



# **Lévothyrox<sup>®</sup>** **Vrai ? Faux ?** **Merck répond.**

**mars 2018**

**MERCK**

# Introduction

La nouvelle formule du Lévothyrox® lancée sur le marché français en mars 2017 a suscité l'inquiétude et la mobilisation de certains patients ne réussissant pas à retrouver leur équilibre thyroïdien. Au-delà du sujet thérapeutique, un débat d'information s'est engagé à ce sujet.

Les équipes de Merck ont été largement mobilisées pour répondre à l'ensemble des demandes des Autorités de santé, écouter les professionnels de santé et les associations de patients qui sont au contact direct des patients et ont pu répondre aux questions des patients via le numéro vert dédié ainsi qu'à celles des journalistes ou bien encore de la justice.

Au coeur du débat qui s'est engagé, un certain nombre d'inexactitudes et de contre-vérités subsistent. Merck souhaite donc répondre point par point et apporter des éclairages concrets en contrepoint de déclarations erronées et infondées qui peuvent se révéler déstabilisantes voire inquiétantes pour les patients.

Présentés en « Vrai/Faux », ces éléments reviennent sur les assertions qui ont été énoncées à propos de :

- **L'origine du changement de formule,**
- **L'écoute et le respect des patients,**
- **Les modalités d'information accompagnant le changement de formule,**
- **Les symptômes associés à la nouvelle formule,**
- **La qualité et la composition de la nouvelle formule,**
- **La production et la disponibilité du Lévothyrox® (ancienne formule sous le nom Euthyrox® et nouvelle formule).**

# VRAI ? FAUX ?

## L'origine du changement de formule

### 1. *L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a imposé à l'ensemble des laboratoires de resserrer les spécifications des formulations des médicaments à base de lévothyroxine sodique afin d'en améliorer la stabilité.*



En effet, au cours des dix dernières années, diverses autorités de santé au niveau mondial ont demandé aux fabricants de médicaments à base de lévothyroxine sodique de resserrer les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique.

Cette requête a été officialisée par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis (où Merck ne commercialise pas de médicaments pour les troubles thyroïdiens) en 2007 pour devenir obligatoire dès 2009 pour tous les laboratoires sur le territoire des Etats-Unis.

Merck était donc, comme tous les laboratoires impliqués sur ce marché au niveau mondial, au courant de l'intérêt scientifique et médical grandissant de nombreuses autorités de santé internationales pour un resserrement des spécifications des médicaments à base de lévothyroxine sodique, en vue d'une plus grande stabilité de teneur en lévothyroxine sodique.

En France, à partir de 2009, les autorités de santé ont manifesté auprès de Merck leur intérêt pour des spécifications resserrées du Lévothyrox®.

Des réflexions sur la faisabilité éventuelle ont ainsi été engagées en interne chez Merck à partir de 2011, alors qu'au même moment, à la demande de l'ANSM, une étude de pharmacovigilance était conduite par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes à partir de 2010 sur les médicaments à base de lévothyroxine en France.

Ce sont les résultats de cette étude qui ont conduit l'ANSM à formaliser en février 2012 l'injonction, adressée à l'ensemble des fabricants de spécialités à base de Lévothyroxine sodique, dont Merck, de resserrer les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique de leurs médicaments.

En réponse à cette injonction, Merck a décidé de lancer formellement le processus de développement de la nouvelle formule, faute de quoi le laboratoire encourrait la suspension de son autorisation de mise sur le marché du Lévothyrox®. Ce développement a requis des délais plus longs que les 18 mois initialement octroyés par l'ANSM.

L'amélioration de la stabilité de la formule grâce au resserrement des spécifications, suite à la demande de l'ANSM, ne concernait pas seulement la stabilité entre le début et la fin de la durée de vie du médicament mais également la stabilité entre différents lots, voire entre traitements. La réduction de la durée de vie, uniquement, aurait été bien moins coûteuse et rapide mais ne pouvait pas permettre de répondre à la question de la stabilité entre différents lots.

### 2. *Le changement de formule du Lévothyrox® a été massivement rejeté par les patients qui se sont mobilisés pour un retour de l'ancienne formule*



Pour la très grande majorité des plus de 3 millions de patients traités en France pour des pathologies thyroïdiennes, la transition de l'ancienne à la nouvelle formule du Lévothyrox® s'est bien passée.

Certains patients (moins de 1% selon les derniers chiffres de l'ANSM) ont toutefois rapporté des symptômes persistants lors de la transition vers la nouvelle formule. Ces signalements ont été pris très au sérieux et ont conduit la Ministre de la Santé, mi-septembre 2017, à annoncer la réintroduction de l'ancienne formule, à titre transitoire, pour une période limitée, afin de permettre à ces patients d'identifier avec l'aide de leur médecin ou de leur endocrinologue le traitement susceptible de leur convenir au mieux.

**3. Le fait de resserrer les spécifications du médicament n'a aucun bénéfice médical pour les patients. ❌ FAUX**

Comme le montre l'étude de McMillan<sup>1</sup>, les spécialités à base de lévothyroxine sodique sont des médicaments à «marge thérapeutique étroite», ce qui signifie que de faibles différences de doses de substance active peuvent entraîner des variations d'efficacité ou des symptômes. L'ancienne formule avait un plus grand risque de fluctuation tout au long de la durée de vie du médicament, du fait de la détérioration progressive de la teneur en substance active provoquée par le lactose.

La nouvelle formule, plus stable, permet un contrôle plus précis de son traitement par le patient afin de préserver son équilibre thyroïdien dans le temps.

**4. Le lactose a été remplacé pour vous adapter au marché chinois où les patients y sont, dans leur grande majorité, intolérants. ❌ FAUX**

Pas du tout. Le médicament qui est distribué aujourd'hui en Chine est l'ancienne formule du Lévothyrox®, contenant du lactose et Merck détient déjà une position dominante en Chine depuis 10 ans. Merck n'a pas d'autorisation de mise sur le marché pour la nouvelle formule sur le marché chinois.

Si nous avons décidé de supprimer le lactose monohydraté c'est parce qu'il s'agit d'un excipient responsable de la dégradation de la substance active. Pour améliorer la stabilité de la nouvelle formule, le lactose a été remplacé par deux autres excipients (le mannitol et l'acide citrique anhydre).

**5. Les patients français ont été utilisés pour tester la nouvelle formule. ❌ FAUX**

Cette nouvelle formule a été lancée en priorité en France car, en 2012, seules les autorités de santé françaises avaient notifié cette injonction.

La nouvelle formule a fait l'objet d'une étude de bioéquivalence qui a permis à l'ANSM de valider sa bioéquivalence avec l'ancienne formule.

Les résultats de cette étude, réalisée en amont de la mise sur le marché de la nouvelle formule, sont aujourd'hui disponibles sur le site de l'ANSM<sup>2</sup>, ce qui est une mesure de transparence sans précédent. La Ministre de la Santé, l'Académie de médecine, la Commission des affaires sociales par la voix de son Vice-Président, ainsi que nombre d'experts<sup>3,4</sup> ont reconnu que la nouvelle formule est sûre et plus stable que l'ancienne.

**6. La formule du Lévothyrox® a été changée pour préserver votre part de marché grâce au dépôt d'un nouveau brevet. ❌ FAUX**

Nous avons déposé un brevet sur la nouvelle formule du Lévothyrox® car c'est le seul moyen, pour toute entreprise, de protéger les résultats de sa recherche et d'éviter des copies à l'identique de ses produits.

Toutefois, ce brevet ne protège que la composition de notre formule et n'empêche en aucun cas les autres laboratoires de développer une formule conforme aux standards de stabilité définis par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Le brevet correspondant ne vise en aucun cas à préserver une quelconque part de marché. Nous rappelons qu'il existe aujourd'hui cinq traitements thérapeutiques en France pour les patients souffrant de troubles thyroïdiens et une AMM vient d'être annoncée sur un sixième. De plus, pour mémoire, l'existence du brevet n'empêche pas la commercialisation, sur le territoire français, de générique du Lévothyrox® (Thyrofix).

**7. La nouvelle formule du Lévothyrox® coûte plus cher aux patients que l'ancienne. ❌ FAUX**

Le coût du mannitol est plus élevé que celui du lactose et, pour autant, Merck n'a pas sollicité d'augmentation de prix auprès des autorités de santé françaises. De plus, nous tenons à rappeler que Merck a investi 32 millions d'euros pour développer cette nouvelle formule conformément à la demande des Autorités de Santé.

<sup>1</sup> McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, et al. Comorbidities, Concomitant Medications, and Diet as Factors Affecting Levothyroxine Therapy: Results of the CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D*. 2016;16(1):53-68. doi:10.1007/s40268-015-0116-6.

<sup>2</sup> [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf)

<sup>3</sup> [http://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/commissions/CAffSoc/Mission-flash\\_crise\\_du\\_Levothyrox\\_20171031.pdf](http://www2.assemblee-nationale.fr/static/15/commissions/CAffSoc/Mission-flash_crise_du_Levothyrox_20171031.pdf)

<sup>4</sup> [http://abonnes.lemonde.fr/idees/article/2017/12/28/il-faudra-avoir-une-expertise-sociologique-de-cette-crise-du-levothyrox\\_5235162\\_3232.html](http://abonnes.lemonde.fr/idees/article/2017/12/28/il-faudra-avoir-une-expertise-sociologique-de-cette-crise-du-levothyrox_5235162_3232.html)

## L'écoute et le respect des patients

### 8. *Les professionnels de santé ont été largement informés du changement de formule du Lévothyrox® ainsi que les associations de patients.*



Dans le cadre réglementaire strict qui leur est imposé, les laboratoires pharmaceutiques ne peuvent pas communiquer directement avec les patients sur un médicament soumis à prescription médicale obligatoire. Nous avons donc informé largement les professionnels de santé mais aussi les associations de patients en amont du lancement de la nouvelle formule en coordination avec l'ANSM. Demain, sans modification du cadre légal et réglementaire, nous serions contraints d'adopter une approche similaire.

### 9. *La souffrance et le ressenti des patients n'ont pas été pris en compte.*



Nous respectons l'émotion des patients et avons toujours eu à cœur d'être à leur écoute.

Nous disposons depuis de nombreuses années d'un numéro vert d'information médicale à destination des patients et des professionnels de santé. Ce dispositif nous permet depuis le lancement d'accompagner les patients, pouvant ressentir des symptômes ou étant seulement inquiets, en répondant à leurs questions et en les orientant vers leur praticien si besoin. Nous avons soit répondu en direct, soit rappelé tous les patients qui nous avaient contactés.

De plus, nous avons également confirmé que, à la demande des Autorités de santé, nous assurerions un approvisionnement de l'ancienne formule dès octobre 2017 puis tout au long de l'année 2018, afin d'accompagner les patients rapportant des symptômes persistants dans leur phase de transition vers les traitements thérapeutiques pérennes aujourd'hui disponibles.

### 10. *Le dialogue avec les patients ou les associations de patients n'a pas été établi.*



Nous ne sommes pas autorisés d'un point de vue réglementaire à communiquer directement avec les patients concernant un médicament soumis à prescription médicale obligatoire.

En revanche, en collaboration avec l'ANSM, nous avons informé les associations de patients (l'Association Française des Malades de la Thyroïde – AFMT – et Vivre Sans Thyroïde – VST) du changement de formule du Lévothyrox®, plusieurs mois à l'avance. Ces associations disposaient en outre de toute l'information nécessaire pour relayer ce changement de formule auprès des patients si elles l'estimaient nécessaire.

### 11. *Le monopole du Lévothyrox® a été organisé par Merck au détriment des patients.*



En mars 2017, lors du lancement de la nouvelle formule du Lévothyrox®, Merck était effectivement dans une situation de monopole subi.

En 2012, nous étions 3 laboratoires à proposer en France des traitements pour les troubles thyroïdiens lorsque les autorités de santé nous ont sommés d'améliorer la stabilité de nos spécialités dans un délai de 18 mois. Merck a décidé de s'y atteler, avec toutes les études nécessaires, pour un coût total de 32 millions d'euros. Les deux autres acteurs ont, quant à eux, décidé de se retirer du marché.

## Les modalités d'information accompagnant le changement de formule

### 12. *Le changement de formule a été dissimulé, sans communication en amont.*



Plusieurs mois avant l'introduction de la nouvelle formule du Lévothyrox®, Merck s'est rapproché de l'ANSM pour assurer l'information des acteurs du système de santé sur la modification de formule, conformément au cadre réglementaire.

Merck a contacté les associations de patients (« Association Française des Malades de la Thyroïde » et « Vivre Sans Thyroïde ») dès octobre 2016 afin de les informer du changement de formulation et des actions de communication prévues. L'ANSM a également échangé avec ces associations avant le mois de mars 2017.

Quant aux professionnels de santé, ils ont été informés dès l'automne 2016, avec une intensification des communications au cours des mois de février et mars 2017 :

- Au total, plus de 300 000 messages ont été délivrés à l'occasion de plusieurs vagues de communication, à plus de 100 000 professionnels de santé (médecins généralistes, endocrinologues, pédiatres, chirurgiens ORL, gynécologues obstétriciens, cardiologues, gériatres, pharmaciens officinaux et hospitaliers);
- L'information a été relayée par e-mails, e-mails alertes (= DP alertes), lettres postales, fax ainsi que par des communications réalisées par Merck.

**13. Les visiteurs médicaux de Merck n'ont pas été missionnés sur l'accompagnement du changement de formule avant la fin 2017.**  **FAUX**

Les visiteurs médicaux ont présenté le passage à la nouvelle formule du médicament aux endocrinologues et aux médecins généralistes qu'ils visitent et ont répondu à leurs questions tout au long de l'année 2017.

Ces délégués médicaux ont pu relayer, dès le lancement de la nouvelle formule, les documents à destination des professionnels de santé informant du changement de formule et suggérant notamment la surveillance de l'équilibre thérapeutique pour les patients à risque durant la période de transition.

**14. Des déséquilibres thyroïdiens liés au changement de formule pouvaient être anticipés.**  **VRAI**

Dans notre communication aux professionnels de santé en amont du lancement de la nouvelle formule, nous avons rappelé que « le Lévothyrox® est un produit à marge thérapeutique étroite » et attiré leur attention sur « les patients à risque pour qui un suivi spécifique et un contrôle de l'équilibre thérapeutique est recommandé ». Nous avons également alerté les professionnels de santé sur la nécessité de veiller à l'accompagnement des populations sensibles (notamment les femmes enceintes, enfants, personnes âgées et les patients pour lesquels l'équilibre thyroïdien avait été particulièrement difficile à atteindre), en conseillant de réaliser « un contrôle de la TSH entre 6 et 8 semaines après la transition sauf chez les femmes enceintes où un dosage toutes les 4 semaines est recommandé »<sup>5</sup>.

**15. Les études de bioéquivalence ont montré que 3% à 5% des patients allaient avoir des effets secondaires.**  **FAUX**

Tout changement de traitement thyroïdien peut induire un risque de déséquilibre thyroïdien, en particulier pour les patients à risque dans cette pathologie, et ce indépendamment de la formule utilisée.

Concernant la spécialité Lévothyrox®, l'étude de bioéquivalence a démontré la bioéquivalence de la nouvelle formule avec l'ancienne sur les paramètres acceptés par l'ANSM. L'objet de cette étude n'était pas d'estimer le nombre de patients potentiellement à risque lors de la transition de l'une à l'autre.

Par ailleurs, à notre connaissance, il n'existe aucune étude réalisée qui puisse conduire à une telle conclusion.

**16. Vous n'avez pas tiré les enseignements du changement de formule réussi en Belgique où la mention « nouvelle formule » apparaissait sur les boîtes de médicaments.**  **FAUX**

Comme l'a souligné la Ministre de la Santé<sup>6</sup>, la situation de la transition opérée par un autre laboratoire en Belgique n'est pas comparable. En effet dans le cas de la Belgique, l'étude de bioéquivalence n'avait pas démontré de bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule, avec un écart de 30% entre les deux formes.

A l'inverse, en France, la bioéquivalence entre l'ancienne et la nouvelle formule du Lévothyrox® a bien été démontrée.

<sup>5</sup> Extraits de la Lettre aux professionnels de santé en date du 27 février 2017 envoyée par Merck sous l'autorité de l'ANSM

<sup>6</sup> cf. Envoyé Spécial diffusé le 5 octobre 2017

## Les symptômes associés à la nouvelle formule

### **17. La nouvelle formule provoque de nouveaux effets indésirables qui étaient inconnus avec l'ancienne formule.** **FAUX**

Les deux rapports de pharmacovigilance rendus publics le 11 octobre 2017 et le 30 janvier 2018<sup>7</sup> ont souligné qu'« aucun effet indésirable d'un type nouveau, qui serait spécifique de la seule nouvelle formule, n'a été retrouvé ».

### **18. Le nombre de signalements de symptômes est plus élevé avec la nouvelle formule qu'avec l'ancienne formule.** **VRAI**

Le changement de mode de signalements des effets indésirables ainsi que le contexte médiatique rendent le comparatif peu probant.

En effet, le système de signalement a évolué depuis l'ancienne formule : les patients disposent aujourd'hui de la possibilité de déclarer eux-mêmes les effets indésirables dans une base de pharmacovigilance là où cette démarche incombait précédemment aux professionnels de santé.

Conformément aux résultats des rapports de pharmacovigilance, les médecins comme les Autorités de santé concluent que les symptômes signalés par les patients sont des symptômes de déséquilibre thyroïdien. En ligne avec celui de 2017, le dernier rapport de pharmacovigilance en date de janvier 2018 indique aussi que ces symptômes ont pu être amplifiés par la couverture médiatique accordée au Lévothyrox<sup>®</sup> constatant par ailleurs « un effet amplificateur du portail de signalement et des réseaux sociaux »<sup>8</sup>.

### **19. Près d'un million de patients ont ressenti des effets secondaires avec la nouvelle formule du Lévothyrox<sup>®</sup> et par conséquent ont changé de traitement.** **FAUX**

L'ANSM et la Direction Générale de la Santé ont indiqué en mars 2018 « qu'environ 500 000 patients se sont tournés vers des alternatives à la nouvelle formule du Lévothyrox<sup>®</sup> ». Depuis octobre 2017, plusieurs traitements alternatifs au Lévothyrox<sup>®</sup> ont été mis à la disposition des patients, rétablissant une situation de concurrence analogue à celle qui pré-existait à l'injonction de resserrement des spécifications adressée par l'ANSM en 2012.

Par ailleurs, Merck rappelle qu'il n'y a pas de correspondance entre le nombre de patients s'étant tourné vers des traitements alternatifs et le nombre de ceux ayant rapporté des symptômes. Le chiffre de 1 million qui a circulé provient de l'interprétation erronée par une association de patients de données publiées sur le site [Ameli.fr](http://Ameli.fr).

### **20. Il y a eu des décès imputables à la nouvelle formule.** **FAUX**

Le second rapport de pharmacovigilance publié par les Autorités de santé le 30 janvier 2018 confirme que les 19 cas de décès, qui ont été rapportés et analysés depuis le début de l'enquête, n'ont « pas de lien établi avec la nouvelle formule de Lévothyrox<sup>®</sup> ».

<sup>7</sup> 2017 : <http://ansm.sante.fr/content/download/111053/1407189/version/1/file/Rapport-Levothyrox-PV-oct-2017.pdf>

2018 : [http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport\\_Levothyrox\\_CT-30-01-2018.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-30-01-2018.pdf)

<sup>8</sup> [http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport\\_Levothyrox\\_CT-30-01-2018.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/115249/1458453/version/2/file/Rapport_Levothyrox_CT-30-01-2018.pdf)

# La qualité et la composition de la nouvelle formule

## 21. La composition de la nouvelle formule est tenue secrète.

**✘ FAUX**

La composition de la nouvelle formule fait partie intégrante du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché (« AMM ») et a été dûment validée par les Autorités de santé. Sa composition a été rendue publique sur le site de l'ANSM<sup>9</sup> et est aujourd'hui consultable par tous.

Comme indiqué sur le site, la substance active de la nouvelle formule est identique à l'ancienne formule. Seuls les excipients ont été modifiés :

- le mannitol remplace le lactose monohydraté,
- l'acide citrique anhydre a également été ajouté.

## 22. Les excipients contenus dans la nouvelle formule sont des excipients à effet notoire et dangereux.

**✘ FAUX**

Les deux excipients (le mannitol et l'acide citrique anhydre) utilisés dans la nouvelle formule en remplacement du lactose monohydraté sont présents dans des produits de consommation courante. C'est ce qu'a tenu à rappeler M. Jean-Pierre Door, le rapporteur de la commission d'enquête parlementaire « flash » sur le sujet du Lévothyrox<sup>®10</sup>.

Ces excipients sont sans effet notoire lorsqu'ils sont présents à faible dose, comme c'est le cas dans les comprimés de la nouvelle formule du Lévothyrox<sup>®</sup>. Le mannitol est utilisé comme excipient dans de nombreux autres médicaments et comme édulcorant des chewing-gums sans sucre et l'acide citrique est, notamment, utilisé dans les confitures industrielles.<sup>11</sup>

## 23. Le Butylhydroxytoluène (BHT) entre dans la composition de la nouvelle formule.

**✘ FAUX**

Il n'y a pas de BHT dans la nouvelle formule.

L'absence de trace de BHT dans la nouvelle formule a d'ailleurs été confirmée par les analyses de l'ANSM datées de février 2018<sup>12</sup>.

Si le BHT fait partie du brevet initialement déposé par Merck, c'est uniquement parce que lors du développement d'une nouvelle spécialité, plusieurs excipients peuvent être envisagés de façon plus large que ceux qui entrent effectivement dans la composition finale et doivent être mentionnés dans le brevet.

C'est le cas du BHT qui n'a, au final, pas été retenu comme excipient de la nouvelle formule.

## 24. Le changement de formule n'apporte aucun bénéfice additionnel car la Haute Autorité de Santé a émis un avis « d'absence d'amélioration » sur la nouvelle formule.

**✘ FAUX**

Le changement de formule du Lévothyrox<sup>®</sup> vise à améliorer la stabilité du produit dans le temps, conformément à la demande de l'ANSM.

La Haute Autorité de Santé (HAS) évalue pour tout médicament le SMR « Service Médical Rendu » et l'ASMR « l'Amélioration du Service Médical Rendu » par rapport à l'offre thérapeutique existante, ce qu'elle a fait pour la nouvelle formule, comme elle aurait évalué un nouveau médicament.

La HAS a ainsi évalué le « Service Médical Rendu » (SMR) aux patients par la nouvelle formule du Lévothyrox<sup>®</sup> comme « important dans les indications de l'AMM » justifiant son remboursement aux patients.

La HAS a également évalué « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR) pour conclure à une « absence d'amélioration ». Le niveau d'ASMR confirme, comme attendu et selon les procédures de l'ANSM, qu'il n'y a pas d'amélioration par rapport à l'offre existante, la nouvelle formule étant bioéquivalente<sup>13</sup> à la première.

L'avis complet de la HAS<sup>14</sup> est donc que cette nouvelle formule apporte un bénéfice suffisant au patient (cf réponse N°3), reconnu comme efficace parmi d'autres traitements, conforme aux standards et éligible à une prise en charge par l'Assurance maladie.

<sup>9</sup> Voir CP : Diversification de l'offre thérapeutique pour les patients atteints de troubles de la thyroïde - Information professionnels de santé

<sup>10</sup> <http://www2.assemblee-nationale.fr/15/commissions-permanentes/commission-des-affaires-sociales/secretariat/a-la-une/mis-sion-flash-sur-le-levothyrox-communication>

<sup>11</sup> Tribune du Monde 29 décembre 2017 rédigée par 5 médecins et endocrinologues

<sup>12</sup> Communiqué de presse de l'ANSM sur les conclusions de l'étude de recherche de BHT publié le 23 février 2018

<sup>13</sup> <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-medicaments-efficaces-et-surs>

<sup>14</sup> [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)



# La production et la disponibilité du Lévothyrox® (ancienne et nouvelle formules)

## 25. Le médicament Lévothyrox® n'est pas produit en Europe.

**✘ FAUX**

La spécialité Lévothyrox® de Merck distribuée en France, qu'il s'agisse de l'ancienne ou de la nouvelle formule, est fabriquée en Allemagne, dans l'usine Merck de Darmstadt, à partir de substance active et d'excipients d'origine européenne.

## 26. Une part de la production vient de Chine.

**✘ FAUX**

Merck n'a pas de production en Chine pour le Lévothyrox®. Au contraire, 100% du Lévothyrox® vendu en Chine est produit aujourd'hui en Allemagne.

L'usine Merck, en cours de construction à Nantong, ne fabrique à ce jour ni l'ancienne, ni la nouvelle formule, et n'a pas vocation à fabriquer pour l'Europe dans le futur.

De plus, Merck n'a pas d'AMM pour la nouvelle formule du Lévothyrox® sur le marché chinois, ce qui signifie qu'en Chine seule l'ancienne formule est commercialisée et délivrée aux patients.

## 27. Les usines de Bourgoin-Jallieu (Patheon) et de Semoy produisent l'ancienne formule qui aurait pu être distribuée en France aux patients.

**✘ FAUX**

En septembre 2017, lorsque la Ministre de la Santé a demandé de mettre à disposition des patients français l'ancienne formule sous 15 jours, Merck n'avait plus d'AMM pour l'ancienne formule en France. Nous avons donc cherché à importer le produit fini correspondant exactement aux critères de l'AMM de l'ancienne formule commercialisée en France, soit celui fabriqué sur le site de production Merck en Allemagne. Nous avons demandé une licence d'importation pour mettre à disposition le médicament allemand (Euthyrox®) qui était à la fois disponible en quantité suffisante et strictement identique à l'ancienne formule du Lévothyrox® commercialisé en France.

Par ailleurs, nous rappelons que la société Patheon fabrique actuellement pour le marché italien de l'Eutirox® (avec un « i ») et que cette spécialité n'a, non seulement, jamais eu d'AMM en France mais, au surplus, n'est pas strictement identique à l'ancienne formule du Lévothyrox® commercialisé en France à la différence de l'Euthyrox®, importé d'Allemagne.

Concernant l'usine Merck de Semoy, elle ne produit ni l'ancienne, ni la nouvelle formule du Lévothyrox®. Le site n'est d'ailleurs pas équipé techniquement pour fabriquer cette spécialité.

## 28. Il existe des régions en France où les patients n'ont pas accès à l'Euthyrox®.

**✘ FAUX**

Depuis la réintroduction en France de l'ancienne formule (sous le nom d'Euthyrox®), à la demande des Autorités de santé, nous avons veillé à ce qu'il y ait toujours des boîtes dans le circuit de distribution pharmaceutique sur l'ensemble du territoire, soit chez les grossistes, soit chez les pharmaciens.

A la demande de la Ministre de la Santé, nous avons importé l'ancienne formule d'Allemagne en quantité suffisante par deux vagues (octobre et décembre 2017) puis via un réapprovisionnement régulier prévu sur l'ensemble de l'année 2018.

Cela a été entériné par les jugements des Tribunaux de Grande Instance de Saint-Gaudens et de Toulouse, ainsi que les tribunaux administratifs et le Conseil d'Etat, qui ont confirmé que nous avons réimporté suffisamment de boîtes pour aider les patients qui en avaient besoin, dans leur phase de transition vers les autres traitements thérapeutiques pérennes aujourd'hui disponibles.

***Les équipes de Merck restent disponibles pour répondre à toutes les questions qui pourraient subsister.***

## CONTACT PRESSE

### **Constance de Quinsonas**

Directrice de la communication

+33 (0)4 37 53 20 77

+33 (0)6 40 87 79 54

[constance.de-quinsonas@merckgroup.com](mailto:constance.de-quinsonas@merckgroup.com)

**MERCK**