les initiales et/ou l'âge associé à la similarité des EI. Néanmoins, compte tenu de données manquantes, parfois importantes dans les données des firmes, il est possible que certains doublons n'aient pas pu être identifiés ;
- Notification sans spécificité de marque : 14 cas ont été enregistrés avec le code levothyroxine sodique sans spécification de marque d'alternative dont 1 cas de décès, ,

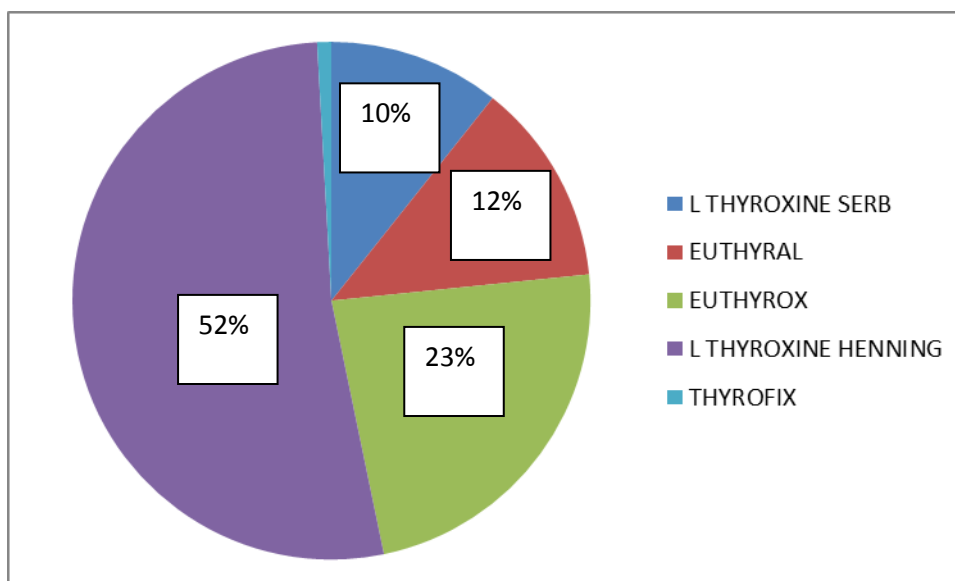
survenu chez une femme de 31 ans s'étant procuré le produit en Italie. Nous n'avons pas inclus ces cas dans l'analyse présentée dans ce rapport.

- Pour les chiffres de vente, comme pour l'enquête de Levothyrox NF®, nous avons estimé le nombre de patients exposés en nous basant sur la DDD de 100 µg (la DDD de l'OMS est de 150). Par ailleurs, un biais est à prendre en compte pour la spécialité L-Thyroxine Serb® compte tenu de sa forme galénique (goutte buvable et donc conversion du nombre de goutte en µg) et son utilisation en pédiatrie nécessitant des doses moindres que la DDD utilisée chez les adultes.

## V. Résultats

Nous présentons les résultats par spécialité avec distinction des cas BNPV et firmes pharmaceutiques et un bilan global en réunissant les cas issus des 2 sources de données.

- Au total, nous avons identifié 908 cas correspondant à 3442 EI (soit une moyenne de 3,8 EI par cas) pour les 5 spécialités dont environ 1/3 soit 279 cas issus de la BNPV et 630 cas issus des notifications des laboratoires. Ces cas concernaient, par ordre croissant : Thyrofix® (n=8, 0,9%), L-Thyroxine Serb® (n=97, 10%), Euthyral® (n=115, 12%), Euthyrox® (n= 212, 23%) et L-Thyroxine Henning dans plus de la moitié des cas (n=475, 52%), ce qui apparaît avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités.



Graph 1. Répartition du nombre de cas BNPV+ laboratoire selon la spécialité

- L'incidence de notification des cas d'EI entre les différentes alternatives est estimée à 1/1000 patient pour L-Thyroxin Henning® et Euthyrox®, 4/1000 patient pour Euthyral®, et 4/10 000 patient pour Thyrofix®. Pour L-Thyroxine Serb®, la conversion en µg des gouttes et son utilisation en pédiatrie constitue des sources de biais dans le calcul d'incidence de notification d'EI. Nous ne disposons pas de données d'exposition patient à partir de Médicam pour cette alternative. De ce fait, nous avons préféré ne pas estimer cette donnée pour cette spécialité. Les caractéristiques globales des déclarations BNPV ou firmes ainsi que les histogrammes correspondant à la répartition des EI par SOC pour les différentes spécialités se trouvent dans les annexes 1 et 2.
- Nous avons identifié 2 cas de décès dans la BNPV et 2 autres cas dans les données du Laboratoire Sanofi concernant L-Thyroxine Henning® dont le lien de causalité est très difficile à évaluer pour les 4 cas. Un seul cas de mise en jeu de pronostic vital a été collecté dans la BNPV s'agissant d'une suspicion d'œdème de Quincke sous Euthyrox®. En dehors des cas décès ou mise en jeu du pronostic vital, 177 cas (19,5%) sont classés comme grave lié essentiellement au critère « médicalement significatif » car arrêt de travail et altération de la qualité de vie. Les notifications émanent des patients pour 764 cas (soit 84%) et du portail des signalements des événements sanitaires indésirables pour 160 cas (selon les données de la BNPV). La TSH est documentée dans un total de 152 cas (16,7%).

Les cas identifiés comme erreur ou mésusage avec ou sans EI sont comme suivant : 10 cas pour Euthyral® (8,6%), 13 cas pour L-Thyroxine Serb® (13%), 10 cas pour Euthyrox® (5%) et 28 cas pour L-Thyroxine Henning® (5,9%). La forme goutte buvable de L-Thyroxine Serb® semble avoir généré plus d'erreur de dose d'administration (confusion entre goutte et µg) dans cette période d'enquête (début des substitutions vers alternatives).

Selon les données BNPV, les cas correspondent à un switch du Levothyrox NF® vers alternatives ou alternatives vers alternatives dans 271 cas soit 30% des cas qui doit être sous-estimé (données firmes non exploitables).

## Thyrofix®

Au total, nous avons répertorié 8 cas dont 7 issus de la BNPV et 1 cas de la firme (pas de doublon) correspondant à 37 EI (mise à disposition de la spécialité à partir de décembre 2017), ce qui est différent du profil habituel des notifications avec un nombre plus important des notifications laboratoire. Les cas concernent le genre féminin avec une moyenne d'âge de  $61,9 \pm 9,8$  [45-73] ans et sont enregistrés comme non grave. Tous les cas sont notifiés par les patients dont 5 issus du portail. L'indication (selon le niveau de codage High Level Term du dictionnaire MedDRA) étant l'hypothyroïdie dans 6 cas et la thyroïdite (aigüe ou chronique) dans 1 cas. Aucun cas de décès, de mise en jeu du pronostic vital ou d'erreur médicamenteuse n'a été rapporté. Néanmoins, un cas d'erreur de dispensation de Thyrofix® sans EI a été identifié dans les données du Laboratoire Sanofi : dispensation de Thyrofix® à la place de L-Thyroxin Henning® avec retour à la pharmacie.

Un cas transmis par la cellule « défaut de qualité » de l'ANSM au laboratoire : déclaration d'une patiente de 81 ans avec coupure du doigt avec un couteau lors du découpage du comprimé à 25 µg non sécable Parmi les 7 cas BNPV, nous avons recensé 10 switch dont 6 Levothyrox NF® → alternative et 4 switch alternative → alternative. Le tableau 1 montre la Répartition des EI pour la spécialité Thyrofix® selon le Preferred Term (PT) du dictionnaire MedDRA. Selon les données Medicam sur les données de vente pour la période de mise à disposition (décembre 2017) jusqu'au 31/03/2018, le nombre de patients exposés à cette spécialité sur cette période étant de 21.283, l'incidence de notification est estimée 3,7/10 000 patient.

PT	BNPV (n=7)	LABO (n=1)	Total (n=8)
	N (%)	N (%)	N (%)
Palpitations	1 (14,3%)	1 (100,0%)	2 (25,0%)
Vertige	3 (42,9%)	0,0%	3 37,5%
Alopecie diffuse	2 (28,6%)	0,0%	2 25,0%
Cephalée	1 (14,3%)	1 100,0%	2 25,0%
Douleur abdominale	3 (42,9%)	0,0%	3 37,5%
Nausee	2 (28,6%)	1 100,0%	3 37,5%
Myalgie	2 (28,6%)	0,0%	2 25,0%
Arthralgie	2 (28,6%)	0,0%	2 25,0%
Contractures musculaires	1 (14,3%)	0,0%	1 12,5%
Vision trouble	1 (14,3%)	0,0%	1 12,5%
Insomnie	2 (28,6%)	0,0%	2 25,0%
Hypertension	1 (14,3%)	1 100,0%	2 25,0%
Fatigue	2 (28,6%)	0,0%	2 25,0%

Tableau 1. Répartition des EI pour la spécialité Thyrofix® selon le Preferred Term.

## **Euthyral®**

Au total, nous avons collecté 17 cas issus de la BNPV et 108 cas de la firme dont 10 doublons avec la BNPV et nous avons donc analysé 115 cas correspondant à 466 EI (moyen de 4 EI). Les cas concernent 100 femmes (3 cas pour lesquels le genre n'est pas renseigné) et une moyenne d'âge de patients de  $59,9 \pm 12,8$  [28-77] ans. Les cas sont notifiés par les patients dans 94% des cas (n=108) dont 11 issus du portail selon les données de la BNPV (64%).

- **Erreur médicamenteuse** : 10 cas (8,6%)
  - **BNPV-** : Erreur avec EI non grave chez patiente de 77 ans chez qui une hyperthyroïdie a été constatée lors d'un contrôle biologique. Erreur de transcription de la posologie
  - **Laboratoire** : 5 cas d'erreur avec EI, 2 cas sans EI et 2 cas de mésusage. Les informations disponibles sont :
    - 1 cas de sous dosage avec suspicion d'EI lié à la qualité pharmaceutique d'une boîte, puisque au changement de boîte régression d'EI (céphalée, asthénie,...)
    - 1 cas d'asthénie, augmentation de TSH avec suspicion de qualité pharmaceutique
    - 2 cas de prise de dose non adaptée par la patiente associée à des EI une asthénie, nervosité,...
    - 1 cas de non prise du comprimé entraînant des symptômes analogues aux EI sous Levothyrox NF®
    - Cas sans EI :
      - Absence de dosage du comprimé sur le conditionnement
      - Difficulté de découpage du comprimé

- **Décès ou mise en jeu du pronostic vital:** pas de cas
- **Cas grave :** Parmi les cas, 39 cas laboratoire dont 22 cas pour le critère « médicalement significatif » (pour les autres, critères non mentionnés) et 8 cas BNPV (6 pour « médicalement significatif » et 1 « hospitalisation » et 1 « incapacité ») ont été codés comme grave soit un total de 47 cas (40%). Le seul cas enregistré comme entraînant une incapacité concerne le cas , déclaration succincte issue du portail. Il s'agit d'une femme de 43 ans qui quelques jours après le début d'Euthyral® a présenté 13 effets indésirables (tachycardie, chute de cheveux, insomnie, somnolence, douleurs abdominales,...) entraînant un arrêt de travail.
- **TSH documentée :** 31 cas (27%) dont 7 cas d'augmentation et 22 cas de diminution de TSH
  - **BNPV :** 7 cas dont 3 cas de TSH augmentée (17%) et 4 cas avec TSH diminuée (23,5%).
  - **Laboratoire :** 24 cas dont 4 cas de TSH augmentée et 18 cas avec TSH diminuée et 2 cas de TSH anormale
- **Switch :** parmi les 17 cas BNPV, on recense 20 switch dont 13 du Levothyrox NF® → alternative et 7 alternative → alternative.

Le tableau 2 répertorie la répartition des EI survenus sous Euthyral® selon le PT. Selon les données Medicam, le nombre de patients exposés à cette spécialité depuis le 27/3/2017 jusqu'au 31/3/2018 étant de 29.253, l'incidence estimée de notification des cas est de 0,4% soit 4/1000 patient.

Prefered term	BNPV (n=17) N(%)		LABO (n=98) N(%)		Total (n=115) N(%)	
hospitalisation		0,0%	2	2,0%	2	1,7%
palpitations	2	(11,8%)	9	(9,2%)	11	(9,6%)
extrasystoles		(0,0%)	5	(5,1%)	5	(4,3%)
tachycardie	2	(11,8%)	6	(6,1%)	8	(7,0%)
vertige	6	(35,3%)	2	(2,0%)	8	(7,0%)
alopécie	1	(5,9%)	11	(11,2%)	12	(10,4%)
céphalée	7	(41,2%)	10	(10,2%)	17	(14,8%)
hyperthyroïdisme secondaire		0,0%	12	(12,2%)	12	(10,4%)
douleur abdominale	1	(5,9%)	9	(9,2%)	10	(8,7%)
nausée	4	(23,5%)		(0,0%)	4	(3,5%)
insomnie	4	(23,5%)	7	(7,1%)	11	(9,6%)
bouffée de chaleur	1	(5,9%)	4	(4,1%)	5	(4,3%)
TSH sanguine augmentée	3	(17,6%)	4	(4,1%)	7	(6,1%)
TSH sanguine diminuée	4	(23,5%)	18	(18,4%)	22	(19,1%)
TSH sanguine anormale		(0,0%)	2	(2,0%)	2	(1,7%)
poids abaissé		(0,0%)	4	(4,1%)	4	(3,5%)
appétit diminué	1	(5,9%)	4	(4,1%)	5	(4,3%)
asthénie	4	(23,5%)	44	(44,9%)	48	(41,7%)

Tableau 2. Répartition des EI pour la spécialité Euthyral® selon le Preferred Term.



## **L-Thyroxine Serb®**

Au total, nous avons collecté 25 cas issus de la BNPV et 102 cas de la firme dont 16 doublons avec la BNPV et 14 cas dont la spécialité était inconnue (cas enregistrés dans la base de données de la firme). Nous avons retenu donc 72 cas issus du laboratoire et analysé un total de 97 cas (BNPV+laboratoire) correspondant à 279 EI (moyen de 2,8 EI). Les cas concernent 90 femmes et une moyenne d'âge de patients de  $57,2 \pm 14,2$  [28-82] ans. Les cas sont notifiés par les patients dans 71% des cas (n=67) dont 10 issus du portail selon les données de la BNPV (64%).

- **Erreur médicamenteuse : 13 cas (13%)**
  - **BNPV : 2 cas d'erreur avec EI au niveau de la BNPV et 1 cas de surdosage**
    - EI grave (médicalement significatif) chez une patiente de 72 ans en post thyroïdectomie. Erreur d'administration avec prise de 75 gouttes au lieu de 75 µg (x5 la dose, équivalent à 375 µg). Erreur identifiée le jour même à 14h. Manifestation de tachycardie et hyperthermie. Evolution favorable.
    - EI non grave avec TSH diminué chez un patient de 92 ans. Erreur de prescription en goutte au lieu de µg. Evolution favorable (prise de 70 µg au lieu de 25).
    - EI non grave, patiente de 78 ans chez qui est survenue une arythmie complète sur FA et une hyperthyroïdie par surdosage sans explication du contexte.
  - **Laboratoire : 10 cas d'erreur médicamenteuse sans EI. Les motifs étant :**
    - Non-respect des conditions de conservation : 8 fois
    - Administration de médicament après la date d'expiration : 2 fois
    - Non observance : 1 fois
- **Décès ou mise en jeu du pronostic vital : Pas de cas**

- **Cas grave :** Parmi les cas, 3 cas laboratoire (2 « hospitalisation » et 1 pour le critère « médicalement significatif ») et 12 cas BNPV (8 pour « médicalement significatif » et 4 « hospitalisation ») ont été codés comme grave soit un total de 15 cas (15%).
- **TSH documentée:** 8 cas (8%) dont 5 cas d'augmentation et 1 diminution de TSH
  - **BNPV :** 5 cas dont 2 cas de TSH augmentée et 1 cas avec TSH diminuée et 2 cas de TSH normale.
  - **Laboratoire :** 3 cas de TSH augmentée
- **Switch :** parmi les 25 cas BNPV, on recense 16 switch (64%) dont 11 du Levothyrox NF® → alternative et 5 alternative → alternative.
- Le tableau 3 répertorie la répartition des EI survenus sous L-thyroxine Serb® selon le PT. Nous n'avons pas pu déterminer précisément l'incidence de notification des EI avec cette spécialité du fait de sa forme galénique, goutte buvable. la conversion en µg des gouttes et son utilisation en pédiatrie constitue des sources de biais dans le calcul d'incidence de notification d'EI. De ce fait, nous avons préféré ne pas estimer cette donnée pour cette spécialité.

Prefered term	BNPV	LABO	Total		
palpitations	8,0%	1	1,4%	3	3,1%
arythmie	8,0%			2	2,1%
tachycardie	8,0%	7	9,7%	9	9,3%
acouphène	8,0%	1	1,4%	3	3,1%
vertige	8,0%	1	1,4%	3	3,1%
hyperhidrose	4,0%	3	4,2%	4	4,1%
Alopécie	4,0%	2	2,8%	3	3,1%
migraine	4,0%	3	4,2%	4	4,1%
céphalée	16,0%	5	6,9%	9	9,3%
paresthésie	4,0%	1	1,4%	2	2,1%
atteinte de la mémoire	8,0%			2	2,1%
Sensation vertigineuse		8	11,1%	8	8,2%
diarrhée	16,0%	9	12,5%	13	13,4%
douleur abdominale	12,0%	4	5,6%	7	7,2%
dyspepsie	8,0%	2	2,8%	4	4,1%

nausée	16,0%	6	8,3%	10	10,3%
vomissement	8,0%	4	5,6%	6	6,2%
faiblesse musculaire		4	5,6%	4	4,1%
dorsalgie	8,0%	1	1,4%	3	3,1%
myalgie	8,0%	2	2,8%	4	4,1%
arthralgie	12,0%		0,0%	3	3,1%
contractures musculaires	8,0%	3	4,2%	5	5,2%
vision trouble	4,0%	1	1,4%	2	2,1%
insomnie	8,0%	3	4,2%	5	5,2%
anxiété	4,0%	2	2,8%	3	3,1%
dépression	8,0%	2	2,8%	4	4,1%
dyspnée	8,0%	4	5,6%	6	6,2%
irritation de la gorge		3	4,2%	3	3,1%
respiration anormale		1	1,4%	1	1,0%
paresthésie pharyngée		1	1,4%	1	1,0%
hypertension	12,0%		0,0%	3	3,1%
poids augmente	12,0%		0,0%	3	3,1%
TSH sanguine augmentée	8,0%	3	4,2%	5	5,2%
TSH sanguine normale	8,0%		0,0%	2	2,1%
poids abaissé		4	5,6%	4	4,1%
asthénie	36,0%	10	13,9%	19	19,6%

Tableau 3. Répartition des EI pour la spécialité L-Thyroxine Serb® selon le Preferred Term.

## Euthyrox®

Au total, nous avons collecté 51 cas issus de la BNPV et 198 cas de la firme dont 37 doublons avec la BNPV. Nous avons retenu donc 161 cas issus de la firme et analysé un total de 212 cas (BNPV+firme) correspondant à 792 EI (moyen de 3,7 EI). Les cas concernent 197 femmes (4 cas avec genre non précisé) et une moyenne d'âge de patients de 64,7±13,2 [32-91] ans. Les cas sont notifiés par les patients dans 96% des cas (n=203) dont 26 issus du portail selon les données de la BNPV (56%).

- **Erreur médicamenteuse : 10 cas (5%)**
  - **BNPV** : pas de cas d'erreur avec ou sans EI
  - **Laboratoire** : 2 cas d'erreur sans EI, 7 cas d'erreur avec EI et 1 cas de mésusage avec EI ont été répertoriés. Les informations disponibles concernent :
    - Merck: 2 cas de difficulté de découpage avec un probable sur ou sous dosage
    - Merck : 3 cas d'erreur de dose par la patiente : dans 1 cas prise de 5 comprimés au lieu de 2 entraînant une arythmie chez une femme d'âge inconnu
    - Merck : cas communs avec L-Thyroxine Henning® (ne peut être considéré comme erreur): *substitution volontaire* de L-Thyroxine Henning® à la place d'Euthyrox® et vice versa
    - Merck : erreur de dispensation par la pharmacie, Euthyrox® 200 au lieu d'Euthyrox® 100 sans EI
- **Décès**: Pas de décès répertorié. Seul 1 cas où le lien avec la prise d'Euthyrox® reste contreversée du fait des narratifs différents par rapport à sa prise réelle (cas discuté à la page 24)
- **Mise en jeu du pronostic vital** : 1 cas de suspicion d'œdème de Quincke dans la BNPV

- **BNPV-:** homme de 60 ans ayant présenté une réaction allergique avec œdème facial, tachycardie rougeur et douleur 2h30 après la prise d'un comprimé d'Euthyrox® à 125. Administration d'antihistaminiques et hospitalisation 1 jour pour surveillance. Evolution favorable
- **Cas grave :** Parmi les cas, 52 cas laboratoire dont 28 cas pour le critère « médicalement significatif » et 17 cas BNPV (2 « hospitalisation ») ont été codés comme grave soit un total de 69 cas (32%).
- **TSH documentée :** 51 cas (24%) dont 19 cas d'augmentation et de diminution de TSH
  - **BNPV :** 17 cas dont 5 cas de TSH augmentée et 5 cas avec TSH diminuée, 2 cas de TSH anormal (sans précision) et 5 cas de TSH normale.
  - **Laboratoire :** 34 cas avec 14 cas de TSH augmentée et 14 cas avec TSH diminuée, 6 cas de TSH anormal (sans précision).
- **Switch :** parmi les 51 cas BNPV, on recense 43 switch (84%) dont 31 du Levothyrox NF® → alternative et 12 alternative → alternative.

Le tableau 4 répertorie la répartition des EI survenus sous Euthyrox® selon le PT. Selon les données Medicam, le nombre de patients exposés à cette spécialité depuis la mise à disposition d'Euthyrox (octobre 2017) jusqu'au 31/03/2018 est estimé à 174.608, l'incidence estimée de notification des cas d'EI est de 0,12% soit environ 1/1000 patient.

Prefered term	BNPV		LABO		Total	
palpitations	5	9,8%	10	6,2%	15	7,1%
vertige	10	19,6%	14	8,7%	24	11,3%
alopécie	7	13,7%	10	6,2%	17	8,0%
céphalée	15	29,4%	28	17,4%	43	20,3%
sensation vertigineuse	1	2,0%	11	6,8%	12	5,7%
douleur abdominale	2	3,9%	15	9,3%	17	8,0%
nausée	6	11,8%		0,0%	6	2,8%
extrémités douloureuses	5	9,8%	9	5,6%	14	6,6%
myalgie	4	7,8%	9	5,6%	13	6,1%
arthralgie	4	7,8%	8	5,0%	12	5,7%
contractures musculaires	8	15,7%	13	8,1%	21	9,9%
insomnie	10	19,6%	18	11,2%	28	13,2%
bouffée de chaleur	2	3,9%	5	3,1%	7	3,3%
TSH sanguine augmentée	5	9,8%	14	8,7%	19	9,0%
TSH sanguine diminuée	5	9,8%	14	8,7%	19	9,0%
TSH sanguine normale	5	9,8%		0,0%	5	2,4%
TSH sanguine anormale	2	3,9%	6	3,7%	8	3,8%
poids abaisse	4	7,8%	10	6,2%	14	6,6%
appétit diminué	4	7,8%	2	1,2%	6	2,8%
asthénie	22	43,1%	48	29,8%	70	33,0%
malaise	4	7,8%	18	11,2%	22	10,4%

Tableau 4. Répartition des EI pour la spécialité Euthyrox® selon le Preferred Term.

### **L-Thyroxine Henning®**

Au total, nous avons collecté 178 cas issus de la BNPV et 439 cas de la firme dont 142 doublons avec la BNPV. Nous avons retenu donc 297 cas issus de la firme et analysé un total de 475 cas (BNPV+firme) correspondant à 1868 EI (moyen de 3,9 EI). Les cas concernent 446 femmes (3 cas avec sexe non renseigné) et une moyenne d'âge de

patients de  $65,3 \pm 13,2$  [19-93] ans. Les cas sont notifiés par les patients dans 79% des cas (n=378) dont 108 issus du portail selon les données de la BNPV (60%).

- **Erreur médicamenteuse** : 28 cas (5,9%)
  - **BNPV** : pas de cas d'erreur avec ou sans EI
  - **Laboratoire** : 28 cas d'erreur ou de mésusage avec 20 cas d'erreur sans EI
- 1 cas d'erreur de dispensation : dispensation de Thyrofix® à la place de L-Thyroxin Henning® sans EI
- Problème de substitution versus autres alternatives : 13 cas mais il ne s'agit pas systématiquement d'erreur mais d'une substitution volontaire (2 cas avec substitution volontaire de L-Thyroxine Henning® vers Euthyrox® et vice versa avec déséquilibre du patient (entraînant des effets comme fatigue, .....) et 1 cas avec substitution volontaire de L-Thyroxine Henning® à la place de Levothyrox®,...)
- Difficulté de découpage du comprimé non sécable en 4 :
  - 2 cas s'accompagnant d'EI type fatigue, insomnie,...
  - 5 cas sans EI
- Erreur de prescription de dose : 4 cas sans EI du fait de la mauvaise compréhension de l'information (prescription double dose) détecté avant la prise médicamenteuse
- Erreur d'administration par la patiente : 1 cas de prise volontaire du comprimé entier au lieu de prise fractionnée car travail en 3x8
- Mésusage : 2 cas avec contre-indication du médicament chez une patiente de 90 ans et une autre patiente de 60 ans avec un contexte récent d'infarctus du myocarde
  
- **Décès**
  - BNPV :

- Cas : suicide chez une patiente de 52 ans avec prise successive de Levothyrox NF®, Euthyrox® puis L-Thyroxine Henning®. Ce cas a été discuté dans le 2° rapport Levothyrox NF®.
- *cas difficile à évaluer et discuté dans le 3° rapport Levothyrox NF®*

*Patiente avec comme antécédent obésité morbide et trouble bipolaire et médicament au long cours, lamotrigine et zolpidem. 2-3 jours après le début de la prise de LEVOTHYROX® nouvelle formulation (courant septembre sans plus de précision) la patiente aurait présenté des difficultés respiratoires de gravité croissante et une fatigue importante. Le 30/09/2017 dosage de TSH élevé à 34,96 mUI/L. Le 09/10/2017, consultation chez le médecin traitant pour prescription d'une autre formulation compte tenu des effets présentés et de la biologie perturbée. Début de la prise de L-thyroxine HENNING®. Jusqu'au 21/10/2017, aggravation de la symptomatologie. Le 21/10/2017, appel du SAMU devant une détresse respiratoire plus importante. Envoi de SOS médecin qui diagnostique une bronchite aiguë. Prescription de POLERY®, AUGMENTIN®, ACTISOUFRE® et SERESTA®. Le 24/10/2017, aggravation aiguë de la symptomatologie avec arrêt cardio respiratoire à domicile. Intervention du SAMU. Mesures de réanimation avec massage cardiaque réalisés au domicile. Décès prononcé de la patiente à 6h55.*

*Synthèse CRPV déclarant: Les données biologiques sont en faveur d'un arrêt de la prise de LEVOTHYROX® NF conformément aux dires du médecin traitant. Les fluctuations biologiques constatées paraissent plus en rapport avec un arrêt de plus de 10 jours (TSH très augmentée mais T3L encore normale). La date de début de LEVOTHYROX® NF est le 08/03/2017 selon la pharmacie et en septembre selon le conjoint. Ce traitement a été substitué par EUTHYROX® selon la pharmacie et par L-thyroxine HENNING® selon le conjoint.*

*Enfin, l'amélioration de la TSH le 19/10/2017 indique une amélioration de la fonction thyroïdienne. L'origine du décès reste une détresse respiratoire dont le lien avec les troubles thyroïdiens paraît douteux.*



Selon la conclusion de l'expert (cf rapport Levothyrox NF®) : « la responsabilité de la prise de Levothyrox NF® non envisageable dans le décès car médicament arrêté 15 jours avant. Il n'est pas possible de conclure qu'une posologie inadaptée de L-thyroxine ait pu contribuer au décès ».

- Laboratoire : 2 cas de décès sans lien formel avec le produit :
  - Cas: correspond au cas BNPV, avec décès d'une femme de 31 ans après prise de levothyroxine, spécialité inconnue (médicament procuré en Italie). Cas discuté dans le 2° rapport Levothyrox NF®, page 21.
  - Cas chez une femme de 85 ans avec maladie de Hodgkin et décès à priori sans lien avec l'alternative
- **Mise en jeu du pronostic vital** : pas de cas répertorié
- **Cas grave** : Parmi les cas, 46 cas laboratoire (6 « hospitalisation », 1 « incapacité » et 41 cas « médicalement significatif ») et 55 cas BNPV (4 « hospitalisation » et 49 cas « médicalement significatif ») ont été codés comme grave soit un total de 101 cas (21%).
- **TSH documentée**: 62 cas (13%) avec 35 cas d'augmentation et 8 cas de diminution de TSH
  - **BNPV** : 35 cas dont 18 cas de TSH augmentée et 2 cas avec TSH diminuée, 2 cas de TSH anormal (sans précision), 2 cas avec le code TSH sanguine et 9 cas de TSH normale.
  - **Laboratoire** : 27 cas dont 17 cas de TSH augmentée et 6 cas avec TSH diminuée, 1 cas de TSH anormal (sans précision), 1 cas avec le code TSH sanguine sans précision et 2 cas de TSH normale.
- **Switch** : parmi les 178 cas BNPV, on recense 155 switch (87%) dont 108 du Levothyrox NF® → alternative et 47 switch alternative → alternative.

Le tableau 5 répertorie la répartition des EI survenus sous L-Thyroxine Henning® selon le PT. Selon les données Medicam, le nombre de patients exposés à cette spécialité depuis sa

mise à disposition (octobre 2017) jusqu'au 31/03/2018 est estimé à 487.105., L'incidence estimée de notification des cas est de 0,1% soit environ 1/1000 patient.

■

Prefered term	BNPV		LABO		Total	
trouble cardiaque		0,0%	1	0,3%	1	0,2%
palpitations	26	14,6%	29	9,7%	55	11,6%
arythmie	2	1,1%	2	0,7%	4	0,8%
extrasystoles	1	0,6%	1	0,3%	2	0,4%
fibrillation cardiaque	1	0,6%		0,0%	1	0,2%
tachycardie	10	5,6%	8	2,7%	18	3,8%
arrêt cardiorespiratoire		0,0%	1	0,3%	1	0,2%
angine de poitrine		0,0%	1	0,3%	1	0,2%
douleur auriculaire		0,0%	1	0,3%	1	0,2%
acouphène	5	2,8%	6	2,0%	11	2,3%
vertige	33	18,5%	4	1,3%	37	7,8%
alopécie	15	8,4%	37	12,4%	52	10,9%
prurit	9	5,1%	22	7,4%	31	6,5%
migraine	5	2,8%	7	2,3%	12	2,5%
céphalée	55	30,9%	53	17,8%	108	22,7%
somnolence	5	2,8%	10	3,4%	15	3,2%
sensation vertigineuse	4	2,2%	37	12,4%	41	8,6%
trouble gastro-intestinal	8	4,5%	11	3,7%	19	4,0%
diarrhée	13	7,3%	23	7,7%	36	7,6%
douleur abdominale	22	12,4%	47	15,8%	69	14,5%
nausée	23	12,9%	16	5,4%	39	8,2%
extrémités douloureuses	9	5,1%	14	4,7%	23	4,8%
myalgie	23	12,9%	17	5,7%	40	8,4%
arthralgie	17	9,6%	18	6,0%	35	7,4%
contractures musculaires	26	14,6%	22	7,4%	48	10,1%
Insomnie	33	18,5%	39	13,1%	72	15,1%
anxiété	8	4,5%	13	4,4%	21	4,4%
dépression	9	5,1%	14	4,7%	23	4,8%
trouble du sommeil	12	6,7%	8	2,7%	20	4,2%
dyspnée	11	6,2%	9	3,0%	20	4,2%
bouffée de chaleur	9	5,1%	20	6,7%	29	6,1%

hypertension	5	2,8%	6	2,0%	11	2,3%
poids augmenté	10	5,6%	6	2,0%	16	3,4%
TSH sanguine augmentée	18	10,1%	17	5,7%	35	7,4%
TSH sanguine diminuée	2	1,1%	6	2,0%	8	1,7%
TSH sanguine normale	9	5,1%	2	0,7%	11	2,3%
poids abaissé	6	3,4%	14	4,7%	20	4,2%
appétit diminué	8	4,5%	9	3,0%	17	3,6%
asthénie	58	32,6%	69	23,2%	127	26,7%
malaise	8	4,5%	18	6,0%	26	5,5%

Tableau 5. Répartition des EI pour la spécialité L-thyroxine Henning® selon le Preferred Term.

## **VI. Discussion et Conclusion**

Au regard des données de notification de pharmacovigilance, le profil de sécurité des spécialités à base de lévothyroxine dites alternatives au Lévothyrox-NF® est hétérogène sur la période compte tenu de calendriers de commercialisation différents. Il ne met pas en évidence de signal particulier de pharmacovigilance, l'objectif essentiel de cette enquête. Sur le plan qualitatif, les effets indésirables sont similaires à ceux déclarés avec Levothyrox NF®. Le contexte de switch post Levothyrox NF® avec des délais entre date de switch et date d'effet indésirable souvent non précisés, constitue une limite importante dans l'analyse du lien de causalité avec les alternatives.

Ce suivi ne met pas en évidence un signal particulier de pharmacovigilance avec les alternatives incluses dans cette enquête sur cette période. De ce fait, Le rapporteur propose de poursuivre la surveillance des patients traités par les alternatives à base de lévothyroxine dans le cadre d'un programme de surveillance de pharmacovigilance adapté, intégrant la détection automatisée de signal, l'analyse de tous les cas marquants, et la présentation régulière en comité technique.

**Annexe 1. Caractéristiques des déclarations des effets indésirables des différentes alternatives issues de la BNPV ou Laboratoire.**

L THYROXIN HENNING						
	Total		BNPV		LABO	
<b>Nombre de cas</b> (1 cas peut avoir plusieurs alternatives)	476	100,0%	178	37,4%	298	62,6%
<b>Type_Declaration</b>						
portail	108	22,7%	108	60,7%	0	0,0%
notif sp	359	75,4%	64	36,0%	295	99,0%
collecte	4	0,8%	4	2,2%		0,0%
question	2	0,4%	2	1,1%		0,0%
sollicité	3	0,6%	0	0,0%	3	1,0%
<b>Type de cas</b>						
effet indésirable	448	94,1%	178	100,0%	270	90,6%
erreur médicamenteuse avec ei	25	5,3%	0	0,0%	25	8,4%
surdosage accidentel	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
mésusage	3	0,6%	0	0,0%	3	1,0%
interaction	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Confirmation médicale</b>						
Oui	305	64,1%	55	30,9%	250	83,9%
<b>Notificateur</b>						
non professionnel/ autre	378	79,4%	151	84,8%	227	76,2%
professionnels de santé	57	12,0%	26	14,6%	31	10,4%
autorités	37	7,8%		0,0%	37	12,4%
clinical sponsored / unsponsored	3	0,6%		0,0%	3	1,0%
non renseigné	1	0,2%	1	0,6%		0,0%
<b>Cadre de la notification</b>						
autre	144	30,3%	144	80,9%		0,0%
libéral	20	4,2%	20	11,2%		0,0%
Non renseigné	10	2,1%	10	5,6%		0,0%
hôpital	2	0,4%	2	1,1%		0,0%
autre hospitalier	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
institutionnel	1	0,2%	1	0,6%		0,0%
industriel	1	0,2%	1	0,6%		0,0%
<b>Genre</b>						
Femme	446	93,7%	171	96,1%	275	92,3%
<b>Age</b>						
moyenne ± SD	65.3 ± 13.2		60.4 ± 11.5		69.3 ± 13.2	
min - max	19-93		19-93		32-91	
<b>BMI</b>						
moyenne ± SD			25.9 ± 5.4		25.7 ± 5.0	
min - max			16-44.1		17.7-39.0	
<b>Grave</b>	104	21,8%	56	31,5%	48	16,1%

Décès	4	0,8%	2	1,1%	2	0,7%
Pronostic Vital	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hospitalisation	10	2,1%	4	2,2%	6	2,0%
Incapacité	1	0,2%	0	0,0%	1	0,3%
Autre	90	18,9%	49	27,5%	41	13,8%
<hr/>						
<b>SWITCH NF -&gt; ALTERNATIVE</b>	108	22,7%	108	60,7%		
<b>SWITCH ALTERNATIVE -&gt; ALTERNATIVE</b>	47	9,9%	47	26,4%		
<hr/>						
<b>Indication (HLT)</b>						
Hypothyroïdies	119	25,0%	79	44,4%	40	13,4%
Interventions thérapeutiques de la thyroïde	44	9,2%	34	19,1%	10	3,4%
Thyroïdites aiguë et chronique	30	6,3%	21	11,8%	9	3,0%
Affections thyroïdiennes NCA	30	6,3%	22	12,4%	8	2,7%
cancer thyroïdien	2	0,4%			2	0,7%
goître	1	0,2%			1	0,3%

EUTHYROX						
	Total		BNPV		LABO	
<b>Nombre de cas</b> (1 cas peut avoir plusieurs alternatives)	212	100,0%	51	24,1%	161	75,9%
<b>Type_Declaration</b>						
portail	26	12,3%	26	51,0%		0,0%
notif sp	23	10,8%	23	45,1%		0,0%
collecte	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
question	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
sollicité	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
<b>Type de cas</b>						
effet indésirable	200	94,3%	50	98,0%	150	93,2%
erreur médicamenteuse avec ei	7	3,3%	0	0,0%	7	4,3%
surdosage accidentel erreur	1	0,5%	0	0,0%	1	0,6%
médicamenteuse sans EI	2	0,9%		0,0%	2	1,2%
mésusage avec EI	1	0,5%		0,0%	1	0,6%
interaction	1	0,5%	1	2,0%	0	0,0%
<b>Confirmation médicale</b>						
Oui	16	7,5%	16	31,4%		0,0%
non	157	74,1%		0,0%	157	97,5%
non renseigné	4	1,9%		0,0%	4	2,5%
<b>Notificateur</b>						
non professionnel	203	95,8%	46	90,2%	157	97,5%
professionnels de santé	8	3,8%	4	7,8%	4	2,5%
non renseigné	1	0,5%	1	2,0%	0	0,0%
<b>Cadre de la notification</b>						
autre	43	20,3%	43	84,3%		0,0%
libéral	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
Non renseigné	165	77,8%	4	7,8%	161	100,0%
hôpital	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
autre hospitalier	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
institutionnel	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
industriel	1	0,5%	1	2,0%		0,0%
<b>Genre</b>						
Femme	197	92,9%	46	90,2%	151	93,8%
<b>Age</b>						
moyenne ± SD	64.7 ± 13.2		69.3 ± 13.2		62.4 ± 12.6	
min - max	32-91		32-91		32-82	
<b>BMI</b>						
moyenne ± SD			25.7 ± 5.0		26.7 ± 5.0	
min - max			17.7-39.0		17.0-38.0	



<b>Grave</b>	19	9,0%	19	37,3%	0,0%	
Décès	1	0,5%	1	2,0%	0,0%	
Pronostic Vital	1	0,5%	1	2,0%	0,0%	
Hospitalisation	2	0,9%	2	3,9%	0,0%	
Incapacité	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	
Autre	0	0,0%	0	0,0%	0,0%	
-----						
<b>SWITCH NF -&gt;</b>	31	14,6%	31	60,8%	0,0%	
<b>ALTERNATIVE</b>						
<b>SWITCH ALTERNATIVE -&gt;</b>	12	5,7%	12	23,5%	0,0%	
<b>ALTERNATIVE</b>						
-----						
<b>Indication (HLT)</b>		0,0%		0,0%		
Hypothyroïdies	57	26,9%	22	43,1%	35	21,7%
Interventions thérapeutiques de la thyroïde	16	7,5%	15	29,4%	1	0,6%
Thyroïdites aiguë et chronique	14	6,6%	4	7,8%	10	6,2%
Affections thyroïdiennes NCA	9	4,2%	5	9,8%	4	2,5%
cancer de la thyroïde	1	0,5%			1	0,6%
maladie de Basedow	1	0,5%			1	0,6%
nodule thyroïdien	1	0,5%			1	0,6%

<b>EUTHYRAL</b>						
	<b>Total</b>		<b>BNPV</b>		<b>LABO</b>	
<b>Nombre de cas</b> (1 cas peut avoir plusieurs alternatives)	11	100,0 %	17	14,8%	98	85,2%
<b>Type_Declaration</b>						
portail	11	9,6%	11	64,7%		0,0%
notif sp	3	2,6%	3	17,6%		0,0%
collecte	3	2,6%	3	17,6%		0,0%
question	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
sollicité	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
non renseigné	98	85,2%			98	100,0 %
<b>Type de cas</b>						
effet indésirable	10	90,4%	16	94,1%	88	89,8%
erreur medicamenteuse avec ei	2	1,7%	1	5,9%	1	1,0%
erreur medicamenteuse	5	4,3%		0,0%	5	5,1%
surdosage accidentel	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
interaction	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
mesusage	2	1,7%		0,0%	2	2,0%
non renseigné	2	1,7%		0,0%	2	2,0%
<b>Confirmation médicale</b>						
Oui	7	6,1%	7	41,2%	0	0,0%
non renseigné	98	85,2%		0,0%	98	100,0 %
<b>Notificateur</b>						
non professionnel	10	93,9%	14	82,4%	94	95,9%
professionnels de santé	7	6,1%	3	17,6%	4	4,1%
	2	1,7%	2	11,8%	0	0,0%
	1	0,9%	1	5,9%	0	0,0%

non renseigné	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>Cadre de la notification</b>						
autre	14	12,2%	14	82,4%	0	0,0%
libéral	1	0,9%	1	5,9%	0	0,0%
Non renseigné	98	85,2%	0	0,0%	98	100,0%
hôpital	2	1,7%	2	11,8%	0	0,0%
autre hospitalier	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
institutionnel	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
industriel	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<hr/>						
<b>Genre</b>						
Femme	10	87,0%	17	100,0%	83	84,7%
non renseigné	0			0,0%	3	3,1%
<hr/>						
<b>Age</b>						
non renseigné					50	51,0%
moyenne ± SD	59.9 ± 12,0		54.7 ± 14.4		61.7 ± 10.6	
min - max	28-77		28-77		45-73	
<hr/>						
<b>BMI</b>						
moyenne ± SD			28.3 ± 8.1		26.7 ± 5.1	
min - max			18.7-44.0		19.4-33.0	
<hr/>						
<b>Grave</b>	47	40,9%	8	47,1%	39	39,8%
Décès	0	0	0	0,0%	0	0
Pronostic Vital	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hospitalisation	1	0,9%	1	5,9%	0	0,0%
Incapacité	1	0,9%	1	5,9%	0	0,0%
Autre	28	24,3%	6	35,3%	22	22,4%
<hr/>						
<b>SWITCH NF -&gt; ALTERNATIVE</b>	13	11,3%	13	76,5%		0,0%
<b>SWITCH ALTERNATIVE -&gt; ALTERNATIVE</b>	7	6,1%	7	41,2%		0,0%
<hr/>						
<b>Indication (HLT)</b>						
Hypothyroïdies	28	24,3%	9	52,9%	19	19,4%
Interventions thérapeutiques de la thyroïde	4	3,5%	3	17,6%	1	1,0%
Thyroidites aiguë et chronique	15	13,0%	2	11,8%	13	13,3%
Affections thyroïdiennes NCA	3	2,6%	1	5,9%	2	2,0%
cancer de la thyroïde	1	0,9%		0,0%	1	1,0%
maladie de Basedow	1	0,9%		0,0%	1	1,0%
nodule de la thyroïde	2	1,7%		0,0%	2	2,0%

<b>L-THYROXINE SERB</b>						
	<b>Total</b>		<b>BNPV</b>		<b>LABO</b>	
<b>Nombre de cas</b> (1 cas peut avoir plusieurs alternatives)	95	100,0 %	25	26%	70	74%
<b>Typ_Declaration</b>						
portail	10	10,3%	10	40,0 %	0	0,0%
notif sp	80	82,5%	8	32,0 %	72	100,0 %
collecte	4	4,1%	4	16,0 %	0	0,0%
question	2	2,1%	2	8,0%	0	0,0%
sollicité	1	1,0%	1	4,0%	0	0,0%
<b>Type de cas</b>						
effet indésirable	74	76,3%	22	88,0 %	52	72,2%
erreur medicamenteuse sans ei	10				10	13,9%
erreur medicamenteuse avec ei	2	2,1%	2	8,0%		0,0%
surdosage accidentel	1	1,0%	1	4,0%	0	0,0%
interaction	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
non renseigné	10	10,3%			10	13,9%
<b>Confirmation médicale</b>						
Oui	32	33,0%	12	48,0 %	20	27,8%
<b>Notificateur</b>						
non professionnel	67	69,1%	15	60,0 %	52	72,2%
professionnels de santé	29	29,9%	9	36,0 %	20	27,8%
médecin généraliste	0	0,0%		0,0%		0,0%
médecin spécialiste	0	0,0%		0,0%		0,0%
non renseigné	1	1,0%	1	4,0%	0	0,0%
infirmière	0	0,0%		0,0%	0	0,0%
<b>Cadre de la notification</b>						
autre	14	14,4%	14	56,0 %		0,0%
libéral	3	3,1%	3	12,0 %		0,0%
Non renseigné	2	2,1%	2	8,0%		0,0%
hôpital	4	4,1%	4	16,0 %		0,0%
autre hospitalier	1	1,0%	1	4,0%		0,0%
institutionnel	1	1,0%	1	4,0%		0,0%
industriel	65	67,0%	0	0,0%	65	90,3%
autorités	6	6,2%		0,0%	6	8,3%
littérature	1	1,0%		0,0%	1	1,4%
<b>Genre</b>						

Femme	90	92,8%	24	96,0%	66	91,7%
<b>Age</b>						
moyenne ± SD	67,2 ± 14,2		62.4 ± 12.6		54.7 ± 14.4	
min - max	28-82		32-82		28-77	
<b>BMI</b>						
moyenne ± SD			26.7 ± 5.0		28.3 ± 8.1	
min - max			17.0-38.0		18.7-44.0	
<b>Grave</b>						
	15	15,5%	12	48,0%	3	4,2%
Décès	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Pronostic Vital	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Hospitalisation	6	6,2%	4	16,0%	2	2,8%
Incapacité	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Autre	9	9,3%	8	32,0%	1	1,4%
<b>SWITCH NF -&gt; ALTERNATIVE</b>						
	11	11,3%	11	44,0%	0	0,0%
<b>SWITCH ALTERNATIVE -&gt; ALTERNATIVE</b>						
	5	5,2%	5	20,0%	0	0,0%
<b>Indication (HLT)</b>						
Hypothyroïdies	52	53,6%	10	40,0%	42	58,3%
Interventions thérapeutiques de la thyroïde	9	9,3%	6	24,0%	3	4,2%
Thyroïdites aiguë et chronique	8	8,2%	4	16,0%	4	5,6%
Affections thyroïdiennes NCA	3	3,1%	2	8,0%	1	1,4%
goitre	1	1,0%		0,0%	1	1,4%
nodule	1	1,0%		0,0%	1	1,4%
inconnue	10	10,3%		0,0%	10	13,9%

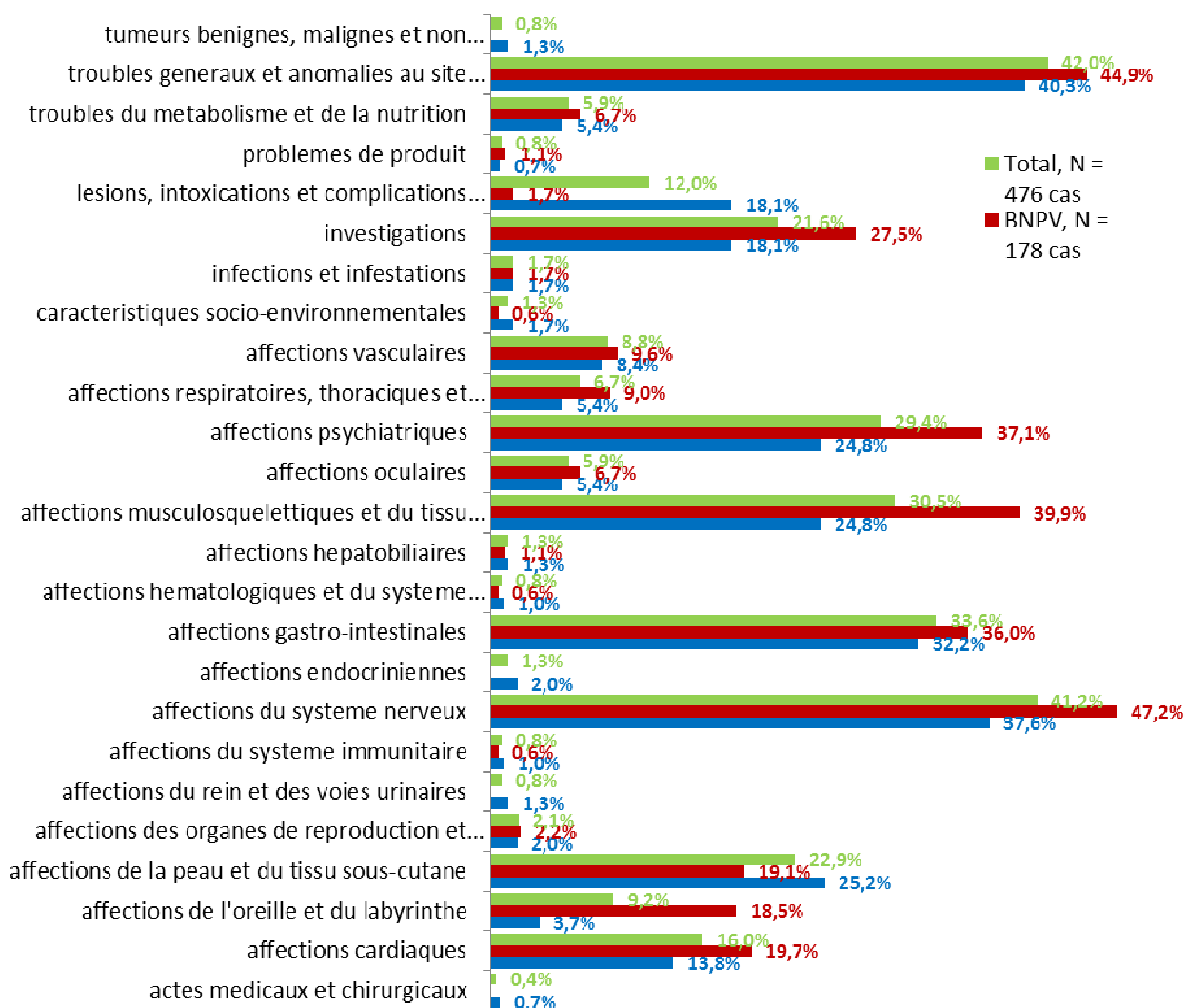
<b>THYROFIX</b>						
	<b>Total</b>		<b>THYROFIX</b>		<b>LABO</b>	
<b>Nombre de cas</b> (1 cas peut avoir plusieurs alternatives)	8	100,0 %	7	87,5%	1	12,5%
<b>Typ_Declaration</b>						
portail	5	62,5%	5	71,4%		0,0%
notif sp	3	37,5%	2	28,6%	1	14,3%
collecte	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
question	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
sollicité	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
<b>Type de cas</b>						
effet indésirable	8	100,0 %	7	100,0 %	1	14,3%
erreur medicamenteuse avec ei	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
surdosage accidentel	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
interaction	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
<b>Confirmation médicale</b>						
Oui	3	37,5%	2	28,6%	1	14,3%
<b>Notificateur</b>						
non professionnel	8	100,0 %	7	100,0 %	1	14,3%
professionnels de santé	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
non renseigné	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
<b>Cadre de la notification</b>						
autre	7	87,5%	7	100,0 %		0,0%
libéral	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
Non renseigné	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
hôpital	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
autre hospitalier	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
institutionnel	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
industriel	0	0,0%	0	0,0%		0,0%
<b>Genre</b>						
Femme	8	100,0 %	7	100,0 %	1	14,3%
<b>Age</b>						
moyenne ± SD	61,9± 9,8		61.7 ± 10.6		64	
min - max	45-73		45-73			
<b>BMI</b>						
moyenne ± SD			26.7 ± 5.1			

min - max	19.4-33.0					
<b>Grave</b>	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
<b>SWITCH NF -&gt; ALTERNATIVE</b>	6	75,0%	6	85,7%	0	0,0%
<b>SWITCH ALTERNATIVE - &gt; ALTERNATIVE</b>	4	50,0%	4	57,1%	0	0,0%
<b>Indication (HLT)</b>						
Hypothyroïdies	6	75,0%	5	71,4%	1	14,3%
Interventions thérapeutiques de la thyroïde	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Thyroïdites aiguë et chronique	1	12,5%	1	14,3%	0	0,0%
Affections thyroïdiennes NCA	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

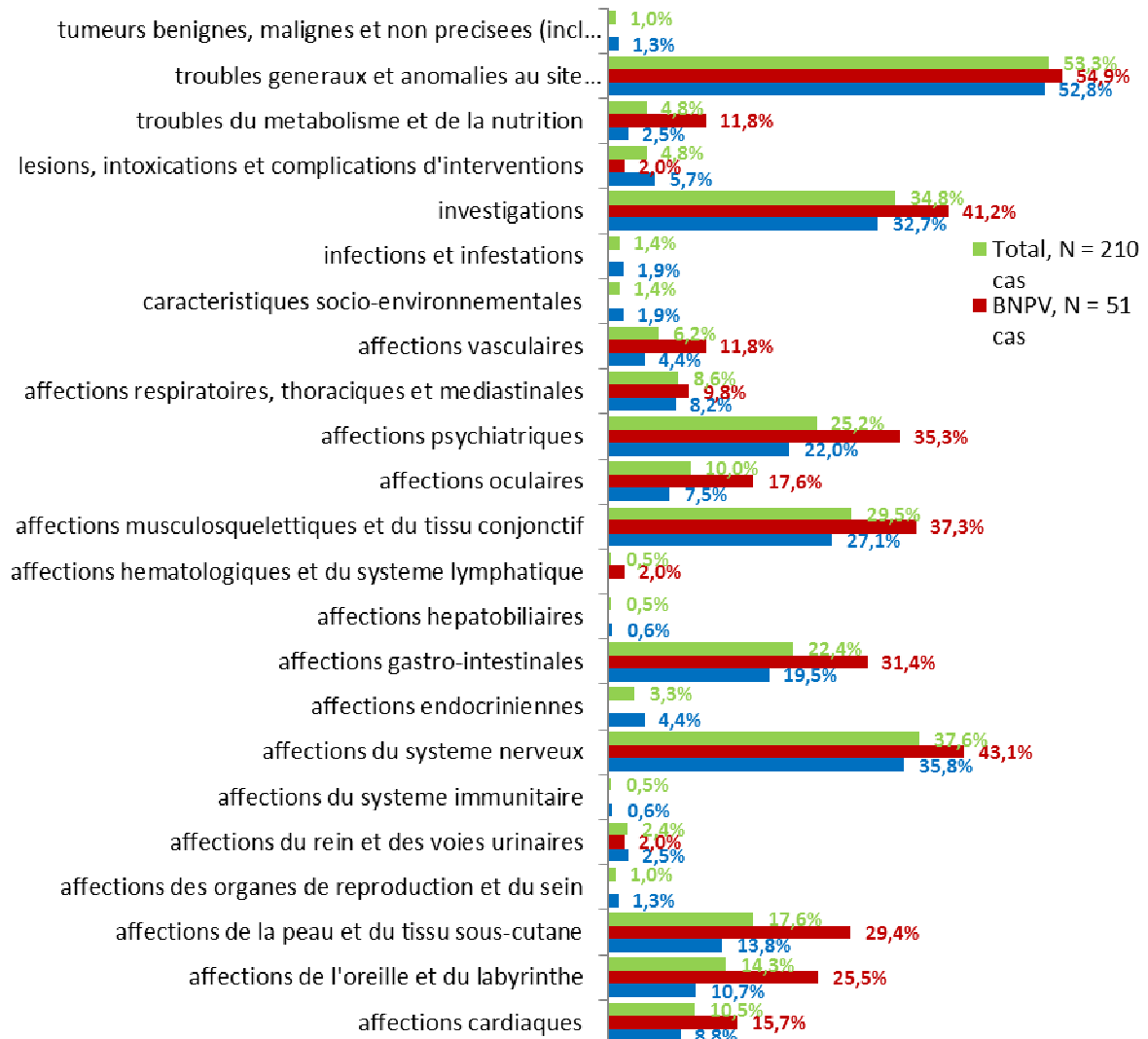
**Annexe 2. Caractéristiques des effets indésirables classés par SOC des différentes alternatives issues de la BNPV ou Laboratoire.**



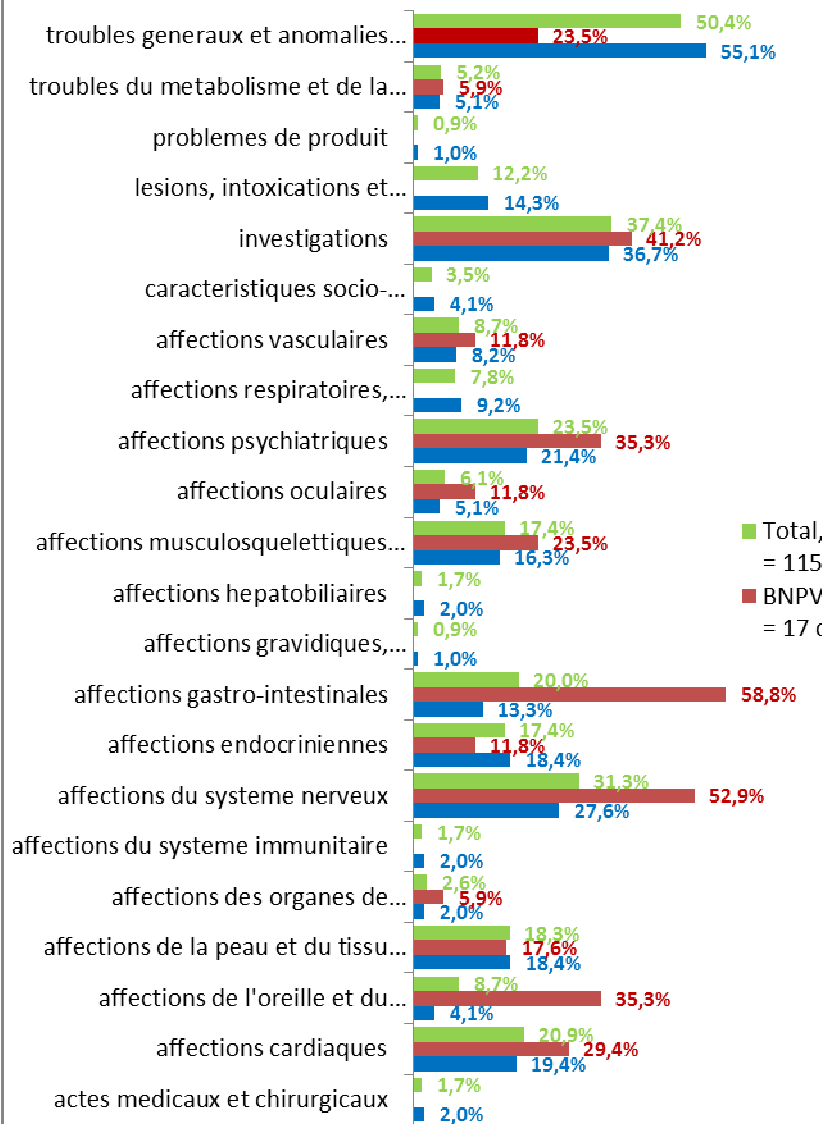
## Sanofi, nombre de cas par Ei



## Euthyrox, nombre de cas par SOC



## Euthyral, nombre de cas par SOC



## Serb, nombre de cas par SOC

