

Analyse des recommandations de la MHRA : « Levothyroxine Tablet Products : a Review of Clinical & Quality Considerations » Janvier 2013

Rappel du contexte

A la suite de signalements d'effets indésirables de la part de professionnels de santé et de patients , l'agence britannique - MHRA - a conduit une revue de la littérature médicale et scientifique afin d'évaluer s'il existait des différences dans la biodisponibilité de la lévothyroxine entre les différents produits et / ou lots de comprimés, les possibles implications cliniques et la nécessité ou non de contrôles supplémentaires.

Sont analysées ci-après les recommandations émises par la MHRA (page 20 du document) au regard de celles adoptées en France.

En préambule, il est important de souligner que la démarche d'analyse initiée par la MHRA en 2011 est analogue à celle adoptée en France en 2010-2012, quelques mois après l'arrivée des médicaments génériques sur le territoire national à la suite de remontées de signalements d'effets indésirables par les professionnels de santé.

Analyse des recommandations

The Commission on Human Medicines has made the following recommendations; all of which have been adopted by the MHRA :

1. *With respect to the current pharmacopoeial standards for levothyroxine drug products, the introduction of a suitable discriminatory dissolution test and control limits is recommended.*

- ✓ Selon la MHRA, il est recommandé d'introduire un test de dissolution discriminant et des limites appropriées pour le contrôle des médicaments à base de lévothyroxine.
- ✓ L'approche est identique à l'ANSM. Ainsi, le dossier à l'appui de la demande de changement de formule du Levothyox comportait un essai de dissolution qui a été démontré discriminant avec des spécifications appropriées (cf. résultats mis à disposition sur le site de l'ANSM).

⇒ La mise en place de la Nouvelle Formule du Levothyrox en France s'est bien appuyée sur un essai de dissolution, validé par l'ANSM, sur les mêmes bases, dans le cadre de l'instruction de la Variation de l'AMM du Levothyrox.

2. Acknowledging standard prescribing practice and that this drug product has been prescribed on a generic basis for many years, brand or named supplier prescribing is not considered necessary at this stage, but should be kept under review.

✓ Tout en reconnaissant la sensibilité potentielle de certains patients à de faibles variations de la dose administrée en lévothyroxine, la MHRA n'a pas jugé nécessaire d'émettre des recommandations particulières de prescription pour la lévothyroxine : la prescription récurrente d'une même marque n'a pas été recommandée.

✓ En France, une plus grande prudence a été adoptée, puisque dès 2011, a été ajoutée une mise en garde dans le répertoire des génériques de lévothyroxine:

« *L'ajustement posologique de ce traitement au long cours est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, l'équilibre thyroïdien du patient pouvant être sensible à de très faibles variations de dose [...]. Compte tenu des variations de l'exposition qui pourraient survenir lors de changement de spécialités à base de lévothyroxine chez certains patients à risque au sein des catégories suivantes : en particulier chez les patients traités pour cancer thyroïdien, mais également ceux atteints de troubles cardio-vasculaires (insuffisance cardiaque ou coronarienne, troubles du rythme), femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que dans certaines situations où l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir, et afin de prévenir tout risque de surdosage ou de sous-dosage, une surveillance est nécessaire en cas de changement entre deux spécialités à base de lévothyroxine.[...] Chez ces patients à risque, le maintien de l'équilibre thérapeutique doit être confirmé par une évaluation clinique, voire biologique si nécessaire (par un contrôle de la TSH réalisé entre 6 et 8 semaines après la substitution, hormis le cas de la femme enceinte où les modalités de surveillance sont à adapter en fonction de l'évolution de la pathologie thyroïdienne et en fonction du terme de la grossesse).* »

⇒ L'ANSM a mis en place des mesures plus restrictives que celles de la MHRA pour accompagner la mise en place des génériques et ainsi prévoir une vigilance en cas de changement de spécialité à base de lévothyroxine. Ces éléments ont par ailleurs été repris par l'ANSM dans l'information délivrée aux professionnels de santé lors du passage à la nouvelle formulation de Lévothyrox en mars 2017, y compris concernant une nécessaire attention particulière vis-à-vis des populations les plus fragiles (patients traités pour cancer thyroïdien, ceux atteints de troubles cardio-vasculaires, femmes enceintes, enfants, sujets âgés, ainsi que les patients pour lesquels l'équilibre thérapeutique a été particulièrement difficile à établir).

3. Submission of a request to the European Pharmacopoeia Commission to specifically reference the pentahydrate form in the Ph. Eur. Monograph for Sodium Levothyroxine is recommended for consideration by the BP Commission.

✓ Il est demandé par la MHRA à la Commission de la Pharmacopée Européenne de faire référence à la forme pentahydrate dans la monographie de la lévothyroxine sodique.

⇒ Dans le cadre de l'instruction du dossier de changement de formule, l'ANSM a bien entendu vérifié que le principe actif du Levothyrox Nouvelle Formule répondait bien aux exigences de la monographie de la Pharmacopée Européenne.

4. The introduction of a pharmacopoeial standard (Monograph) for levothyroxine oral solution drug products within the British Pharmacopoeia is recommended.

✓ Cette recommandation fait référence à une monographie « produit fini » de la Pharmacopée Britannique (solution orale).

✓ Cette recommandation ne s'applique qu'au Royaume-Uni puisqu'il n'existe pas de monographie « produit fini » ni dans la Pharmacopée Européenne ni dans la Pharmacopée Française.

⇒ Aucune incidence concernant le dossier du Levothyrox Nouvelle Formule

5. Given the potential sensitivity of levothyroxine products to apparently minor changes in processing technology, the manufacture of levothyroxine products should be considered “non-standard” despite using conventional blending, granulation and compression technology. Therefore changes in process technology or scale, even if this is less than a 10-fold change) will require to be supported by appropriate validation and stability data, including dissolution profiling.

- ✓ Pour la MHRA, la fabrication de produits à base de lévothyroxine doit être considérée comme "non standard" indépendamment du type de procédé utilisé. Par conséquent, tout changement dans le procédé de fabrication ou dans la taille de lot devra faire l'objet d'une variation incluant des données de validation et de stabilité, ainsi qu'un profil de dissolution.
La MHRA affirme par ailleurs que les limites acceptées en teneur en principe actif à péremption doivent être resserrées pour tenir compte de la marge thérapeutique de la lévothyroxine. La MHRA a décidé de les resserrer de 90-110% à 90-105% au Royaume-Uni.
- ✓ En France, la variation de formule de Levothyrox, incluant une modification du procédé de fabrication, a été soumise au titre d'une variation de type II, comme défini dans le règlement européen Variations. A ce titre, le dossier comportait notamment des données de stabilité, ainsi qu'un profil de dissolution. Par ailleurs, en France, dès 2012, il a été demandé à l'ensemble des laboratoires de resserrer les limites de teneur en principe actif à péremption à 95-105 %, à l'instar de la décision de la FDA dès 2007.
 - ⇒ L'ANSM était en phase avec les recommandations de la MHRA concernant les modalités d'instruction du dossier de la Nouvelle Formule du Levothyrox. Par ailleurs, dès 2012 et donc avant les recommandations MHRA, l'ANSM a été plus stricte que la MHRA concernant les limites de teneur en principe actif à péremption des produits à base de lévothyroxine (95-105 % et non 90-105%). Cette exigence s'est appliquée au Levothyrox, comme à toutes les autres spécialités disponibles.

6. Minor formulation and manufacturing changes may have a major impact on the quality, safety and efficacy. As such these changes should most appropriately be submitted as Type 1B or Type II variations rather than Type IA as defined by Annex II of the variation regulation (Commission Regulation (EC) 1234/2008).

- ✓ La MHRA souligne l'aspect critique de ces modifications et indique que les variations mineures (Type IA) doivent être traitées comme des variations Type IB ou Type II. Ceci implique qu'une démonstration de Bioéquivalence (BE – démonstration que les expositions entre deux produits avec même principe actif, pris par la même voie et à la même dose, donnent la même exposition au principe actif) est requise pour valider ces modifications.
- ✓ L'ANSM applique la même règle que la MHRA.
 - ⇒ L'ANSM a bien instruit le dossier de changement de formule du Lévothyrox en tant que Variation de type II ; à ce titre, une démonstration de BE conforme aux standards de l'ANSM, eux-mêmes conformes au standard européen, a notamment été requise auprès du laboratoire et validée par l'ANSM.

7. Given the atypical solution properties of levothyroxine sodium, coupled with its extremely slow intrinsic dissolution rate, acceptance of a BCS-based biowaiver for bioequivalence to reference products for an abridged submission or to “bridge” to published data under a legal basis of Article 10a (well-established use) is not appropriate.

- ✓ La MHRA statue que les données disponibles ne lui permettent pas de classer la lévothyroxine (substance active) comme substance hautement soluble (Class I ou Class III).

Par ailleurs, elle mentionne que les données disponibles pour les produits finis (comprimés), ne lui permettent pas non plus de classer ces comprimés comme étant rapidement solubles (> 85% dissous en 30 minutes) ni très rapidement solubles (>85% dissous en 15 min).

Au total, la MHRA conclut que les produits (formes orales sèches) à base de lévothyroxine ne sont pas éligibles à la BCS-based Biowaiver. A chaque fois qu'une démonstration de BE est requise, celle-ci devrait être apportée par des études in vivo (pas d'exonération).

- ✓ De la même façon et pour les mêmes raisons (notamment sa marge thérapeutique – « produit à dose-critique »), l'ANSM considère que les produits à base de Lévothyroxine ne sont pas éligibles à la BCS-Based biowaiver, comme stipulé dans l'Annexe III de la note explicative européenne sur la bioéquivalence.
 - ⇒ Le dossier de changement de formule du Levothyrox s'est ainsi appuyé sur une démonstration de BE apportée par des études in vivo.

8. Major formulation and manufacturing changes should be supported by bioequivalence studies.

- ✓ La MHRA considère que la lévothyroxine est un produit critique en termes d'utilisation clinique, mais qu'elle ne correspond pas à la définition (à cette époque) des médicaments à faible marge thérapeutique. Pour ses règles de décision, la MHRA implémente l'intervalle d'équivalence habituel : [80 ; 125]%.
 - ✓ L'ANSM fait sensiblement la même analyse, mais considère la lévothyroxine comme un produit à « dose critique » et impose pour la démonstration de BE un intervalle d'équivalence restreint : [90 ; 111]%. Cette règle, plus restrictive, appliquée par l'ANSM, vise à réduire les écarts potentiels entre produits.

Il est reconnu que cette démarche limite les risques lors de la substitution mais ne permet pas de garantir totalement l'interchangeabilité des produits. C'est la raison pour laquelle une mise en garde a été insérée dans le répertoire des génériques de la lévothyroxine et qu'une vigilance était demandée pour les personnes sensibles (cf. liste supra) dans les documents d'information concernant la nouvelle formule du Levothyrox.
 - ⇒ Cette règle, établie par l'ANSM, plus restrictive de la démonstration de BE s'est appliquée au dossier de changement de formule du Levothyrox

9. Levothyroxine should be prescribed and dispensed in quantities covering three months supply, where appropriate, in order to address issues of continuity of supply and also to improve convenience to patients.

- ✓ La MHRA recommande des conditionnements trimestriels pour les produits à base de lévothyroxine.
- ✓ En France, jusqu'à récemment, le Levothyrox était disponible sous la forme de conditionnements trimestriels pour les faibles dosages à 25 et 50 microgrammes. Les conditionnements trimestriels sont actuellement étendus aux autres dosages dans les suites du passage à la nouvelle formulation. Cela est également le cas pour les alternatives au Levothyrox qui sont disponibles sur le marché français depuis octobre 2017.
 - ⇒ L'ensemble des produits à base de lévothyroxine disponibles actuellement sur le marché français disposent donc déjà ou vont disposer dans les prochains mois de conditionnements trimestriels approuvés par l'ANSM.

10. Whilst recognising the difficulties in establishing bioequivalence for levothyroxine as an endogenous substance, the CHM consider that bioequivalence studies in line with the FDA guidelines are of value providing some reassurance of bioequivalence.

- ✓ La MHRA souligne les difficultés inhérentes à la molécule (hormone endogène) et produits micro-dosés, mais admet explicitement que le schéma d'études cliniques préconisé par la FDA (publié en 2000) est une approche valide. Notamment, la conduite des essais chez les volontaires sains et non chez le patient, ainsi que l'utilisation de doses supra-thérapeutiques sont considérées comme appropriées. La réalisation d'un essai de BE chez des patients en déficit de Lévothyroxine pose des problèmes éthiques et de faisabilité. L'utilisation de doses supra-thérapeutiques est imposée par les contraintes analytiques.
 - ✓ L'ANSM tient compte de ces contraintes et applique les mêmes règles que celle implémentée par la FDA et la MHRA. L'ANSM reconnaît les limites de l'approche mais la considère également comme la plus adaptée.
 - ✓ La MHRA indique que la démonstration de bioéquivalence est requise pour tout nouveau générique. L'ANSM a appliqué cette règle sans exception depuis la première demande de générique, en cohérence avec les guidelines de la FDA.
- ⇒ Dans le cadre du changement de formule du Levothyrox, l'ANSM a appliqué et respecté les mêmes règles concernant la bioéquivalence que celles édictées par la FDA et la MHRA.

Au total, contrairement aux commentaires formulés par l'AFMT et ses conseils, non seulement la pratique de l'ANSM ne s'écarte pas des recommandations publiées par la MHRA, mais va même plus loin sur certains points relatifs à la qualité et à la sécurité du produit.