



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ  
MINISTÈRE DU TRAVAIL  
MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE  
MINISTÈRE DES SPORTS

Paris, le 20 juillet 2018

**DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ**

**SOUS-DIRECTION DE LA POLITIQUE DES PRODUITS DE  
SANTÉ ET DE LA QUALITÉ DES PRATIQUES ET DES SOINS**

Bureau du médicament  
Affaire suivie par Louise Chenillet  
[louise.chenillet@sante.gouv.fr](mailto:louise.chenillet@sante.gouv.fr)

**SERVICES DES POLITIQUES D'APPUI AU PILOTAGE  
ET DE SOUTIEN – SECRETARIAT GÉNÉRAL**  
Division des droits des usagers et des affaires juridiques et éthiques  
Affaire suivie par Stéphanie GIRAUDINEAU  
[stephanie.giraudineau@sante.gouv.fr](mailto:stephanie.giraudineau@sante.gouv.fr)

000384

**SECRETARIAT GÉNÉRAL**

**DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES**  
Affaire suivie par Damien Dubois  
[damien.dubois@sq.social.gouv.fr](mailto:damien.dubois@sq.social.gouv.fr)  
Tel. 01 40 56 71 70.

La Ministre des solidarités et de la santé

à

Mesdames et messieurs les juges des référés  
du Conseil d'Etat

Section du contentieux – Bureau des référés  
1, place du Palais-Royal  
75100 PARIS CEDEX 01

**Objet** : requête n° 422237 formée par Madame Patricia DABEL et autres c/ Ministère des solidarités et de la santé

Vous m'avez communiqué la requête citée en objet, par laquelle Mme Patricia DABEL et autres vous demandent :

1°) d'annuler en toutes ses dispositions l'ordonnance n° 1810853/9 du 3 juillet 2018 par laquelle le juge des référés du tribunal administratif de Paris, statuant sur le fondement de l'article L. 521-2 du code de justice administrative, a rejeté leur requête tendant à enjoindre à la ministre des Solidarités et de la Santé, d'une part, en application de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique (CSP), de demander à l'Agence nationale de santé publique (ANSP) de prendre toute mesure appropriée en son pouvoir pour garantir, de manière pérenne et en quantité suffisante, la fabrication, le stockage et la distribution sur le territoire national du médicament EUTIROX<sup>®</sup> fabriqué par le façonneur PATHÉON France dans son usine de Bourgoin-Jallieu, pour tous les

malades justifiant d'une prescription ad hoc de leur médecin traitant ; d'autre part, en application de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle, de demander au ministre de l'Economie et des finances de soumettre au régime de la licence d'office la société MERCK au bénéfice de l'ANSP et/ou des laboratoires PATHÉON pour sa spécialité LÉVOTHYROXINE SODIQUE (dénomination commune internationale) dont le lactose est l'excipient principal et connue également sous les noms de LEVOTHYROX<sup>®</sup> « ancienne formule » EUTHYROX<sup>®</sup> ou EUTIROX<sup>®</sup>, façonnée par les laboratoires PATHÉON France à Bourgoin-Jallieu, et d'attribuer ladite licence à l'ANSP ; enfin, si mieux aime, à prendre et ordonner toute mesure en son pouvoir afin de garantir aux malades de la thyroïde, présentant des effets indésirables persistants avec la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> ou tout autre traitement de substitution, leur droit d'accéder à un traitement thérapeutique adapté à leur état de santé et associant thyroxine synthétique et lactose ;

2°) de faire droit à leur demande de première instance ;

3°) à titre subsidiaire, d'ordonner à la ministre de la santé, d'une part, de saisir et réunir l'ANSP en application de l'article L. 1413-5 CSP et le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en application de l'article L. 3131-2 CSP dans les quarante-huit heures de la décision à intervenir ; d'autre part, sans attendre les avis de l'ANSP et du HCSP, de prendre toutes les mesures imposées par l'urgence vitale des malades, et notamment en réquisitionnant les stocks existant d'EUTIROX<sup>®</sup> en France et en assurant une distribution équitable sur le territoire national, y compris les territoires d'outre-mer, et, dès réception des avis de l'ANSP et du HCSP, de prononcer toutes les mesures prévues par l'article L. 3131-1 CSP et notamment réquisitionner la fabrication et la distribution équitable d'EUTIROX<sup>®</sup> (lévothyroxine sodique avec lactose) sur le territoire national, y compris les territoires d'outre-mer ; enfin, de saisir l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) pour obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'EUTIROX<sup>®</sup>.

J'ai l'honneur de vous faire connaître, ci-après, mes observations sur cette requête et l'ordonnance attaquée.

\*\*\*\*\*

## **1. Rappel des faits et de la procédure**

### **1.1. Précisions sur les spécialités Lévothyrox**

Les spécialités LEVOTHYROX<sup>®</sup>, composées de lévothyroxine sodique, bénéficient d'autorisations de mise sur le marché (AMM) en France, octroyées selon la procédure d'autorisation nationale prévue à ce jour à l'article L. 5121-8 CSP ; détenues par MERCK SANTE, elles ont depuis leur octroi été régulièrement renouvelées.

La première AMM a été délivrée le 2 juin 1980 pour le dosage à 50 microgrammes. Les autres dosages aujourd'hui disponibles en France ont été autorisés successivement comme suit :

- le 8 février 1982 pour le dosage à 100 microgrammes ;
- le 26 janvier 1988 pour les dosages à 25, 75 et 150 microgrammes ;
- le 9 février 1999 pour les dosages à 125, 175 et 200 microgrammes.

Ces spécialités sont indiquées dans la prise en charge des hypothyroïdies ainsi que dans les circonstances, associées ou non à une hypothyroïdie, dans lesquelles il est nécessaire de freiner la sécrétion d'une hormone stimulant la thyroïde, appelée TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*).

Il s'agit d'un traitement chronique indispensable pour les patients concernés. L'hypothyroïdie étant, dans la majorité des cas, une maladie définitive, le traitement doit être poursuivi indéfiniment. Son arrêt peut engager le pronostic vital de certains patients, notamment ceux ayant subi une ablation de la thyroïde (thyroïdectomie).

Les spécialités à base de lévothyroxine, substance active de LEVOTHYROX®, sont ainsi indispensables à la survie de certains patients, puisque sans alternative thérapeutique.

Le nombre de patients traités par LEVOTHYROX® est estimé à ce jour à 2,6 millions, ce qui est très significatif.

Dans ce contexte, quelques précisions doivent être apportées sur les particularités des médicaments en question.

La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse dite « à marge thérapeutique étroite » ou encore « à dose critique », ce qui signifie que toute variation ou modification de la concentration de substance active dans l'organisme, même faible, peut éventuellement conduire à certains effets indésirables.

L'ajustement posologique est individuel et nécessite un contrôle clinique et biologique attentif, dans la mesure où l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose. L'ajustement de la posologie nécessite chez certains patients des paliers d'adaptation de seulement 12,5 microgrammes.

Aussi, pour l'autorisation des spécialités à marge thérapeutique étroite, la réglementation prévoit-elle des exigences particulières, lorsqu'il s'agit de démontrer la bioéquivalence, qui s'entend de l'équivalence des biodisponibilités, la biodisponibilité étant définie comme la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destiné à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Précisément, la bioéquivalence entre deux médicaments se détermine à travers l'analyse des paramètres pharmacocinétiques liés à l'absorption de la substance active, permettant d'évaluer :

- la concentration maximale dans le sang en substance active dans l'organisme ( $C_{max}$ ) ;
- sa vitesse d'absorption ( $T_{max}$ ) ;
- et la quantité totale de substance active absorbée par le patient ( $AUC_{0-t}$  et  $AUC_{0-\infty}$ ).

La bioéquivalence doit être démontrée selon les modalités décrites dans la ligne directrice relative aux études de bioéquivalence édictée par l'Agence européenne des médicaments (EMA)

le 20 janvier 2010 (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev 1),<sup>1</sup> à laquelle renvoie l'arrêté du 23 avril 2004, modifié par arrêté du 26 avril 2010, pris en l'application de l'article R. 5121-11 CSP.<sup>2</sup>

Pour que la bioéquivalence entre deux spécialités soit considérée comme démontrée, la ligne directrice prévoit que les paramètres pharmacocinétiques précédemment cités déterminés à l'issue de l'étude de bioéquivalence, doivent se situer dans un intervalle de confiance compris entre [80,00%-125,00%].

Toutefois, cette même ligne directrice prévoit le cas particulier des médicaments considérés comme étant « à marge thérapeutique étroite », comme c'est le cas des spécialités à base de lévothyroxine, pour lesquels un intervalle de confiance resserré est demandé pour démontrer la bioéquivalence avec la spécialité de référence, afin de diminuer les potentielles variabilités de concentration dans le sang et donc les effets indésirables.

En particulier, elle prévoit que les valeurs des paramètres pharmacocinétiques AUC et  $C_{max}$  (quantité totale absorbée et concentration maximale en substance active dans le sang) déterminés à l'issue de l'étude de bioéquivalence, doivent se situer dans un intervalle de confiance resserré à [90,00%-111,11%] (et non à [80,00%-125,00%], comme pour les autres médicaments).

En conséquence, dans le cas de tels médicaments, une éventuelle substitution d'une spécialité par une autre peut être plus délicate que pour un médicament « classique » non défini comme étant à marge thérapeutique étroite. L'intervalle de confiance resserré permet de diminuer les potentielles variabilités de concentration de substance active dans l'organisme.

## **1.2. S'agissant de la fabrication des médicaments et le surdosage éventuel en substance active dans le procédé de fabrication**

Lors de la fabrication d'une spécialité, l'objectif poursuivi est d'atteindre 100% du dosage attendu en substance active (« dose cible »). La réglementation autorise néanmoins une variation de la teneur en substance active autour de la dose cible, généralement de plus ou moins 5%, et ce conformément à l'arrêté susmentionné du 23 avril 2004. L'écart autorisé est alors de 95% à 105%. C'est ce que l'on appelle les spécifications.

Toutefois, dans des cas particuliers et justifiés, un excès de substance active (surdosage) peut être ajouté lors de la fabrication d'une spécialité :

- Pour compenser sa perte, totale ou partielle, au cours de la fabrication ;
- Ou pour pallier un problème de stabilité de la spécialité dans le temps, entraînant une perte en substance active au cours de la vie du produit.

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)

<sup>2</sup> Arrêté du 23 avril 2004 fixant les normes et les protocoles applicables aux essais analytiques, toxicologiques et pharmacologiques et à la documentation clinique auxquels sont soumis les médicaments ou produits auxquels sont soumis les médicaments ou produits mentionnés à l'article L. 5121-8 du code de la santé publique (n° NOR: SANP0421445A).

Dans le cas particulier des spécialités à base de lévothyroxine, on autorise une variation de plus ou moins 5% par rapport à la dose cible de 100%, c'est-à-dire des spécifications concernant le dosage de la substance active allant de 95% à 105%.

Dès lors, en cas de surdosage de la substance active de 5% au moment de la fabrication :

- Soit ce surdosage disparaît totalement au cours de la fabrication, et dans ce cas, les spécifications seront toujours de 95% à 105% ;
- Soit le surdosage a été ajouté pour pallier un problème de stabilité et ne disparaît donc pas au cours de la fabrication. Dans ce cas, l'écart au moment de la libération du produit, juste après sa fabrication sera de 95-105% +5%, à savoir, 100% à 110%. C'est ce que l'on appelle les spécifications « à libération ». Au cours du temps et de la vie de la spécialité, le surdosage de 5% en substance active devrait disparaître, et on devrait dès lors retrouver les spécifications autorisées, à savoir 95-105%. C'est ce que l'on appelle les spécifications « à péremption ».

Ces écarts en dosage de substance active (spécifications), ne doivent pas être confondus avec les écarts de confiance décrits précédemment dans le cadre des études de bioéquivalence.

### 1.3. Sur le cas particulier du Lévothyrox

En 2010, devant le nombre significatif de notifications, dans le cadre du système de pharmacovigilance, de perturbations de l'équilibre thyroïdien des patients lors de la substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine à une autre, les membres du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), instance siégeant auprès de l'ANSM, ont demandé à ce qu'une enquête de pharmacovigilance soit menée sur ce sujet.

Il y a lieu de préciser que l'évaluation d'un médicament se base sur l'appréciation de son rapport bénéfices/risques (évaluation des effets thérapeutiques positifs du médicament au regard des risques pour la santé du patient ou la santé publique liés à sa qualité, à sa sécurité ou à son efficacité), établi à un moment donné et au vu des informations et des données contenues dans le dossier de demande d'AMM.

C'est pourquoi un processus de suivi des effets indésirables des médicaments est ensuite mis en œuvre. L'ANSM assure ainsi la coordination du système de pharmacovigilance, destiné à surveiller et à prévenir les risques d'effets indésirables, potentiels ou avérés, lorsque les médicaments sont commercialisés et en situation réelle d'utilisation.

Ce système, auquel participent les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les professionnels de santé et les industriels, recueille les déclarations d'effets indésirables attendus ou inattendus, permet d'effectuer des enquêtes et des études qui s'avèrent nécessaires et propose, le cas échéant, les mesures appropriées pour assurer la sécurité d'emploi des médicaments et la sauvegarde de la santé publique.

Dans ce cadre, les professionnels de santé (médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, pharmacien) sont tenus de déclarer tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au CRPV dont ils dépendent géographiquement. Les autres professionnels de santé et les patients peuvent aussi déclarer tout effet indésirable dont ils ont connaissance.

Le fonctionnement du système de pharmacovigilance est ainsi essentiellement basé sur la notification spontanée des effets indésirables, c'est-à-dire la mise en évidence par un observateur d'un effet indésirable et sa déclaration à une structure sanitaire.

En l'espèce, l'enquête officielle de pharmacovigilance « *relative aux risques liés à la substitution entre deux spécialités à base de lévothyroxine* », ouverte le 20 septembre 2010, a conclu en 2012 que des différences de spécifications de teneur entre les spécialités génériques et le LEVOTHYROX®, spécialité de référence, pourraient expliquer la survenue de cas de déséquilibres thyroïdiens.

Le 24 janvier 2012, la Commission nationale de pharmacovigilance, instance siégeant alors auprès de l'ANSM, a conclu :

*« Dans le cadre de l'enquête de pharmacovigilance confiée au CRPV de Rennes sur les déséquilibres thyroïdiens lors d'une substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre, l'avis du département de la qualité pharmaceutique de l'Afssaps [devenue l'ANSM] a été sollicité. L'analyse des spécifications des produits à base de lévothyroxine (princeps et génériques) confirme qu'il existe une différence de teneur en lévothyroxine entre le princeps et les génériques et qu'il peut exister une différence significative entre les lots à libération et les lots à péremption. Ces différences pourraient alors expliquer la survenue de certains cas de déséquilibres thyroïdiens, comme l'a déjà pris en compte la FDA. Par conséquent, il va être demandé à tous les laboratoires titulaires d'une spécialité à base de lévothyroxine, de resserrer les valeurs de spécifications en principe actif à 95 - 105% de la teneur théorique et ce pendant toute la durée de vie du produit, même s'il n'est pas exclu que cela puisse entraîner une réduction de la durée de conservation de ces spécialités. »*

Si ce raisonnement concerne plus spécifiquement le cadre d'une substitution entre différentes spécialités, il est également applicable aux éventuelles variations de teneur en substance active pour une seule et même spécialité.

En effet, en pratique, comme indiqué précédemment, afin de trouver le bon équilibre thyroïdien pour un patient, l'adaptation de son traitement par lévothyroxine est effectuée par de faibles paliers de doses de 25 microgrammes, voire même de 12,5 microgrammes.

Ainsi, pour une spécialité donnée dont les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique seraient de 90.0%-105.0% à péremption, le patient serait exposé à des doses de substance active pouvant aller de 90% à 105% de la dose cible, en fonction du lot de la spécialité utilisé et de l'âge de ce lot.

Plus concrètement, pour un dosage cible de 100 microgrammes pour le patient, la dose administrée pourrait alors varier de 90 à 105 microgrammes. Cette différence pourrait représenter une variation de 15 microgrammes, équivalente à un palier de dose, et contribuer ainsi à une perturbation de l'équilibre thyroïdien du patient traité. Dès lors, un resserrement des spécifications était nécessaire pour éviter au maximum ce type de perturbations.

La position de la France n'est pas isolée. C'est ainsi que dès octobre 2007, la *Food and Drug Administration*, autorité sanitaire américaine, a exigé des spécifications de teneur en lévothyroxine resserrées à 95.0-105.0% afin de réduire la variabilité du dosage et les conséquences cliniques de cette variabilité sur les patients. Cette publication sur le site internet de la FDA précise notamment :

*« FDA is mandating that Levothyroxine sodium drug products tighten their potency specifications to meet a 95 percent to 105 percent potency specification until their expiration date. The shelf life is the length of time a drug can be stored before it degrades to unacceptable levels. The 95 percent lower potency specification will ensure the drugs do not degrade by more than 5 percent of the labeled claim before their expiration date and the 105 percent upper specification is appropriate to address occasional analytical testing variability. Currently, these products are allowed a potency range of 90 to 110 percent... Tightening the potency specifications will ensure that the most vulnerable patients taking thyroid medication will receive the appropriate level of drug therapy needed for their condition. »*<sup>3</sup>

En conséquence, à la demande de la FDA, la pharmacopée américaine (USP) a resserré en 2010 les spécifications pour la teneur en lévothyroxine dans la monographie des comprimés à base de lévothyroxine sodique, de 90.0%-110.0% à 95.0%-105.0%.<sup>4</sup>

En France, au vu des résultats de l'enquête officielle de pharmacovigilance susmentionnée, l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, devenue l'ANSM, est intervenue afin de pallier les risques d'effets indésirables, demandant par des courriers en date du 21 février 2012 à l'ensemble des titulaires d'AMM de spécialités à base de lévothyroxine de resserrer leurs spécifications à 95-105%.

Le laboratoire MERCK SANTE s'est alors engagé dans une démarche visant au resserrement des spécifications à 95-105 % pour les spécialités LEVOTHYROX®. En revanche, RATIOPHARM a demandé l'abrogation de ses AMM et BIOGARAN a arrêté, à partir d'octobre 2016, de commercialiser ses spécialités.

MERCK SANTE a déposé une demande de modification de formule le 16 février 2015, visant au remplacement du lactose par le mannitol (dépourvu d'effets notoires) et à l'ajout d'acide

<sup>3</sup> Traduction libre : « La FDA exige que les produits finis à base de lévothyroxine sodique resserrent les spécifications du dosage afin de respecter des spécifications de 95% à 105 % jusqu'à leur date de péremption. La durée de conservation d'un médicament est la durée pendant laquelle il peut être conservé avant dégradation à des taux inacceptables. La limite inférieure des spécifications du dosage de 95% permettra d'assurer que les médicaments ne se dégraderont pas de plus de 5% du dosage déclaré avant leur date de péremption. La limite supérieure des spécifications du dosage de 105% est quant à elle appropriée pour couvrir une variabilité analytique occasionnelle. Actuellement, ces produits finis sont autorisés à avoir un intervalle de dosage de 90% à 110%... Le resserrement des spécifications du dosage permettra d'assurer que les patients les plus vulnérables traités pour des hypothyroïdies recevront la dose appropriée de traitement nécessaire pour leur condition. »

<sup>4</sup> Une monographie est un ensemble de critères permettant d'assurer un contrôle de la qualité optimale dans le cadre de la fabrication d'un médicament.

citrique. L'ensemble de ces modifications contribue à la bonne stabilité de la substance active, qui demeure inchangée. L'amélioration de la stabilité permet de revenir à des spécifications en substance active « resserrées » de 95-105%, contribuant à une meilleure régularité de l'équilibre hormonal chez les patients.

Il a été démontré que la nouvelle formule est bioéquivalente à l'ancienne sur la base de deux études de pharmacocinétique, dont les résultats ont été mis en ligne sur le site de l'agence en octobre 2017.<sup>5</sup>

Du fait de la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine, un intervalle de confiance resserré a été demandé pour démontrer la bioéquivalence entre les deux formulations, conformément à la ligne directrice susmentionnée de l'EMA.

Après évaluation par les services de l'ANSM, la modification de formule de l'ensemble des dosages du LEVOTHYROX® a été autorisée par décisions du 27 septembre 2016.

Cette modification a donc porté sur le changement de la composition du produit fini (ajout de mannitol et d'acide citrique), accompagné notamment du changement des spécifications.

Cela a induit également une modification des rubriques du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et des rubriques correspondantes de la notice et de l'étiquetage :

- « 2. Composition qualitative et quantitative
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 6.1. Liste des excipients
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- 8. Numéro(s) d'AMM ».

Il est précisé que la décision d'AMM est accompagnée du RCP tel qu'approuvé par l'autorité sanitaire, qui comprend un certain nombre de rubriques caractérisant le médicament (composition, propriétés pharmacologiques, indications thérapeutiques, posologie et mode d'administration, contre-indications, conditions de prescription et de délivrance au public...), ainsi que du libellé de la notice d'information destinée aux patients. Le RCP, référentiel scientifique pour les professionnels de santé, regroupe l'information destinée au médecin et au pharmacien.

La nouvelle composition qualitative en excipients a ainsi clairement été mentionnée dans le RCP et dans la notice, documents annexés à l'AMM et accessibles aux professionnels de santé et aux patients.

<sup>5</sup> <http://www.anism.sante.fr/>



En résumé, la modification de formule de LEVOTHYROX® a pour objectif, dans l'intérêt de la santé publique, de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active (lévothyroxine) tout au long de la durée de conservation du produit. Précisément, cette modification dans la composition a porté sur les seuls excipients (ajout de mannitol et d'acide citrique), la substance active demeurant identique.

#### **1.4. Sur les mesures d'accompagnement et d'information du public**

Afin d'accompagner le changement de formule et d'informer les professionnels de santé et les patients de la mise à disposition prévue à compter de mi-mars 2017, de nombreux échanges avec les parties concernées ont alors débuté en septembre 2016.

Notamment, ont été consultées les associations de patients « Vivre Sans Thyroïde » et l'Association française des malades de la thyroïde (AFMT), la Société française d'endocrinologie (SFE), la Société française d'endocrinologie et de diabétologie pédiatrique (SFEDP), le Conseil national de l'ordre des pharmaciens (CNOP) ou encore le Collège de la Médecine Générale (CMG).

A l'issue de ces échanges, les documents d'information ont pu être finalisés. Outre la lettre d'information, validée par l'ANSM, adressée par MERCK SANTE aux médecins généralistes, endocrinologues, pédiatres, chirurgiens ORL, gynécologues obstétriciens, cardiologues, gériatres, pharmaciens officinaux et pharmaciens hospitaliers, également diffusée sur le site internet de l'ANSM, l'agence a publié un point d'information et un document « questions/réponses ». Ces documents ont été adressés aux sociétés savantes concernées et au CNOP.

L'information diffusée indique en particulier que les modifications apportées à la formule du LEVOTHYROX® ne changent ni l'efficacité ni le profil de tolérance du médicament. Néanmoins, par précaution et en tenant compte du domaine thérapeutique concerné, et bien que la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule ait été démontrée, l'ANSM a recommandé, pour certains patients, de réaliser un dosage de TSH quelques semaines après le début de la prise de la nouvelle formule. En effet, la lévothyroxine étant une hormone thyroïdienne de synthèse à marge thérapeutique étroite, l'équilibre thyroïdien du patient peut être sensible à de très faibles variations de dose.

Des communiqués de presse, des emails ciblés destinés aux professionnels de santé ou encore des mailings ont continué à être envoyés par MERCK SANTE jusque courant avril 2017, alors que la commercialisation de la nouvelle formule de LEVOTHYROX® avait débuté en mars.

S'agissant des professionnels de santé, le relais de l'information a été fait auprès de plusieurs sociétés savantes (endocrinologie, pédiatrie, ORL, gynécologie, cardiologie, gériatrie, gérontologie), du CNOP et du CMG ; un relais a également été fait par les associations de patients déjà contactées en amont (Forum Thyroïde / Associations thyroïde), ainsi que dans la newsletter ANSM actu (janvier/février 2017) et dans la presse professionnelle (plus de 120 journalistes).

Au total, des informations récurrentes ont été envoyées aux professionnels de santé entre février et avril 2017.

### **1.5. Sur la réaction des autorités sanitaires à la suite des remontées faisant état d'effets indésirables**

Suite aux informations transmises par les associations de patients et les patients eux-mêmes, faisant état d'effets indésirables ressentis avec la nouvelle formule du LEVOTHYROX®, les associations de patients ont été reçues en juillet 2017 à l'ANSM.

En août 2017, un message spécifique (« pop-up ») a été mis en place sur le portail de déclaration des vigilances et ce, en vue de demander aux patients de renseigner la date de début de prise de la nouvelle formule, la posologie et la pathologie pour lesquelles les patients sont traités, les résultats et les dates des dosages hormonaux (dont la TSH) effectués avant la survenue des effets indésirables et au moment de l'apparition des symptômes, les médicaments concomitants.

Le 17 août 2017 a été publié sur le site de l'ANSM un document « questions/réponses » actualisé sur la base des informations transmises par les associations de patients et les questions des patients et le 23 août, un numéro vert a été mis en place par l'ANSM, ouvert du lundi au vendredi de 9 h à 19 h.

Deux rencontres ont été organisées, les 6 et 8 septembre 2017, par la ministre des solidarités et de la santé, avec l'association « Vivre sans thyroïde » et l'association « France Asso Santé », puis avec l'AFMT, pour les informer des mesures prises pour accompagner les patients touchés par des effets indésirables, pour permettre l'arrivée de médicaments alternatifs sur le marché français, et enfin pour mieux informer à l'avenir les patients et les professionnels de santé sur les médicaments.

Surtout, outre ces mesures d'information, ont été mises en place des solutions permettant de faire face de manière adaptée, proportionnée et adéquate à la situation rencontrée par les patients ayant ressenti des effets indésirables avec la nouvelle formule du LEVOTHYROX®.

Sans minimiser ni nier les symptômes ressentis par certains patients depuis la mise à disposition de la nouvelle formule, laquelle –il convient de le rappeler - convient à la majorité des patients, l'agence les a, en premier lieu, invités à consulter leur médecin traitant ou leur endocrinologue, afin que puisse être déterminé le dosage le plus précis et qui leur convient, de la nouvelle formule du médicament. Le seul danger est en effet que les patients arrêtent de prendre leur traitement ; ils ne doivent en aucun cas changer leur traitement eux-mêmes, devant absolument se rapprocher de leur médecin pour toute adaptation.

Dans ce contexte néanmoins, l'ANSM a vérifié la conformité de la nouvelle formule et n'a relevé aucune impureté. Ont en ce sens été mises en ligne sur le site de l'agence, comme déjà indiqué, les études de bioéquivalence qui ont été fournies par MERCK SANTE à l'occasion du

changement de formule, les rapports de l'ANSM sur ces études, les analyses confirmant la qualité de la nouvelle formulation, ou encore les données disponibles sur les nouveaux excipients.

Une enquête de pharmacovigilance supplémentaire a par ailleurs été initiée, dès la commercialisation de la nouvelle formule, afin d'analyser les signalements d'effets indésirables rapportés. Les premiers résultats de cette enquête ont été présentés lors du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV), instance siégeant auprès de l'agence, le 10 octobre 2017.

Les cas rapportés par les patients comme ayant des conséquences sur leur vie familiale, professionnelle ou sociale, et les cas les plus documentés, soit 5.062 cas, ont pu être enregistrés prioritairement dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV). Les effets les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, les vertiges, les douleurs articulaires et musculaires et la chute de cheveux, déjà connus avec l'ancienne formule du médicament. L'enquête a confirmé la survenue de déséquilibres thyroïdiens pour certains patients lors du passage de l'ancienne à la nouvelle formule ; en effet, tout changement de spécialité ou de formule peut modifier l'équilibre hormonal et nécessiter un réajustement du dosage, ce qui peut prendre un certain délai. Elle a conclu que le profil clinique des effets indésirables rapportés avec la nouvelle formule était semblable à celui des effets indésirables rapportés avec l'ancienne formule.

Cette enquête de pharmacovigilance s'est poursuivie sur la période du 15 septembre au 30 novembre 2017 et ses résultats ont été présentés au CTPV du 30 janvier 2018, en présence des associations de patients et des professionnels de santé. Précisément, sur cette période, 12.248 nouveaux cas enregistrés dans la BNPV ont été analysés. Ces cas ont été très majoritairement déclarés par les patients (90%) et globalement, sur l'ensemble des deux périodes, le pourcentage de patients signalant des effets indésirables est estimé à 0,75% des patients traités avec le LEVOTHYROX®.

De nouveau, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés dans les observations sont : fatigue et asthénie, céphalées, insomnie, vertiges, dépression, douleurs articulaires et musculaires, alopecie. Ces effets, déjà rapportés avec l'ancienne formule, l'ont cependant été à une fréquence inédite et inattendue. Sur les 12.248 cas, une attention particulière a été portée sur les 339 cas d'effets indésirables sélectionnés selon des critères de gravité (décès, mise en jeu du pronostic vital, invalidité/incapacité, anomalies congénitales, hospitalisations). Depuis le début de l'enquête, 19 cas de décès ont ainsi été rapportés et analysés, mais aucun lien direct et certain n'a été établi avec la nouvelle formule. Un cas de suicide rapporté a par ailleurs conduit à une analyse approfondie de 79 cas de troubles à type d'idées suicidaires. Toutefois, les données ne sont pas suffisamment complètes pour permettre d'établir un lien entre les effets indésirables de troubles psychiatriques et la nouvelle formule.

Parmi les cas déclarés, 4.030 cas comportant une information sur le bilan thyroïdien ont été identifiés, dont 1.745 cas suffisamment documentés et permettant une analyse détaillée qui confirme la survenue possible (chez environ 1/3 des cas analysés) de déséquilibres thyroïdiens lors du passage d'une formule à l'autre. L'analyse montre que 2/3 de ces patients déclarent des effets indésirables alors que leurs dosages de TSH sont dans les normes attendues. Le profil d'effets indésirables est similaire chez tous les patients en hypothyroïdie, en hyperthyroïdie ou avec une TSH dans les normes attendues.

L'analyse de l'ensemble des cas ne permet pas la mise en évidence de nouveaux effets indésirables avec la nouvelle formule ni de facteurs explicatifs. Aussi, les données de pharmacovigilance continueront à être analysées au regard d'investigations complémentaires.

Les résultats de la 3<sup>ème</sup> analyse de pharmacovigilance sur la spécialité LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule et ceux de l'analyse portant sur les autres spécialités à base de lévothyroxine disponibles depuis octobre 2017 ont été présentés le 6 juillet 2018<sup>6</sup> lors d'un CTPV auquel étaient conviés les membres du comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine associant professionnels de santé et associations de patients.

Cette 3<sup>ème</sup> analyse de pharmacovigilance sur la spécialité LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule a été réalisée sur la période allant du 1<sup>er</sup> décembre 2017 au 17 avril 2018 sur la base des déclarations enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) et des données issues des bases de données du laboratoire Merck.

Le pourcentage de patients signalant des effets indésirables avec le LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule est estimé à 1,43%. Cette 3<sup>e</sup> analyse, intégrant plus de 14.000 signalements déclarés aux CRPV (en complément des 5.062 pris en compte dans l'analyse 1 et des 12.248 dans l'analyse 2) confirme les constatations précédentes, à savoir un profil clinique d'effets indésirables rapportés avec LEVOTHYROX NF semblable à celui de l'ancienne formule, mais avec une fréquence de signalement totalement inattendue. Une diminution très importante du nombre de signalements s'est néanmoins amorcée depuis octobre 2017 et, confirmée à distance, peut être notamment expliquée par la mise à disposition des alternatives thérapeutiques.

L'ensemble des données analysées sur la base des déclarations de pharmacovigilance pour le LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule ne permet pas d'identifier d'éventuels patients à risque et ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue de ces effets indésirables.

L'enquête relative aux autres spécialités à base de lévothyroxine a suivi la même méthodologie que celle adoptée pour LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule et porte sur les alternatives suivantes disponibles en France : EUTHYROX<sup>®</sup>, L-THYROXIN HENNING<sup>®</sup> et THYROFIX<sup>®</sup> (mises à disposition à partir d'octobre 2017) ainsi que L-THYROXINE SERB<sup>®</sup> et EUTHYRAL<sup>®</sup> (spécialité associant de la lévothyroxine sodique et de la liothyronine sodique).

L'analyse des données a été réalisée en prenant en compte les déclarations depuis l'introduction des médicaments concernés jusqu'au 31 mars 2018. Au total, ont été analysées 908 déclarations de pharmacovigilance pour ces cinq spécialités ; trois-quarts des déclarations concernent des patients nouvellement traités par L-Thyroxin Henning ou Euthyrox, ce qui apparaît cohérent avec les fréquences respectives d'utilisation de ces différentes spécialités. Les effets indésirables rapportés sont similaires à ceux déclarés avec le LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule. L'analyse de ces données ne met pas en évidence à ce stade de signal particulier de pharmacovigilance avec les autres spécialités à base de lévothyroxine.

<sup>6</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/L-ANSM-publie-les-résultats-des-enquêtes-nationales-de-pharmacovigilance-sur-les-spécialités-a-base-de-lévothyroxine-Communiqué>

La surveillance des patients traités par des médicaments à base de lévothyroxine se poursuivra au travers 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.

En complément, l'ANSM a initié une étude de pharmaco-épidémiologie sur l'ensemble des patients traités. Le premier volet de cette étude, dont l'objectif était de décrire les caractéristiques et l'état de santé des patients qui sont passés de l'ancienne à la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> entre mars et juin 2017, a été présenté lors du 4<sup>e</sup> comité de suivi des médicaments à base de lévothyroxine qui s'est tenu au Ministère chargé de la santé le 2 mai dernier, en présence notamment de représentants des associations de patients et des professionnels de santé.

Ce premier volet a mis en évidence les points suivants :

- la population traitée avec le LEVOTHYROX<sup>®</sup> est composée à 85% de femmes avec une moyenne d'âge de 64 ans ;
- le passage à la nouvelle formule s'est fait majoritairement au mois de mai 2017 et il n'a pas été associé à une modification notable de la dose moyenne ;
- concernant les dosages de TSH après 4 mois, une augmentation de leur fréquence a été observée chez les patients passés à la nouvelle formule en mai-juin 2017.

Le deuxième volet de cette étude est attendu pour la fin du 1<sup>er</sup> semestre 2018 ; il a pour objectif d'estimer les éventuels risques associés au passage à la nouvelle formule.

Enfin, l'ANSM a réalisé de nouveaux contrôles qui ont confirmé la bonne qualité du LEVOTHYROX<sup>®</sup>.

Précisément, une analyse de janvier 2018, portant sur les différentes spécialités à base de lévothyroxine, a montré la présence de métaux à l'état de traces dans tous les médicaments analysés dont l'EUTHYROX<sup>®</sup> (ancienne formule de LEVOTHYROX<sup>®</sup>). La présence de traces métalliques dans des produits de santé ne représente pas en soi un défaut de qualité ni un risque pour la santé, dans la mesure où les concentrations sont inférieures aux seuils de sécurité établis par la communauté scientifique au plan international pour les médicaments.

Une autre analyse réalisée en février 2018 a confirmé l'absence de butylhydroxytoluène (BHT) dans les comprimés de LEVOTHYROX<sup>®</sup>. Le BHT est un antioxydant couramment utilisé dans les produits d'alimentation animale, les denrées alimentaires destinées à l'homme, les produits cosmétiques ou encore les médicaments ou les produits phytopharmaceutiques.

Enfin, à la suite des analyses qui ont été réalisées pour le compte d'une association de patients (AFMT) et dont cette dernière a fait état dans la presse, l'ANSM a réalisé de nouveaux contrôles sur des comprimés de LEVOTHYROX NF et ancienne formule (Euthyrox).

Les analyses chromatographiques, dont les résultats ont été mis en ligne par l'agence le 5 juillet 2018, ont porté sur des comprimés de 50, 100 et 150 microgrammes de LEVOTHYROX NF et de 50, 100 et 150 microgrammes de l'ancienne formule (Euthyrox) achetés dans une pharmacie de ville. La méthode utilisée pour ces analyses permet de séparer la lévothyroxine et la dextrothyroxine.

Les analyses démontrent la présence de quantités de lévothyroxine comparables entre l'ancienne et la nouvelle formule, qui n'est donc pas sous-dosée. Elles montrent également la présence de traces de dextrothyroxine, de l'ordre 0,1%, dans les deux formules. La présence à l'état de traces de dextrothyroxine dans ces médicaments est attendue pour ce type de substance et ne représente pas en soi un défaut de qualité ni un risque pour la santé. Des résultats similaires ont donc été obtenus pour les deux formules quant à la quantité en lévothyroxine et en dextrothyroxine.

Les assertions, dont l'AFMT a fait état dans la presse, selon lesquelles un sous-dosage en lévothyroxine et la présence de dextrothyroxine expliqueraient les effets indésirables graves rapportés avec LEVOTHYROX NF, sont ainsi infondées. Ces dernières analyses de l'ANSM, comme celles réalisées précédemment dans ses laboratoires, confirment la bonne qualité de la nouvelle formule.

En ce sens, la communication de Monsieur Jean-Pierre DOOR (député) en date du 31 octobre 2017, relative à la mission « flash » sur le LEVOTHYROX<sup>®</sup>, indique :

*« L'Académie nationale de médecine et les spécialistes que j'ai entendus sont unanimes : la nouvelle formule est meilleure, car elle est plus stable et d'un dosage plus précis, pendant toute la durée de validité du produit. »*

## 1.6. Sur la situation des requérants

Certains patients, qui estiment que leur prise en charge n'est pas satisfaisante, souhaitent absolument être traités avec l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> ou tout autre traitement de substitution associant thyroxine synthétique et lactose.

Les requérants font mention dans leur requête de deux décisions de justice en lien avec la disponibilité de l'ancienne formule du Lévothyrox.

L'arrêt de la Cour d'appel de Toulouse du 7 juin dernier est venu confirmer une ordonnance de référé du Tribunal de Grande Instance (TGI) du 14 novembre 2017. Celle-ci avait ordonné au laboratoire MERCK de fournir à vingt-cinq patients de la Haute-Garonne « par le biais des circuits de distribution et de commercialisation, sans délai » l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> aujourd'hui importée d'Allemagne sous la forme d'EUTHYROX<sup>®</sup>. Il s'agit d'une décision d'espèce enjoignant au laboratoire MERCK de mettre à disposition l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> uniquement pour les vingt-cinq requérants. Ce n'est pas une injonction générale faite au laboratoire de remettre sur le marché l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup>.

A contrario, par une ordonnance du 26 décembre 2017, le juge des référés du Tribunal de Saint-Gaudens (Haute-Garonne), a rejeté la requête d'une quarantaine de patients ; tout comme l'ordonnance du 10 janvier 2018 du juge des référés du TGI de Toulouse rejetant une requête de vingt-trois patients. Dans ces deux affaires, les requérants demandaient en référé à la justice d'ordonner au laboratoire Merck de leur fournir en urgence l'ancienne formule du LEVOTHYROX®. Les juges ont statué au cas par cas selon la situation des patients et les modalités d'approvisionnement.

Dans sa décision du 13 décembre 2017, *M. Pica-Picard*, n<sup>os</sup> 415207 & 415208, le Conseil d'Etat rejette en appel le référé-liberté d'un patient demandant à ce que le juge fasse injonction à l'Etat de mettre à disposition des patients l'ancienne formule du LEVOTHYROX®. Le Conseil d'Etat a constaté que les autorités sanitaires avaient pris les mesures appropriées face aux patients présentant des effets indésirables en permettant l'importation ou la mise sur le marché de spécialités alternatives. La Haute juridiction a considéré qu'en l'espèce le patient n'était pas dans l'impossibilité de se voir délivrer son médicament, et qu'aucune carence caractérisée des autorités sanitaires constituant une atteinte grave à une liberté fondamentale ne pouvait être retenue.

Depuis cette décision, les autorités sanitaires ont pris de nouvelles mesures pour permettre la mise sur le marché de nouvelles spécialités à base de lévothyroxine de manière pérenne, comme développé ci-après.

C'est dans ce contexte que les requérants ont déposé un référé liberté devant le Tribunal administratif (TA) de Paris qui l'a rejeté à la fois pour défaut d'urgence et absence de carence caractérisée de la ministre des solidarités et de la santé dans l'usage des pouvoirs qu'elle détient du code de la santé publique, par une ordonnance particulièrement motivée n° 1810853/9 en date du 3 juillet 2018.

Par la présente requête enregistrée le 13 juillet 2018, Madame Patricia DABEL, épouse BEYLER, et autres, demandent l'annulation de l'ordonnance n° 1810853/9.

\*\*\*\*\*

## **2. Discussion**

### **2.1. A titre préalable, sur les allégations selon lesquelles l'administration refuserait de communiquer les rapports de pharmacovigilance pour la période 2010/2012**

S'agissant de la communication ou de la publication des rapports de pharmacovigilance qui ont conduit à la demande de resserrement des spécifications, il résulte de l'article L. 311-5 du Code des relations entre le public et l'administration (CRPA) que ne sont pas communicables les documents administratifs dont la consultation ou la communication porterait atteinte au déroulement des procédures engagées devant les juridictions ou d'opérations préliminaires à de telles procédures, sauf autorisation donnée par l'autorité compétente.

En l'espèce, compte tenu de ce qu'une procédure pénale portant sur la spécialité LEVOTHYROX est actuellement en cours auprès du pôle « Santé » du tribunal de grande instance de Marseille, et après saisine des services du Procureur de la République de ce tribunal (lettre de réponse du 9 novembre 2017), les documents précités ne peuvent être communiqués ou publiés.

La légalité de cette position a été confirmée par la Commission d'accès aux documents administratifs dans son avis du 22 février 2018, puis par le juge des référés du Tribunal administratif de Montreuil, par une ordonnance n° 1801521 du 23 avril 2018, *Association Vivre sans Thyroïde et autres*.

## 2.2. Sur l'absence d'atteinte à une liberté fondamentale

L'article L. 521-2 du code de justice administrative (CJA) dispose que : « *Saisi d'une demande en ce sens justifiée par l'urgence, le juge des référés peut ordonner toutes mesures nécessaires à la sauvegarde d'une liberté fondamentale à laquelle une personne morale de droit public ou un organisme de droit privé chargé de la gestion d'un service public aurait porté, dans l'exercice d'un de ses pouvoirs, une atteinte grave et manifestement illégale. Le juge des référés se prononce dans un délai de quarante-huit heures.* »

Les requérants font valoir que tant la prescription de la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> que l'absence de mise à disposition de l'ancienne formule de ce médicament portent atteinte à leur intégrité physique, alors que l'accès aux soins constitue une liberté fondamentale.

Il résulte de votre jurisprudence récente qu'une carence caractérisée d'une autorité administrative dans l'usage des pouvoirs que lui confère la loi pour mettre en œuvre le droit de toute personne de recevoir, sous réserve de son consentement libre et éclairé, les traitements et les soins les plus appropriés à son état de santé, tels qu'appréciés par le médecin, peut faire apparaître, pour l'application de ces dispositions du code de justice administrative, une atteinte grave et manifestement illégale à une liberté fondamentale lorsqu'elle risque d'entraîner une altération grave de l'état de santé de la personne intéressée (cf. CE, 13 décembre 2017, *M. Pica-Picard*, n° 415207 & 415208, en B sur ce point).

Pour autant, vous jugez que ni les articles L. 1111-4 et L. 1110-5 du code de la santé publique ni aucune autre disposition ne consacrent, au profit du patient, un droit de choisir son traitement (cf. CE, 26 juillet 2017, *M. Marchetti & Mme Vraciu*, n° 412618, en A sur ce point).

Au cas d'espèce, la situation des requérants ne caractérise aucune atteinte à une liberté fondamentale au sens et pour l'application de l'article L. 521-2 du code de justice administrative, à laquelle le juge du référé-liberté devrait porter remède en ordonnant, sous 48 heures, la mise à disposition par les autorités sanitaires dans les plus brefs délais d'une spécialité pharmaceutique déterminée.

En effet, le choix du traitement administré au patient résulte de l'appréciation comparée, par le médecin qui en la charge, des bénéfices escomptés des stratégies thérapeutiques en débat ainsi que des risques, le cas échéant vitaux, qui y sont attachés.



Or, il résulte des éléments exposés en première partie du présent mémoire qu'il est démontré scientifiquement que l'ancienne et la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> sont bio-équivalentes. En outre, l'ensemble des données analysées sur la base des déclarations de pharmacovigilance pour le LEVOTHYROX<sup>®</sup> nouvelle formule ne permet pas de proposer d'hypothèse à la survenue des effets indésirables dont se plaignent les requérants.

En conséquence, dans la mesure où la prise en charge médicale des requérants peut être assurée, en l'espèce par la prescription du médicament indiqué, lequel est actuellement disponible, et dont les posologies peuvent par ailleurs nécessiter des adaptations au regard notamment du caractère très instable des patients atteints de troubles de la thyroïde, ceux-ci ne sauraient utilement invoquer une quelconque carence caractérisée à l'encontre des autorités sanitaires, et leurs conclusions, telles que présentées dans le cadre de la procédure du référé-liberté, tendant à ce que tel ou tel type de produit, soit mis à leur disposition par les autorités sanitaires, sont vouées au rejet.

### **2.3. Sur l'absence d'urgence**

#### *2.3.1. Sur la disponibilité effective de l'ancienne formule en 2018*

Lors de sa rencontre avec les associations de patients en septembre 2017, la ministre des Solidarités et de la Santé s'est engagée (cf. pièce jointe n° 2) à ce que des stocks européens identiques à l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> du laboratoire MERCK soient mis à disposition, de manière transitoire, sur prescription médicale pour les patients présentant des effets indésirables persistants.

Des stocks de produit strictement identiques à l'ancienne formulation du LEVOTHYROX<sup>®</sup>, dont vous trouverez un état de situation en pièce jointe (cf. pièce jointe n° 3), ont également été mis à disposition dès octobre 2017 par le biais d'importations.

La prescription du médicament EUTHYROX<sup>®</sup> est destinée en dernier recours aux patients qui rencontrent des effets indésirables durables.

A la demande des pouvoirs publics et notamment de l'ANSM (cf. pièce jointe n° 4), MERCK SANTE va poursuivre les importations courant 2018 ; une attestation confirmant la volonté du laboratoire de s'engager en ce sens vous est jointe (cf. pièce jointe n° 5). A cet effet, la dernière autorisation d'importation sollicitée par le laboratoire MERCK SANTE a été délivrée par l'ANSM le 10 juillet 2018 (cf. pièce jointe n° 6) ; le laboratoire ayant déjà obtenu trois autorisations d'importation en ce sens auparavant. Si le laboratoire MERCK SANTE en fait la demande à l'avenir, une telle autorisation d'importation pourrait être de nouveau renouvelée.

Néanmoins, une procédure est en cours au niveau européen pour autoriser la « nouvelle formule » dans les autres Etats membres dans lesquels un produit identique à l'« ancienne formule » du LEVOTHYROX est encore disponible sous d'autres noms. Si cette procédure aboutit, il n'y aura plus, d'ici fin 2018, dans l'ensemble de l'Union, de spécialités à base de lévothyroxine « ancienne formule » autorisées, ayant MERCK SANTE pour titulaire d'AMM.

Une fois que les importations prendront fin, les patients à ce jour sous EUTHYROX pourront se voir prescrire par leur médecin traitant, parmi les alternatives thérapeutiques pérennes disposant d'une AMM pleine et entière en France, la spécialité la plus adaptée à leur situation clinique.

Par voie de conséquence, cette ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> ne sera plus disponible et cette solution d'importation est temporaire. L'ensemble de ces éléments ont été annoncés dès le mois de septembre aux associations de patients, et rappelés lors des quatre réunions du comité de suivi « lévothyroxine » pilotées par la Direction générale de la santé, et dans les différentes communications des autorités publiques.

### 2.3.2. Sur la diversification de l'offre de spécialités pérennes à base de lévothyroxine

Outre le médicament LEVOTHYROX<sup>®</sup> « nouvelle formule », et conformément aux engagements de la Ministre des solidarités et de la santé (cf. pièce jointe n° 2), de nouveaux médicaments à base de lévothyroxine, disposant d'une AMM en France, ont été mis à disposition de façon pérenne, afin de répondre aux besoins des patients présentant des effets indésirables persistants en lien avec cette nouvelle formule.

Il s'agit à ce jour des spécialités suivantes :

- la spécialité L-Thyroxine Serb, solution buvable en gouttes du laboratoire Serb ;
- la spécialité générique THYROFIX, comprimé (4 dosages) du laboratoire UNIPHARMA ;
- la spécialité TCAPS sous forme de capsule molle (12 dosages) des Laboratoires GENEVRIER. Cette spécialité, qui se présente sous forme de capsules molles, était particulièrement attendue par les patients.

Le médicament L-Thyroxin Henning, comprimé du laboratoire SANOFI, qui est mis à disposition depuis la mi-octobre 2017 par le biais d'importations, a obtenu le 25 janvier 2018 des AMM en France pour différents dosages ; il sera commercialisé sous couvert des AMM une fois admis au remboursement.

Des stocks de produits strictement identiques à l'ancienne formulation du LEVOTHYROX ont donc également été mis à disposition dès octobre 2017 par le biais d'importations. La prescription du médicament EUTHYROX est destinée en dernier recours aux patients qui rencontrent des effets indésirables durables. A la demande des pouvoirs publics, MERCK SANTE va poursuivre les importations courant 2018.

Au vu de ce qui précède, il apparaît que des mesures sont effectivement mises en œuvre afin d'offrir de réelles alternatives thérapeutiques aux patients qui continuent à ressentir des symptômes. Le développement des différentes alternatives laisse aux médecins la liberté de prescription parmi ces possibilités afin de déterminer le traitement le plus adapté pour les patients concernés.

Il existe à ce jour des solutions adéquates et proportionnées qui permettent aux patients ayant ressenti et ressentant encore des effets indésirables avec la nouvelle formule du LEVOTHYROX® d'avoir accès à des alternatives thérapeutiques diversifiées, la mise en œuvre de ces solutions s'étant accompagnée de points d'information de l'ANSM, mis en ligne sur son site et actualisés en tant que de besoin. Ainsi, pour le dernier état de la situation, un point d'information actualisé a été diffusé le 25 mai 2018 (cf. pièce jointe n° 7) auquel est annexé un document d'information destiné aux patients et un autre destiné aux professionnels de santé.

Toutefois, la nouvelle formule du LEVOTHYROX®, aujourd'hui largement dispensée, présente une meilleure stabilité tout en ayant strictement la même substance active. Elle apparaît comme étant parfaitement tolérée par une grande majorité de patients.

Ainsi, aucune urgence ne justifie l'intervention du juge du référé-liberté, dans la mesure où il résulte de la prise en considération objective et globale des intérêts en présence que les actions menées en vue de la mise à disposition effective d'alternatives thérapeutiques à la nouvelle formule du LEVOTHYROX® l'ont été dans un objectif de protection de la santé publique et de préservation de l'intérêt des patients.

Et en l'occurrence, les autorités sanitaires ont agi conformément à l'intérêt public au vu des circonstances :

- d'une part, la modification de la formule de LEVOTHYROX® est scientifiquement fondée, matériellement nécessaire et juridiquement valable ;
- d'autre part, les mesures prises pour permettre le traitement des patients, en nombre limité, ayant ressenti des effets indésirables avec la nouvelle formule, sont adaptées et proportionnées.

A ce jour, les patients qui ont besoin d'un médicament à base de lévothyroxine sont tous en mesure d'être traités, que ce soit par une spécialité disposant d'une AMM délivrée par l'ANSM ou bien par une spécialité importée sur la base d'une autorisation délivrée par cette même autorité.

Notamment, de nouveau, il peut être rappelé, s'agissant de la spécialité EUTHYROX, que MERCK SANTE s'est formellement engagé à poursuivre les importations tout au long de l'année 2018, une nouvelle autorisation en ce sens ayant été délivrée le 10 juillet dernier en vue de l'importation de 173.635 boîtes couvrant 8 dosages ; cette autorisation fait suite à celles de septembre et novembre 2017 et de janvier 2018. De nouvelles autorisations d'importation pourront être délivrées, lorsque MERCK SANTE en fera la demande.

En conséquence, en dépit des assertions contraires des requérants, des stocks de cette spécialité sont effectivement disponibles sur le territoire national (cf. en dernier lieu l'attestation de MERCK SANTE produite devant le TA Paris). Les pharmaciens d'officine sont donc effectivement en mesure de dispenser ce médicament aux patients qui produisent une ordonnance de renouvellement en ce sens, le cas échéant en passant une commande spécifique auprès d'un grossiste-répartiteur s'ils n'en ont pas en stock à l'officine.

**La date « couperet » du 30 juin 2018, annoncée par les requérants comme étant la date de l'arrêt de mise à disposition en France de la spécialité EUTHYROX, est totalement infondée.**

Aucune urgence ne justifie qu'il soit enjoint à la ministre de prendre les mesures demandées par les requérants.

Enfin, pour la complète information du juge des référés, les précisions suivantes peuvent être apportées en ce qui concerne la pratique habituelle de la dispensation par un pharmacien d'un médicament soumis à prescription médicale obligatoire.

L'article R. 5132-12 CSP prévoit qu'il ne peut être délivré en une seule fois une quantité de médicaments correspondant à une durée de traitement supérieure à quatre semaines ou à un mois de trente jours selon le conditionnement. Par dérogation, les médicaments présentés sous un conditionnement correspondant à une durée de traitement supérieure à un mois peuvent être délivrés pour cette durée dans la limite de trois mois.

Néanmoins, l'article R. 5132-14 CSP ajoute que le renouvellement de la délivrance d'un médicament ne peut avoir lieu qu'après un délai déterminé résultant de la posologie et des quantités précédemment délivrées.

En d'autres termes, un patient ne dispose pas de ce qui serait un « droit » général et absolu à se voir délivrer un médicament, dès lors qu'il dispose d'une ordonnance et donc à pouvoir effectuer à l'avance des stocks ; il incombe en effet au pharmacien de s'assurer que les conditions de renouvellement du traitement sont remplies.

Pour schématiser le propos, le pharmacien ne procède pas au renouvellement de l'ordonnance « tant que le patient n'en a pas besoin » : si un patient présente une ordonnance de renouvellement du traitement pour 3 mois, le pharmacien constate, au vu de ce qui a précédemment été délivré au patient, de la posologie prescrite et des conditions de traitement (par exemple, alternance de 2 dosages d'un même médicament comme cela peut être le cas pour la lévothyroxine), que le patient a encore du traitement disponible ; en pareille hypothèse, il ne procède pas immédiatement au renouvellement.

Ainsi, votre haute juridiction ne saurait constater une situation d'urgence au cas d'espèce, ni a fortiori consacrer la présomption d'urgence qu'invoquent les requérants en matière de protection de la santé publique.

## **2.4. Sur les demandes d'injonction**

### *2.4.1. Sur l'injonction tendant à l'application de l'article L. 1413-4 CSP*

Les requérants demandent qu'il soit enjoint à la ministre des solidarités et de la santé, en application de l'article L. 1413-4 CSP, de demander à l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP) de prendre toute mesure appropriée en son pouvoir pour garantir, de manière pérenne et en quantité suffisante, la fabrication, le stockage et la distribution sur le territoire national du médicament EUTIROX<sup>®</sup> fabriqué par le façonneur PATHÉON France dans son usine de Bourgoin-Jallieu pour tous les malades justifiant d'une prescription *ad hoc* de leur médecins traitants.

Les dispositions de l'article L. 1413-4 CSP sont les suivantes :

*« A la demande du ministre chargé de la santé, l'agence [nationale de santé publique] procède à l'acquisition, la fabrication, l'importation, le stockage, le transport, la distribution et l'exportation des produits et services nécessaires à la protection de la population face aux menaces sanitaires graves. Elle assure, dans les mêmes conditions, leur renouvellement et leur éventuelle destruction. / L'agence peut également mener, à la demande du ministre chargé de la santé, les mêmes actions pour des médicaments, des dispositifs médicaux ou des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro répondant à des besoins de santé publique, thérapeutiques ou diagnostiques, non couverts par ailleurs, qui font l'objet notamment d'une rupture ou d'une cessation de commercialisation, d'une production en quantité insuffisante ou lorsque toutes les formes nécessaires ne sont pas disponibles. Elle peut être titulaire d'une licence d'office mentionnée à l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle. / Les actions de l'agence concernant des médicaments, produits et objets mentionnés à l'article L. 4211-1 sont réalisées par un ou plusieurs établissements pharmaceutiques qui en assurent, le cas échéant, l'exploitation. Ces établissements sont ouverts par l'agence et sont soumis aux dispositions des articles L. 5124-2, L. 5124-3, L. 5124-4, à l'exception du dernier alinéa, L. 5124-5, L. 5124-6 et L. 5124-11. »*

Ainsi, en dehors de toute menace sanitaire grave ou d'une rupture ou cessation de commercialisation, ou d'une production en quantité insuffisante d'un médicament donné, la ministre en charge de la santé ne peut pas demander à l'Agence Nationale de Santé Publique d'engager les opérations pharmaceutiques souhaitées.

Au regard de la mise à disposition des différentes alternatives à l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup>, aucun élément de fait ne caractérise l'existence d'une menace sanitaire grave ou d'une rupture ou cessation de commercialisation, ou d'une production en quantité insuffisante d'un médicament donné qui justifierait la mise en œuvre des pouvoirs définis à l'article L. 1413-4 CSP.

Par ailleurs, l'autorité administrative ne peut pas s'immiscer dans la stratégie commerciale internationale d'une entreprise. L'Etat ne peut ni réquisitionner les stocks existants, ni ordonner un accroissement de la production afin de satisfaire le marché français, car il ne peut pas contraindre un laboratoire pharmaceutique à fabriquer un médicament spécifique.

Dès lors, la ministre ne peut demander à l'ANSP de prendre toute mesure appropriée en son pouvoir pour garantir, de manière pérenne et en quantité suffisante, la fabrication, le stockage et la distribution sur le territoire national du médicament EUTIROX<sup>®</sup> fabriqué par le façonneur PATHÉON France dans son usine de Bourgoin-Jallieu, pour tous les malades justifiant d'une prescription *ad hoc* de leurs médecins traitants.

En conséquence, cette demande d'injonction ne pourra qu'être rejetée.

*2.4.2. Sur l'injonction tendant à l'application de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle*

Les requérants demandent qu'il soit enjoint à la ministre des solidarités et de la santé, en application de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle, de demander au ministre de l'économie et des finances de soumettre au régime de la licence d'office la société MERCK au bénéfice de l'Agence Nationale de la Santé Publique (ANSP) et/ou des laboratoires PATHÉON pour sa spécialité LÉVOTHYROXINE SODIQUE (dénomination commune internationale), dont le lactose est l'excipient principal, et connue sous les noms de LEVOTHYROX® « ancienne formule », EUTHYROX ou EUTIROX, façonnée par les laboratoires PATHÉON France à Bourgoin-Jallieu, et d'attribuer ladite licence à l'Agence Nationale de Santé Publique.

La licence d'office est définie à l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle comme suit :

*« Si l'intérêt de la santé publique l'exige et à défaut d'accord amiable avec le titulaire du brevet, le ministre chargé de la propriété industrielle peut, sur la demande du ministre chargé de la santé publique, soumettre par arrêté au régime de la licence d'office, dans les conditions prévues à l'article L. 613-17, tout brevet délivré pour :*

*a) Un médicament, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic in vitro, un produit thérapeutique annexe ;*

*b) Leur procédé d'obtention, un produit nécessaire à leur obtention ou un procédé de fabrication d'un tel produit ;*

*c) Une méthode de diagnostic ex vivo.*

*Les brevets de ces produits, procédés ou méthodes de diagnostic ne peuvent être soumis au régime de la licence d'office dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, ou lorsque le brevet est exploité dans des conditions contraires à l'intérêt de la santé publique ou constitutives de pratiques déclarées anticoncurrentielles à la suite d'une décision administrative ou juridictionnelle devenue définitive.*

*Lorsque la licence a pour but de remédier à une pratique déclarée anticoncurrentielle ou en cas d'urgence, le ministre chargé de la propriété industrielle n'est pas tenu de rechercher un accord amiable. »*

La licence d'office permet ainsi au Gouvernement, lorsque l'intérêt de la santé publique l'exige, d'accorder à une entreprise une licence d'exploitation d'un médicament sous brevet, notamment si le prix de ce médicament est anormalement élevé ou en cas de difficulté de production.

Or, compte tenu de la diversification de l'offre thérapeutique (dont l'EUTHYROX® importé qui correspond au LEVOTHYROX® ancienne formule), cette condition liée à la difficulté de production n'est pas remplie.

En tout état de cause, il convient de rappeler que le Conseil d'Etat a, dans un arrêt en date du 25 janvier 1991, précisé que la mise en œuvre de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle était subordonnée au fait que le médicament concerné devait bénéficier d'une AMM

(cf. CE, 25 janvier 1991, *Confédération nationale des associations familiales catholiques et autres*, n° 103143, 107100 & 107101, en A sur ce point).

En l'espèce, le LEVOTHYROX® ancienne formule, ne dispose plus d'AMM.

Ainsi, cette demande d'injonction ne pourra qu'être rejetée.

#### *2.4.3. Sur l'injonction faite à la ministre de garantir un traitement de substitution associant thyroxine synthétique et lactose*

Les requérants demandent enfin qu'il soit enjoint à la ministre des solidarités et de la santé de prendre et d'ordonner toute mesure en son pouvoir afin de garantir aux malades de la thyroïde présentant des effets indésirables persistants avec la nouvelle formule du LÉVOTHYROX ou tout autre traitement de substitution, leur droit d'accéder à un traitement thérapeutique adapté à leur état de santé et associant thyroxine synthétique et lactose.

Une telle demande tendant à assurer la disponibilité d'un excipient en particulier ne peut trouver de justification au regard des intérêts de la santé publique.

L'excipient est une substance, autre que le principe actif, présente dans un médicament. D'une façon générale, il n'a aucune activité pharmacologique recherchée mais sert à faire parvenir le principe actif dans l'organisme à l'endroit où il doit agir ; il conditionne également l'aspect, la couleur ou encore le goût du médicament.

La demande en l'espèce des requérants donnerait à croire qu'il existe des produits de santé contenant non pas une substance active, en l'occurrence la lévothyroxine, mais en fait une double substance active qui serait « lévothyroxine + lactose », comme des médicaments associant par exemple deux antihypertenseurs.

En effet, il est suggéré que certains patients présenteraient des effets secondaires qui seraient générés par l'absence de lactose et donc ne pourrait tolérer que des spécialités associant lévothyroxine et lactose. Ceci va à l'encontre des données scientifiques et pharmacologiques en général, et celles concernant les hormones thyroïdiennes en particulier.

Il faut rappeler que le lactose est ici un excipient et non une substance active dont la présence ou l'absence affecterait l'organisme en provoquant ou au contraire en corrigeant des symptômes physiques indésirables.

Un excipient est un véhicule dont le rôle est d'une part de permettre l'incorporation d'une substance active dans une « masse », permettant la constitution d'un comprimé visible et manipulable. Il faut rappeler que la lévothyroxine est donnée en une posologie qui, si l'on considère l'ensemble de la population recevant un tel traitement, est en moyenne de 100

microgrammes. Cette quantité ne représente guère plus qu'un grain de poussière en masse et nécessite donc d'être incorporée dans un véhicule afin de pouvoir être administrée.

L'autre rôle d'un excipient est d'assurer une préservation et donc une stabilité de la substance active jusqu'à son utilisation par le patient. Ici, c'est bien ce rôle qui n'était pas rempli par le lactose, puisqu'au contraire, celui-ci était capable de réagir chimiquement avec la lévothyroxine pour former un complexe non réversible, aboutissant à une diminution progressive de la lévothyroxine au sein du comprimé et donc à ce que l'on appelle une instabilité (ce complexe étant donc une impureté, sans action thérapeutique quelconque, donc indésirable).

C'est pour répondre à cette problématique que le titulaire de l'AMM, afin de respecter les spécifications de stabilité de qualité imposées aux médicaments, a remplacé le lactose par du mannitol n'ayant pas ce pouvoir réactif avec la lévothyroxine et de l'acide citrique qui protège également la substance active de sa propre dégradation.

Il faut par ailleurs rappeler que contrairement à certaines spécialités dont on veut orienter l'absorption à un niveau spécifique du tube digestif ou empêcher sa dégradation par l'acidité gastrique en adoptant certaines galéniques (par exemple, les comprimés gastro-résistants), le lactose de l'ancienne formule comme le mannitol de la nouvelle formule ne jouent absolument pas de rôle semblable. Si les paramètres de distribution dans l'organisme avaient été différents sous l'effet du lactose, les deux spécialités n'auraient, par principe, pas pu satisfaire à une étude de bioéquivalence conforme.

En résumé, le lactose est une substance très commune dans l'alimentation, puisque c'est le sucre contenu dans le lait et les produits laitiers.

Il n'a aucun rôle connu dans l'absorption intestinale de la lévothyroxine pas plus que dans son métabolisme ou son mécanisme d'action dans l'organisme (rappelons que le lactose n'est lui-même pas absorbable directement mais qu'il doit préalablement être digéré pour cela). Il est de plus un mauvais excipient pour la lévothyroxine.

Le lactose est connu pour avoir des effets secondaires (intolérance) du fait de sa présence dans l'alimentation, non du fait de son absence. Les carences en lactose n'existent pas. En conséquence, s'il peut y avoir des effets secondaires du fait de la présence d'un excipient, il ne peut pas y en avoir du fait de son absence.

En tout état de cause, il sera déduit de tout ce qui précède que, dans la mesure où sont effectivement offertes par l'Etat et l'ANSM, de réelles alternatives thérapeutiques de prescription et où le suivi des ventes permet la plus grande réactivité pour l'approvisionnement du marché, l'injonction sollicitée n'aurait pas de portée utile.

Ainsi, au cours du dernier trimestre 2017, au vu des données de l'assurance-maladie, il a été estimé que 472.380 patients (soit 15,5% des patients) ont été traités par l'une des alternatives au LEVOTHYROX<sup>®</sup>, et non 1 million comme indiqué par les requérants. Parmi les nouveaux



patients ayant débuté un traitement sous lévothyroxine au cours de cette période, 83% ont utilisé la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup> et 12,8% ont utilisé l'une des nouvelles alternatives.

Les derniers chiffres transmis par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens font état, fin avril 2018, en base trimestrielle, de 73,8 % de patients traités par la nouvelle formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup>, les autres patients étant traités par une alternative dont 16,5% par L-THYROXIN HENNING<sup>®</sup> comprimé.

Par ailleurs, une telle demande suppose qu'un médicament ainsi composé de lactose dispose d'une AMM lui permettant d'être commercialisé en France. Or, tel n'est pas le cas au-delà des mesures déjà prises par les autorités sanitaires.

Cette demande d'injonction ne pourra donc qu'être rejetée, à l'instar des précédentes.

### **3. A titre subsidiaire, sur les demandes d'injonction tendant à la saisine des autorités sanitaires**

Enfin, les requérants introduisent pour la première fois en appel des conclusions nouvelles, à titre subsidiaire.

#### **3.1. Sur l'injonction tendant à ce que la ministre de la santé saisisse et réunisse l'ANSP en application de l'article L. 1413-5 CSP**

A titre subsidiaire, les requérants demandent qu'il soit enjoint à la ministre chargée de la santé de saisir et réunir l'ANSP en application de l'article L. 1413-5 CSP, dans les quarante-huit heures de la décision à intervenir.

L'article L. 1413-5 CSP dispose que « *L'agence [nationale de santé publique] peut être saisie de toute question relevant de ses missions par le ministre chargé de la santé, le cas échéant, à la demande des autres ministres ou des autres établissements publics de l'Etat, et par tout organisme représenté à son conseil d'administration.* ».

Cette disposition offre une possibilité pour la ministre chargée de la santé de saisir l'ANSP de toute question relevant des missions de cette dernière. Il ne s'agit donc pas d'une saisine obligatoire.

En l'espèce, les requérants ne démontrent pas en quoi la saisine de l'ANSP est requise au regard de ses missions, et apporterait un éclairage nécessaire à la ministre afin de prendre les mesures sanitaires d'urgence prévues à l'article L. 3131-1 CSP.

Ainsi, cette demande d'injonction ne pourra qu'être rejetée.

### **3.2. Sur l'injonction faite à la ministre de saisir et réunir le HCSP en application de l'article L. 3131-2 CSP**

A titre subsidiaire, les requérants demandent qu'il soit enjoint à la ministre chargée de la santé de saisir et réunir le HCSP en application de l'article L. 3131-2 CSP dans les quarante-huit heures de la décision à intervenir.

L'article L. 3131-2 du code de la santé publique dispose que : « *Le bien-fondé des mesures prises en application de l'article L. 3131-1 fait l'objet d'un examen périodique par le Haut Conseil de la santé publique. Il est mis fin sans délai à ces mesures dès lors qu'elles ne sont plus nécessaires.* »

Comme souligné précédemment, au regard de la mise à disposition des différents alternatives à l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup>, aucun élément de fait ne caractérise l'existence d'une menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, qui justifierait la mise en œuvre des pouvoirs définis à l'article L. 3131-1 CSP.

En conséquence, la saisine et la réunion du HCSP ne sont pas au surplus justifiées, car elles découlent de l'application des dispositions l'article L. 3131-1 CSP.

En l'absence de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, cette demande d'injonction, demandée à titre subsidiaire, ne pourra qu'être rejetée.

### **3.3. Sur l'injonction tendant à ce que la ministre saisisse l'ANSM pour obtenir une ATU ou une AMM pour l'EUTIROX<sup>®</sup>**

A titre subsidiaire, les requérants demandent qu'il soit enjoint à la ministre chargée de la santé de saisir l'ANSM pour obtenir une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ou une AMM pour la spécialité EUTIROX<sup>®</sup>.

Au regard des intérêts de la santé publique, qu'invoquent les requérants pour justifier cette demande d'injonction, son bien-fondé n'est pas démontré.

La spécialité EUTHYROX<sup>®</sup>, commercialisée sur le marché allemand, a été importée depuis le 2 octobre 2017 car il s'agit exactement du même produit que le LEVOTHYROX<sup>®</sup> ancienne formule.

La spécialité EUTIROX<sup>®</sup>, actuellement commercialisée sur le marché italien, du laboratoire MERCK est fabriquée par la société PATHEON France, un façonnier autrement appelé sous-traitant du laboratoire. Cette spécialité n'est pas strictement identique avec l'ancienne formule du LEVOTHYROX<sup>®</sup>, en raison notamment de l'origine différente des excipients, du lieu de fabrication et de différences dans le procédé de fabrication.

Ainsi, les médicaments EUTHYROX<sup>®</sup> et EUTIROX<sup>®</sup> font respectivement l'objet d'une AMM nationale en Allemagne et en Italie, et n'ont jamais été autorisés en France.

En revanche, en 2013, EUTIROX<sup>®</sup> a uniquement été importé ponctuellement, pour pallier des ruptures d'approvisionnement en France, dans un contexte où il n'y avait pas d'autre alternative thérapeutique, et où cette spécialité italienne était la seule à être disponible en quantités suffisamment importantes pour couvrir les besoins français. Or, ce n'est plus le cas aujourd'hui.

Enfin, EUTIROX<sup>®</sup> n'étant pas strictement identique à EUTHYROX<sup>®</sup> et donc, en tout état de cause, s'il devait de nouveau être mis à disposition des patients français en plus de l'offre thérapeutique à ce jour disponible – ce qui n'est pas nécessaire –, des conséquences en termes d'effets indésirables seraient à attendre du fait de la spécificité de la substance (lévothyroxine).

En tout état de cause, s'agissant de manière générale de l'ATU prévue à l'article L. 5121-12 CSP, qu'elle soit nominative ou de cohorte, elle ne peut être délivrée que si les conditions légales sont remplies, dont en particulier l'exigence que le médicament en question soit destiné à traiter une maladie grave ou rare, en l'absence de traitement approprié, lorsque la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée. En l'espèce, à supposer que la condition de rareté soit satisfaite, il existe des alternatives thérapeutiques autorisées disponibles sur le territoire national.

La ministre des solidarités et de la santé ne peut en outre enjoindre à un établissement pharmaceutique de déposer une demande d'ATU de cohorte ou d'AMM ou de mettre à disposition un médicament dans le cadre de l'ATU nominative, car elle ne peut s'immiscer dans la stratégie commerciale internationale d'une entreprise. En effet, l'Etat ne peut pas contraindre un laboratoire pharmaceutique à fabriquer un médicament spécifique dans un pays donné.

Pour toutes ces raisons, cette demande d'injonction n'est pas fondée et ne pourra qu'être rejetée.

\*\*\*\*\*

Pour l'ensemble de ces motifs, il est demandé aux juges des référés du Conseil d'Etat de rejeter la requête formée par Madame Patricia DABEL et autres.

Pour la ministre et par délégation,

Le directeur des affaires juridiques,



Philippe RANQUET

## Liste des pièces jointes

---

- N° 1 Note de synthèse de l'ANSM du 5 juillet 2018 relative à la recherche de dextrothyroxine dans les spécialités LEVOTHYROX<sup>®</sup> et EUTHYROX<sup>®</sup>, comprimés sécables ;
- N° 2 Communiqué de presse de la Ministre des solidarités et de la santé du 15 septembre 2017 ;
- N° 3 Etat des stocks en EUTHYROX<sup>®</sup> au 29 juin 2018 ;
- N° 4 Courrier de l'ANSM à Merck en date du 13 décembre 2017 ;
- N° 5 Engagement de Merck à poursuivre les importations d'EUTHYROX<sup>®</sup> en 2018 en date du 29 juin 2018 ;
- N° 6 Autorisation d'importation pour EUTHYROX<sup>®</sup> délivrée par l'ANSM le 10 juillet 2018 ;
- N° 7 Point d'information sur le site de l'ANSM du 25 mai 2018.

