

# UPGCS



Union pour la Prévention et la  
Gestion des Crises Sanitaires

Partenariat Soignants/Patients pour une Médecine Humaine

Monsieur Olivier VERAN  
Ministre des Solidarités et de la Santé  
Ministère des Solidarité et de la Santé  
14, avenue Duquesne  
75007 Paris

Paris, le 29 juin 2020

Affaire : LÉVOTHYROX nouvelle formule – absence de solution de substitution satisfaisante pour de nombreux malades – Menace et urgence sanitaire – Article L.1413-4 et autres du code de la santé publique –

Lettre recommandée avec A.R. par précaution

Monsieur le Ministre,

Dans le cadre de la crise sanitaire grave générée par le changement de formule du LEVOTHYROX, j'avais tenté de sensibiliser votre prédécesseur à la situation de détresse de très nombreux malades souffrant en silence et placés devant une redoutable alternative : comment se procurer un médicament à marge thérapeutique étroite alors que l'industriel a décidé d'en cesser la production.

Devant le silence obstiné gardé par Mme BUZYN, des procédures ont été diligentées devant les juridictions administratives. Vos services ont brillé par une froide indifférence et un refus de prendre en compte la réalité.

On aurait pu croire que la crise du CORONAVIRUS/COVID19 efface l'affaire du LEVOTHYROX.

Bien au contraire, elle révèle de nouvelles carences de l'administration qui refuse de tenir compte des avancées scientifiques révélées, notamment par les études CONCORDET et al., qui démontrent qu'il n'a jamais existé de bioéquivalence *individuelle* entre l'ancienne (AF) et la nouvelle formule (NF) du LEVOTHYROX.

.../...

Dans une étude publiée<sup>[1]</sup> en 2019, des scientifiques menés par M. ConcorDET ont démontré que plus le nombre de patients enrôlés augmente, plus la probabilité de conclure à la bioéquivalence également :

- 24 patients : 10,2 % de probabilité d'avoir les deux formulations bioéquivalentes
- 48-98 patients : 42,3 %
- 150 patients : 87,8%

Dans une autre analyse<sup>[2]</sup> publiée en avril 2019 les mêmes concluaient qu'à partir de données communiquées par MERCK, « nous avons calculé que près de 70% des 204 volontaires sains inclus dans cet essai de bioéquivalence moyenne - considéré comme un succès du point de vue réglementaire- étaient en dehors de la zone de bioéquivalence cible »



Autrement dit, avec les mêmes données de base, on arrive à démontrer que la NF et l'AF sont ou non bioéquivalentes.

Dans un article accablant à propos de l'étude financée par MERCK et non vérifiée par l'ANSM, Stéphane Foucart<sup>[3]</sup> conclut lapidaire « *En fait, il ne s'agissait pas de science, mais de conformité à la réglementation. L'affaire illustre une confusion souvent entretenue entre « consensus scientifique » et « consensus réglementaire ».*

Parmi les éléments nouveaux dont votre prédécesseur n'avait pas connaissance, vous devez tenir compte des conclusions d'un article de Mme Hill et M. Schlumberger (Institut Gustave Roussy) : « *les deux formules de LÉVOTHYROX ne sont pas bioéquivalentes* »<sup>[4]</sup>.

Pour autant, vos services et ceux de l'ANSM semblent indifférents au sort des malades quant à la fin de la distribution de l'EUTHYROX d'ici à fin septembre 2020.

En effet, par un communiqué de presse du 8 janvier 2020, vos services et les autorités sanitaires « *encouragent les patients à anticiper la fin de cette distribution* ».

A ce jour, de très nombreux malades refusent d'anticiper un changement qui présente un choc thérapeutique injustifié et inacceptable.

En effet, ces malades considèrent qu'il existe une alternative au renoncement. Sans remettre en cause la décision de MERCK, les pouvoirs publics peuvent exercer la plénitude de leurs attributions en réquisitionnant ou en faisant réquisitionner tout ou partie de la production d'EUTHYROX (levothyroxine sodique à base de lactose) destinée au marché italien.

Plus que jamais nous sommes en présence d'une urgence d'intervention des pouvoirs publics.

Comme vous le savez, les articles L. 1110-1 et L. 1110-5 du Code de la santé concrétisent, pour toute personne, un droit fondamental à la protection de la santé qui inclut notamment le droit de recevoir « *les traitements et les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire* »<sup>[5]</sup>.

Loin de constituer une simple pétition de principe, ces articles matérialisent un droit opposable pour tous les patients et malades concernés, comme le reconnaît la juridiction administrative<sup>[6]</sup>.

C'est ainsi notamment que le Conseil d'État a récemment jugé que :

« *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 l'article L. 521-2 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.* »<sup>[7]</sup>



Le droit du patient d'accéder au médicament le plus approprié, conféré par ces dispositions, s'articule avec celui dont elle dispose de prendre, avec le professionnel de santé, les meilleures décisions concernant sa santé<sup>[8]</sup>.

En pratique, le droit ainsi reconnu pourrait rester vain si plusieurs dispositions du Code de la santé publique n'organisaient pas l'obligation, pour les pouvoirs publics comme pour les titulaires d'autorisation de mise sur le marché, d'assurer un approvisionnement constant et régulier des officines en médicaments.

C'est ainsi notamment que l'article L. 5121-29 du Code de la santé publique prévoit que :

*« Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché et les entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments assurent un approvisionnement approprié et continu du marché national de manière à couvrir les besoins des patients en France.*

*A cet effet, ils approvisionnent de manière appropriée et continue tous les établissements autorisés au titre d'une activité de grossiste-répartiteur afin de leur permettre de remplir les obligations de service public mentionnées au premier alinéa de l'article [L. 5124-17-2](#). Ils prennent toute mesure utile pour prévenir et pallier toute difficulté d'approvisionnement et permettent, en cas de rupture de stock, la mise à disposition des informations dont ils disposent aux pharmaciens d'officine, aux pharmaciens de pharmacie à usage intérieur définie à l'article [L. 5126-1](#) et aux pharmaciens responsables ou délégués des grossistes-répartiteurs. »*

Dans le même sens, l'article L. 1413-4 dudit Code dispose :

*« 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.*

*[L'Agence nationale de santé publique] peut être titulaire d'une licence d'office mentionnée à [l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle](#). [...]* »

Enfin, l'article L. 613-16 du Code de la propriété intellectuelle expose :

*« 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 ; (...)*



*Les brevets de ces produits (...) ne peuvent être soumis au régime de la licence d'office dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, (...) mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes (...) 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. »*

Cette obligation d'assurer l'approvisionnement des médicaments s'impose tout particulièrement pour les médicaments d'intérêt thérapeutique majeur qui sont définis à l'article L. 5111-4 du Code de la santé publique comme :

*« les médicaments ou classes de médicaments pour lesquels une interruption de traitement est susceptible de mettre en jeu le pronostic vital des patients à court ou moyen terme, ou représente une perte de chance importante pour les patients au regard de la gravité ou du potentiel évolutif de la maladie. ».*

Conformément aux dispositions de l'article L. 5121-31, c'est vous qui fixez, par arrêté pris après avis de l'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT, les classes thérapeutiques auxquelles appartiennent ces médicaments.

L'arrêté du 27 juillet 2016 fixant la liste des classes thérapeutiques contenant des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur mentionnés à l'article L. 5121-31 du Code de la santé publique, vise les médicaments de la Thyroïde au titre de cette liste (classe H03).

Ceci étant posé, il apparaît, que dans des conditions qui sont douteuses et pour lesquelles les justifications font l'objet de suspicion sur la réalité et la consistance, la société MERCK – titulaire d'une autorisation de mise sur le marché pour la spécialité concernée – a décidé de changer la formule du LEVOTHYROX à l'approche de l'échéance de son brevet sur la formule comportant du lactose comme excipient.

La société MERCK a, en conséquence, sollicité et obtenu de l'ANSM la modification de son autorisation de mise sur le marché pour permettre la distribution, sur le territoire national, d'une nouvelle formule du Lévothyrox.

Cette nouvelle formule – qui est venue remplacer définitivement l'ancienne formule du médicament dès le 27 mars 2017 - se caractérise par la substitution d'excipients ajoutés au *princeps* de cette spécialité pharmaceutique ; le lactose ayant été remplacé par une association de mannitol et d'acide citrique anhydre.

Comme pour tout médicament à marge thérapeutique étroite, il pouvait parfaitement être anticipé que ce changement d'excipient entraînerait, pour le moins, des effets secondaires important pour une part non négligeable des utilisateurs.

La littérature scientifique sur cette question est abondante. Il existe un consensus médical et des recommandations des sociétés savantes. Enfin, l'expérience acquise à l'étranger (de la



Nouvelle-Zélande à la Belgique en passant par Israël ou le Danemark et les Pays-Bas) démontrent la pleine conscience de cette problématique par les laboratoires pharmaceutiques et les agences de sécurité du médicament.

De fait, après seulement dix-huit mois de mise sur le marché de la nouvelle formule, plus de 31.000 signalements d'effets indésirables au titre de la pharmacovigilance avaient été enregistrés.

Ce chiffre d'une ampleur totalement « inédite » est pourtant loin de traduire l'ampleur de la crise sanitaire que traverse actuellement de nombreux malades de la thyroïde.

Contrairement à une opinion largement répandue parmi les experts sans contact avec les malades, la crise du Levothyrox n'est pas terminée.

Elle continue en sourdine.

Nombreux sont les malades qui survivent et souffrent en silence.

A cet égard, une analyse précise, effectuée par l'association « VIVRE SANS THYROÏDE » sur la base d'un rapport statistique publié par l'Assurance-maladie, source sérieuse s'il en est, permet d'estimer qu'un tiers des utilisateurs de l'ancienne formule du LÉVOTHYROX (soit près d'un million de personnes) ont préféré ne pas continuer leur traitement au moyen de la nouvelle formule<sup>[9]</sup>.

Il s'avère, certes, que certaines solutions thérapeutiques sont à disposition des patients qui ne souhaitent ou ne peuvent tout simplement pas supporter la nouvelle formule du LÉVOTHYROX, à savoir :

la THROXINE HENING (Sanofi) ;  
Le THYROFIX (Unipharma) ;  
La THYROXINE en gouttes 150 microgrammes/ml (Serb) ;  
Le TIROSINT ou T CAPS (Genevrier-IBSA).

Aucune de ces solutions ne paraît totalement satisfaisante pour une part très importante des malades concernés, dont les signataires de la présente lettre, lesquels n'ont pu continuer d'être convenablement soignés qu'en poursuivant un traitement à base de LÉVOTHYROX ancienne formule qui continue, pour quelques temps encore, d'être importé d'Allemagne sous le nom commercial d'EUTHYROX.

Pourtant, il n'existe encore sur le territoire européen qu'un seul site de production qui façonne et conditionne de manière exclusive, pour la société MERCK, un médicament (l'EUTIROX) à base de thyroxine synthétique et de lactose ; le laboratoire PATHEON FRANCE situé en à Bourgoin-Jallieu en Isère.

La spécialité EUTIROX, commercialisée par la société Merck en Italie, a reçu une autorisation de mise sur le marché de la part l'agence italienne de la santé. Ce médicament est donc réputé assurer la protection de la santé publique à un niveau communautaire.

Quoique son processus de fabrication et son conditionnement différent de ceux de l'EUTHYROX (LEVOTHYROX ancienne formule), il présente avec ce dernier une

# UPGCS



Union pour la Prévention et la  
Gestion des Crises Sanitaires

Partenariat Soignants/Patients pour une Médecine Humaine

bioéquivalence telle que l'ANSM<sup>[10]</sup> l'a mis à disposition des officines, par décision du 13 août 2013, pour pallier les tensions rencontrées à l'époque depuis plusieurs semaines sur l'approvisionnement en Levothyrox (ancienne formule).

Fabriqué sous contrôle de l'Agence Nationale de Santé Publique (ANSP) dans les usines de Bourgoin-Jallieu, un approvisionnement régulier et pérenne en EUTIROX, du marché français semble donc aujourd'hui être la seule mesure de nature à garantir, dans la durée, que les malades qui ne peuvent et ne pourront pas se satisfaire des solutions alternatives, continuent d'être soignés en ayant accès à un médicament associant thyroxine synthétique (TL4) et lactose.

Il conviendrait que la production soit au moins équivalente à 120.000 boîtes de 30 comprimés, étant précisé que 30 comprimés correspondent à un traitement mensuel pour un malade. Ce chiffre devrait être révisé, à la hausse comme à la baisse, au bout de six mois dès lors qu'il sera stabilisé.

Il y va non seulement du confort de vie mais, parfois aussi, de l'espérance de vie même de milliers de malades pour lesquels l'accès à ce type précis de médicament ne constitue pas un simple choix, mais bien une nécessité primordiale.

C'est la raison pour laquelle les signataires de la présente lettre ont l'honneur de vous demander de bien vouloir, en application des pouvoirs qui vous sont attribués par l'article L. 1413-4 du code de la santé publique et l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle :

Demander à Monsieur le ministre de l'économie 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 LEVOTHYROXINE SODIQUE (DCI) dont le lactose est l'excipient principal et connue également 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'ANSP et/ou aux laboratoires Pathéon ;

Demander à l'AGENCE NATIONALE DE LA SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT (ANSM) la délivrance d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettant la commercialisation sur le territoire français de la spécialité EUTIROX ;

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 fabriqué par le façonneur PATHEON FRANCE dans son usine de Bourgoin-Jallieu, pour tous les malades justifiant d'une prescription *ad-hoc* de leurs médecins traitants ;

Si mieux aime, 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 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.

# UPGCS

Union pour la Prévention et la  
Gestion des Crises Sanitaires



*Partenariat Soignants/Patients pour une Médecine Humaine*

Compte tenu de la pratique de codécision qui a prévalu depuis le début de la crise du CORONAVIRUS/COVID-19, je vous rappelle que la consultation du HAUT CONSEIL DE SANTÉ PUBLIQUE (HCSP) est devenu un passage obligé car il est l'instance permettant d'obtenir un avis scientifique éclairé après un débat contradictoire et un vote par un collège d'experts dont on a pris garde de vérifier l'indépendance et l'absence de conflits d'intérêts.

Compte tenu de l'urgence, je vous remercie prendre une décision et de la motiver autant que possible avant le 15 juillet 2020.

En votre personne, les malades forment le vœu de trouver tout à la fois un interlocuteur humain et courageux.

Vous remerciant par avance de l'attention nécessaire que vous voudrez bien porter à la présente demande, nous vous prions de croire, Monsieur le Ministre, à l'expression du respect que nous savons vous devoir à votre fonction.

Pour l'UPGCS

La présidente Annie Notelet

La vice-présidente Elise Carboullec



<sup>[1]</sup> [https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/08/22/levothyrox-pourquoi-merck-a-fait-du-zele-dans-l-evaluation-de-la-nouvelle-formule\\_5501491\\_3224.html](https://www.lemonde.fr/societe/article/2019/08/22/levothyrox-pourquoi-merck-a-fait-du-zele-dans-l-evaluation-de-la-nouvelle-formule_5501491_3224.html)

<sup>[2]</sup> [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/04/04/levothyrox-une-etude-donne-raison-aux-patients\\_5445668\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2019/04/04/levothyrox-une-etude-donne-raison-aux-patients_5445668_1650684.html)

<sup>[3]</sup> [https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/13/l-affaire-du-levothyrox-illustre-une-confusion-entre-consensus-scientifique-et-consensus-reglementaire\\_5449630\\_3232.html](https://www.lemonde.fr/idees/article/2019/04/13/l-affaire-du-levothyrox-illustre-une-confusion-entre-consensus-scientifique-et-consensus-reglementaire_5449630_3232.html)

<sup>[4]</sup> <https://www.larevuedupraticien.fr/article/les-deux-formules-de-levothyrox-ne-sont-pas-bioequivalentes>

<sup>[5]</sup> Article L. 1110-5 du code de la santé publique.

<sup>[6]</sup> Cf. Conseil d'Etat Ass., 14 février 2014, Mme G., req. n° 375081 : « *Considérant, d'une part, que les dispositions de l'article L. 1110-5 du code de la santé publique sont énoncées dans ce code au titre des droits garantis par le législateur à toutes les personnes malades ; [...] qu'il résulte des termes mêmes de ces dispositions et des travaux parlementaires préalables à l'adoption de la loi du 22 avril 2005 qu'elles sont de portée générale et sont applicables à l'égard de M. G... comme à l'égard de tous les usagers du système de santé ;* ».

<sup>[7]</sup> Cf. Conseil d'Etat, 13 décembre 2017, M. A. B., req. n° 415207.

<sup>[8]</sup> Cf. article L. 1111-4 du code de la santé publique.

<sup>[9]</sup> L'ANSM reconnaît quant à elle que 500.000 personnes seraient concernées.

<sup>[10]</sup> <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Levothyroxine-mise-a-disposition-de-la-specialite-italienne-Eutirox-Point-d-information>

...