

## SÍNTESIS

### **Cambio de la fórmula del Levothyrox® (Euthyrox/Eutirox) en Francia: Aviso a los pacientes de los otros países europeos**

Desde primavera del 2017, se está desencadenando una **crisis sanitaria de gran amplitud** en Francia, como resultado de la comercialización de una nueva formulación del Levothyrox de Merck (modificación de los excipientes), en sustitución de la antigua fórmula (bajo el mismo nombre pero con una nueva patente). En los otros países europeos, este medicamento se llama Euthyrox o Eutirox (de momento, la formulación se ha cambiado solamente en Francia -pero el laboratorio anuncia la distribución en toda Europa de aquí a finales del 2018). Esta comercialización se desarrolló en el siguiente contexto:

- Estudio de bio-equivalencia sobre voluntarios sanos pero falta de estudio sobre la transición de una fórmula a la otra sobre verdaderos pacientes en situación real.
- **Información totalmente insuficiente e inadecuada** para los profesionales de la salud y los pacientes, lo cual indicaría una "ausencia de efectos previstos".
- Situación de **monopolio** del Levothyrox de Merck en el mercado francés de ventas de levotiroxina (cuota de mercado del 99% en 2017)
- Una **importante inercia de la parte de los poderes públicos** que condujo a reaccionar demasiado tarde y de forma muy incompleta frente a la situación de crisis sanitaria, que al día de hoy aún no ha sido resuelta.

A fines de noviembre del 2017, un número totalmente inédito de **notificaciones de farmacovigilancia** han sido registrados (dicho número sigue aumentando actualmente). El estudio realizado por las autoridades sanitarias ha demostrado que los efectos secundarios señalados estaban relacionados en un 10% de los casos a un giro hacia el hipertiroidismo, en un 23% a un giro hacia el hipotiroidismo, pero sobre todo en el 67% de los casos, a ninguna causa conocida. Un estudio científico debe ser realizado dentro de poco tiempo en conjunto con las autoridades sanitarias, y se están efectuando en este momento una serie de análisis. Por ahora, nadie es capaz de explicar qué está provocando esos efectos secundarios sin desequilibrio de la tiroides. Esta situación es sumamente preocupante.

En este contexto, acabamos de enterarnos de que sobre 3 millones de pacientes franceses tratados con Levothyrox, **casi un millón** ha debido recurrir urgentemente a especialidades diferentes del Levothyrox NF (situación en diciembre del 2017), a pesar de las grandes dificultades que se encontraban para conseguir acceder a esas alternativas. La falta de prevención y reacción por parte de las autoridades sanitarias ha provocado **situaciones desesperadas** para los pacientes, pero también para los profesionales de la salud.

Está previsto extender esta nueva formulación del Levothyrox de Merck a toda Europa de aquí a fines del 2018 (bajo el mismo nombre de antes: Euthyrox / Eutirox). Ésta es la razón por la cual lanzamos esta alerta hoy. La EMA ha dado su visto bueno pese a nuestras alertas (que no han sido tomadas en cuenta por los poderes públicos franceses).

Los pacientes de los otros países europeos tienen la relativa suerte de no encontrarse en un mercado con situación de monopolio como en Francia. Sin embargo, quienes en el resto de Europa toman el Euthyrox/ Eutirox de Merck corren los mismos riesgos que los pacientes franceses.

Basándonos en lo que hemos vivido estos últimos meses, y teniendo en cuenta las numerosas cuestiones en suspenso, sugerimos los siguientes **parámetros de vigilancia y proposiciones de acción:**

- Dar a conocer de forma anticipada y por escrito vuestras preguntas y preocupaciones a las **autoridades sanitarias** de vuestro país, así como a la **EMA**. Exigir verdaderos **estudios de transición** con anterioridad a la comercialización en vuestro país, mientras no se hayan divulgado las conclusiones de los procedimientos y estudios en curso en Francia.
- **Informar a los pacientes** que siguen actualmente un tratamiento con Euthyrox/Euthyrox de Merck.
- Hacer todo lo posible para que los pacientes más frágiles o en situación de riesgo (enfermos de cáncer, mujeres embarazadas, patologías cardio-vasculares...) sean **controlados con especial atención** a nivel biológico, incluso para que se les proponga pasar a otras especialidades con anticipación (así como a todos los otros pacientes que lo deseen con fines preventivos).

Quedamos a vuestra disposición para contestar a vuestras preguntas.

Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) : [asso.thyroïde@gmail.com](mailto:asso.thyroïde@gmail.com)

Association Vivre sans Thyroïde (VST) : [info@forum-thyroïde.net](mailto:info@forum-thyroïde.net)

11 de Abril de 2018

## **Cambio de la fórmula del Levothyrox (Euthyrox/Eutirox) de MERCK en Francia:**

### **Aviso a los pacientes de los otros países europeos**

Estimados amigos:

Deseamos informaros de la **grave crisis sanitaria relacionada** con la introducción en el mercado francés a partir de **marzo del 2017**, de la nueva fórmula de Levothyrox del laboratorio MERCK (llamado Euthyrox o Eutirox en los otros países europeos) que, según las declaraciones del laboratorio, sería **comercializada en toda Europa a fines del 2018**.

Como consecuencia de la presentación de 7.000 denuncias en Francia en relación con esta nueva fórmula, la división sanidad del Tribunal de primera instancia de Marsella abrió, el viernes 2 de marzo del 2018, un sumario contra X por “engaño agravado, lesión no intencional e imprudencia temeraria”. Se han presentado además miles de denuncias ante la jurisdicción civil por falta de información.

Según los informes de las autoridades sanitarias francesas, **más de 500.000 personas** habrían abandonado el Levothyrox nueva fórmula para adoptar otras alternativas a base de levotiroxina (apelación aceptada oficialmente por nuestro ministerio de la sanidad esta semana). Pero para la asociación de enfermos “Vivir sin tiroides”, que ha analizado los datos oficiales publicados por la Caja Nacional de Seguro Médico, esa cantidad, aunque impresionante, está lejos de reflejar la realidad... el número de pacientes afectados se elevaría más bien a un millón, si se toman en cuenta los enfermos que compran la antigua fórmula en el extranjero y no figuran en la base de datos del seguro médico, así como las ventas de Levothyrox nueva fórmula que no han sido consumidas, recetadas en doble junto a las alternativas durante el último trimestre del 2017. (*consultar los enlaces (1) y (2) al final de la carta*)

¿Cómo hemos podido llegar a esto? A continuación, presentamos el origen de esta crisis:

El Levothyrox estaba en situación de **monopolio** en Francia: En efecto, cuando la nueva fórmula se introdujo en primavera del 2017, no había ninguna alternativa disponible para los pacientes afectados de hipotiroidismo o habiendo sufrido una tiroidectomía. La información oficial indica que se había procedido al cambio de fórmula como consecuencia de un pedido de la ANSM al laboratorio MERCK realizado en 2012, con el pretexto de una falta de estabilidad de la antigua fórmula (cuya patente caducará en 2019). La patente para la nueva fórmula fue solicitada en 2014. El laboratorio reemplazó entonces el excipiente lactosa por manitol y ácido cítrico. No hubo pruebas clínicas, sólo un estudio de “bio-equivalencia”, realizado solamente en 200 sujetos sanos para comprobar la absorción en un período de 72 horas, pero que no permite evaluar los efectos secundarios

ni la correcta tolerancia del Levothyrox nueva fórmula a largo plazo por parte de los verdaderos enfermos.

Alrededor de **3 millones de pacientes en Francia** tomaban el Levothyrox antigua fórmula; aún suponiendo que el cambio de fórmula sólo afectase a un pequeño porcentaje de dichos pacientes, era previsible que se presentara una cantidad relativamente importante de pacientes con intolerancias y efectos secundarios - sobre todo porque ya se habían producido problemas similares en otros países (Dinamarca, Israel, Nueva-Zelandia) cuando se habían introducido cambios de fórmula de otras especialidades a base de levotiroxina, ya que se trata de medicamentos **“con un margen terapéutico estrecho”**. Como mínimo, habría que haber avisado a los pacientes y a los médicos, así como aconsejarles una estrecha vigilancia al pasar a la nueva fórmula. En cambio, la **poca información** que se divulgó fue **incompleta e inexacta**.

Una gran cantidad de pacientes se encontró entonces con **efectos secundarios** a veces muy perjudiciales (astenia, dolores musculares y articulares, trastornos digestivos, trastornos cardíacos graves, caída del cabello, insomnios, vértigos, depresiones, aumento de peso, trastornos de equilibrio, trastornos de la memoria...), sin comprender por qué y, a menudo, sin el respaldo de sus médicos, a quienes la correspondencia oficial había asegurado “que esto no comportaría ningún cambio para los pacientes”.

Sólo a partir de septiembre del 2017, y respondiendo precipitadamente a la crisis, el laboratorio MERCK formó a sus visitantes médicos, que se supone son los encargados de proporcionar información sobre sus nuevos productos.

Y sin embargo, desde el 10 de julio del 2015, o sea casi dos años antes del lanzamiento de la nueva fórmula, ya se había recalado “la necesidad de organizar **etapas de adaptación** para las **poblaciones en situación de riesgo**” en una reunión de nuestra agencia del medicamento ANSM con responsables del laboratorio MERCK.

Figuran entre los individuos afectados: los enfermos de cáncer o con trastornos cardio-vasculares, las mujeres embarazadas, los niños, los sujetos mayores. Estas personas fragilizadas no han sido protegidas por nuestras autoridades, ya que se les impuso el cambio a la nueva fórmula como a todos los otros pacientes, con tan sólo la recomendación de observar una mayor vigilancia para esos grupos “en situación de riesgo”.

Al día 30 de noviembre, se contaban **más de 17.000 notificaciones** documentadas en el Portal del Gobierno (ahora bien, sólo una parte de los pacientes afectados había hecho esta gestión, bastante complicada, por lo que el número de afectados es mucho más elevado).

Ante esta situación dramática, la reacción del laboratorio MERCK y de las autoridades sanitarias francesas se basó en la **negación**, incluso el **desprecio**. Agnès BUZYN, nuestro ministro de la sanidad, no ordenó ninguna investigación por parte de los servicios estatales. Una asociación de enfermos, la AFMT, en cambio, financió por su cuenta unos análisis sobre la

calidad de la nueva fórmula, pero aún no han sido comunicados los resultados.

Frente a la amplitud de los efectos secundarios y, a menudo, la falta de escucha por parte de los profesionales de la salud a quienes se había dado tan sólo una información mínima, los pacientes optaron por ayudarse mutuamente a través de las redes sociales y comprar el antiguo Levothyrox en el extranjero por sus propios medios. Las autoridades francesas y profesores en medicina llegaron hasta evocar un “**efecto nocebo**”, incluso una “**histeria colectiva**”, atribuyendo la amplitud de la crisis a un fenómeno mediático.

En otoño del 2017, tras una petición firmada por más de 300.000 personas, la movilización de numerosos enfermos y cantidad de intercambios con varias asociaciones, el ministerio de sanidad ordenó la entrega urgente de una pequeña parte de las reservas de la antigua fórmula y abrió el mercado a otras **alternativas** (que sin embargo fueron imposibles de encontrar o cuyo aprovisionamiento resultó insuficiente en las farmacias francesas durante largos meses, sin saber siquiera si éstas podían convenir a los pacientes). Lo más importante en este escándalo es que **en ningún momento** se propuso volver a fabricar la antigua fórmula para los pacientes que habían logrado un buen equilibrio gracias al tratamiento que habían seguido con ese medicamento durante muchos años –a veces incluso 20 años.

Para justificar el cambio de fórmula, MERCK habría respondido a una solicitud de la ANSM del 2012. Pero el argumento de la estabilidad insuficiente del Levothyrox antigua fórmula no se sostiene si tomamos en consideración el estudio de bio-equivalencia realizado por MERCK que demuestra que ésta es perfecta entre las dos fórmulas en un período de 18 meses. Se trata, por otra parte, del periodo de caducidad de la nueva fórmula.

¿Cuáles son entonces las **verdaderas razones del cambio de formulación**? ¿El hecho de que la patente de la antigua fórmula va a caducar próximamente? ¿El deseo por parte del laboratorio de conquistar el mercado asiático (donde la intolerancia a la lactosa es mucho más frecuente que en Europa, y donde MERCK acaba de construir una fábrica gigantesca)?

**El laboratorio MERCK ha previsto generalizar su nueva fórmula, después de Francia, a todos los países europeos de aquí a finales del año 2018, excluyendo al mismo tiempo definitivamente el regreso a la antigua fórmula.**

Sin embargo, **el estudio de farmacovigilancia de la ANSM**, basado en más de 17.000 notificaciones recibidas, publicado el 30 de enero del 2018, deja muchas preguntas sin respuesta: ¿Por qué 2/3 de los pacientes afectados sufrieron efectos secundarios aunque tenían un TSH perfectamente normal? ¿Por qué esos pacientes asocian a menudo síntomas contradictorios (hipo e hipertiroidismo al mismo tiempo)? ¿Por qué en estos 2/3 de pacientes los síntomas mejoran, a menudo en pocos días, en cuanto vuelven a la antigua fórmula (o pasan a otra especialidad)?

Los síntomas que presentan actualmente los enfermos deberían ser el punto de partida de estudios para descubrir las causas y proponer soluciones terapéuticas. Esto constituye la esencia del razonamiento médico. La ANSM y la DGS le hacen caso omiso con un proyecto de ensayo cruzado, demasiado limitado en número, duración y potencia con respecto a la variedad de síntomas, y tanto más inútil cuanto que ya ha sido efectuado en dimensiones mundialmente inigualadas, sobre casi 3 millones de enfermos (3). *Cuando la ANSM y la DGS se hundan en la crisis sanitaria que han creado.*

El Vicepresidente de la ANSM, Claude PIGEMENT, insiste sin embargo: “es necesario realizar un estudio científico preciso de lo que ha sucedido con este medicamento”. (4) *artículo sobre los resultados del estudio de farmacovigilancia de VIDAL.fr*

En este contexto, **pareciera obvio que sería prematuro introducir la nueva fórmula en otros países.**

Alertamos por lo tanto a los pacientes bajo tratamiento Euthyrox (o Eutirox según los países) sobre la necesidad de expresar su determinación para que no sean sometidos a la imposición de un cambio de fórmula de cuya real necesidad ni las autoridades ni el laboratorio pudieron aportar las pruebas y que ha generado tantos efectos secundarios a tantos pacientes franceses por motivos inexplicados. Las personas en situación de riesgo (enfermos de cáncer o de patologías cardíacas, mujeres embarazadas, niños, personas mayores...) deberían pasar a otra alternativa mientras esto sea posible, en toda tranquilidad y sin ninguna presión. Una prudencia particular se impone para las mujeres embarazadas que deben evitar absolutamente ingerir la nueva fórmula Euthyrox (o Eutirox) mientras los aspectos toxicológicos no hayan sido aclarados.

Os invitamos a **escribir a la Agencia Sanitaria de vuestro país** así como al **Ministerio de Sanidad**, a la **EMA**, al Presidente de la **Comisión Europea**, para notificar vuestra oposición de principio a todo cambio.

Quedamos por supuesto a vuestra disposición para informaros sobre la evolución de esta crisis, puesto que muchos de vosotros corréis el riesgo de convertirnos, como nosotros, en víctimas de esta situación.

Con un atento saludo,

*Las Víctimas Francesas del Nuevo Lévothyrox*

Ponerse en contacto por e-mail : [Investig.action.levo@gmail.com](mailto:Investig.action.levo@gmail.com)

*Signatarios de la carta:*

Asociaciones:

Association Française des Malades de la Thyroïde (AFMT) - <http://www.asso-malades-thyroïde.fr>

Vivre sans Thyroïde (VST) - <https://www.forumthyroïde.net>

## **Signatarios de la carta**

- **AFMT- Association Française des Malades de la Thyroïde**
- **VST- Association Vivre Sans Thyroïde**
- **VNLO Collectif des Victimes du Nouveau Levothyrox en Occitanie**
- Agir pour le retour de l'ancienne formule levothyrox (2609 membres)
- Collectif 05 contre le nouveau Levothyrox (78 membres)
- Collectif Champagne Ardenne VNLO (125 membres)
- Collectif Grand Est des malades du lévothyrox NF (117 membres)
- Collectif Levothyrox 47 (47 membres)
- Collectif Papillons libres Rhône Alpes Auvergne (339 membres)
- Collectif Thyroïde Plainte Levothyrox 44 / 49 / 85 (45 membres)
- Collectif Victimes Levo Reims Grand Est (117 membres)
- Détresse Thyroïde (41 membres)
- Groupe Collectif des Victimes du Nouveau Levothyrox Nièvre (58 membres)
- Groupe de Parole sur le levothyrox (département 33) (523 membres)
- Hashimoto, Basedow et autres maladies de la thyroïde (2734 membres)
- Hypo-Hashi-Hyper-basedow (3603 membres)
- Le Levothyrox 21 Groupe de parole et d'échange (94 membres)
- Les Papillons du 17 (effet indésirable de la NF du levothyrox) (45 membres)
- Levo NF Breizh (Bretagne) (432 membres)
- Levo NF Île de France (45 membres)
- Levo Tous pour une plainte (406 membres)
- Levothyrox départements 44 & 85 (158 membres)
- Levothyrox et thyroïde 66 et au-delà ... (158 membres)
- Levothyrox nouveau Hérault 34 (27 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - groupe du 62-59 (214 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - Thyroïde (16 267 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - collectif Île de de France (91 membres)
- Levothyrox nouvelle formule - Effets secondaires (3009 membres)
- Levothyrox nouvelle Formule , Parlons-en (366)
- Levothyrox nouvelle formule Thyroïde Arnaque (3112 membres)
- Levothyrox Paca (258 membres)
- Levothyrox Rhône-Alpes Auvergne (01/03/07/15/26/38/42/43/63/69/73/74) (342 membres)
- Liberthyrox (73 membres)
- Problèmes de Thyroïde, groupe d'échanges (14 653 membres)
- Problèmes de Thyroïde, Hypothyroïdie (12 561 membres)
- Qui veut le retour de l'ancienne formule du Levothyrox ? (2200 membres)
- SOS Thyroïde Corse - Tous en marche pour notre santé (529 membres)
- Thyroïde Région parisienne (335 membres)
- Thyroïde - Infos (2999 membres)
- Union des Papillons libres (986 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox 65 (44 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox du 34 (42 membres)
- Victimes du nouveau levothyrox en Alsace (331 membres)
- Vivre sans thyroïde FB (5156 membres)
- Vivre sans thyroïde on en parle ici (7102 membres)

## **Referencias :**

(1) Comunicado VST: [https://www.forum-thyroide.net/pdf/Communique\\_VST\\_10-mars-2018.pdf](https://www.forum-thyroide.net/pdf/Communique_VST_10-mars-2018.pdf)

(2) Gráficos de los análisis: [https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST\\_Levothyrox\\_dossier\\_graphique\\_analyses.pdf](https://www.forum-thyroide.net/pdf/VST_Levothyrox_dossier_graphique_analyses.pdf)

(3) Comunicado AFMT: <https://www.asso-malades-thyroide.fr/wordpress/index.php/2018/03/12/quand-lansm-et-la-dgs-senfoncent-dans-la-crise-sanitaire-elles-ont-cree/>

(4) Análisis del estudio de farmacovigilancia (VIDAL): [https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle\\_formule\\_de\\_levothyrox\\_nombre\\_totalement\\_inatten\\_du\\_de\\_signalements\\_d\\_effets\\_indesirables/](https://www.vidal.fr/actualites/22566/nouvelle_formule_de_levothyrox_nombre_totalement_inatten_du_de_signalements_d_effets_indesirables/)