



15ème législature

| | | |
|--|--|--|
| Question N° : 6639 | De Mme Marietta Karamanli (Nouvelle Gauche - Sarthe) | Question écrite |
| Ministère interrogé > Solidarités et santé | | Ministère attributaire > Solidarités et santé |
| Rubrique > pharmacie et médicaments | Tête d'analyse > Santé - changement formule Lévothyrox - mars 2018 | Analyse > Santé - changement formule Lévothyrox - mars 2018. |
| Question publiée au JO le : 20/03/2018 Réponse publiée au JO le : 24/04/2018 page : 3591 | | |

Texte de la question

Mme Marietta Karamanli attire l'attention de Mme la ministre des solidarités et de la santé sur le changement de formule de l'excipient du médicament dit « Lévothyrox » et de ses effets secondaires qui ont poussé un demi-million de malades de la thyroïde à changer de médicament. En l'état, les patients qui ayant souffert de divers maux et ont pu connaître des craintes et peurs d'effets plus graves ont eu peu ou pas d'informations complémentaires. Dans une précédente question écrite publiée le 3 octobre 2017 à laquelle la ministre a répondu par une réponse publiée le 10 octobre suivant, plusieurs interrogations étaient formulées auxquelles la ministre n'a pas répondu. Elle les réitère ici : y-a-t-il plus de patients en France atteints par les pathologies nécessitant la prise à vie de ce médicament que dans les autres États européens ? Les actes et les traitements sont-ils différents d'un État à l'autre ? Quelle coordination existe entre agences nationales chargées de la sécurité du médicament pour faire évoluer la formule d'un médicament *a priori* nécessaire à tous les patients de tous les États ? Quelles mesures de régulation et d'harmonisation sont envisagées pour faire bénéficier tous les patients de tous les progrès diagnostiques et thérapeutiques en faveur d'une prise en charge optimale et harmonisée en France et au sein de l'Union européenne ? Elle ajoute pourquoi le médicament ayant posé problème ici est aussi le plus prescrit et commercialisé. Elle souhaiterait avoir une réponse sur ces différents points.

Texte de la réponse

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'un médicament peut être délivrée selon quatre procédures différentes, qui se distinguent entre les procédures européennes et la procédure nationale. Les trois procédures européennes sont : la procédure centralisée, qui concerne certaines catégories de médicaments et qui permet à la Commission européenne de délivrer une AMM unique, valable dans tous les Etats membres de l'Union ; la procédure de reconnaissance mutuelle, qui permet d'obtenir des AMM identiques dans plusieurs Etats membres à partir d'une première AMM délivrée par un Etat membre ; la procédure décentralisée, qui permet d'obtenir des AMM simultanément dans plusieurs Etats membres choisis, lorsque le médicament n'est encore autorisé nulle part dans l'Union. La procédure nationale quant à elle ne peut plus concerner que les spécialités d'intérêt local ou dont la commercialisation n'est prévue dans un premier temps que dans un seul Etat. En l'espèce, s'agissant des spécialités LEVOTHYROX, elles bénéficient d'AMM en France, octroyées selon la procédure d'autorisation nationale entre 1980 et 1999, donc lorsque les procédures européennes ne présentaient pas les mêmes caractéristiques qu'aujourd'hui. Le changement de composition, autorisé par l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) en 2016 l'a donc également été au terme d'une procédure purement nationale. Néanmoins, une procédure est en cours au niveau européen, visant à autoriser le même changement de composition

que celui qui a été autorisé en France, dans les autres Etats membres où un produit identique à l'ancienne formulation de LEVOTHYROX est encore disponible sous d'autres noms. En effet, quelle que soit la procédure selon laquelle l'AMM a été délivrée à un moment donné, la législation pharmaceutique européenne permet à un industriel, pour certaines modifications portant sur des AMM en vigueur dans plusieurs Etats membres, de suivre une procédure d'évaluation commune, menée sous l'égide d'un Etat de référence. Au terme de cette procédure, les différentes autorités nationales concernées approuvent l'avis rendu par l'Etat de référence quant à la modification envisagée et amendent en conséquence, lorsque l'avis est favorable, leurs AMM nationales. Aussi, si la procédure en cours aboutit, ne devrait-il plus y avoir d'ici fin 2018, dans l'ensemble de l'Union, des spécialités à base de lévothyroxine « ancienne formule », ayant MERCK SANTE pour titulaire d'AMM. Par ailleurs, hors Union européenne, la « nouvelle formule » a également été autorisée par la Suisse il y a quelques mois. Enfin, s'agissant de la situation particulière qui prévalait en France jusqu'à récemment, en ce qui concerne l'offre de spécialités à base de lévothyroxine, les précisions suivantes peuvent être apportées : La lévothyroxine sodique est une hormone thyroïdienne de synthèse dite « à marge thérapeutique étroite », ce qui signifie que toute variation ou modification de la concentration de substance active dans l'organisme, même faible, peut 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. En 2010, du fait des notifications de cas de perturbation de l'équilibre thyroïdien des patients lors de la substitution d'une spécialité à base de lévothyroxine par une autre, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte. Elle a conclu en 2012 que des différences de spécifications de teneur entre d'une part, les spécialités génériques commercialisées par RATIOPHARM et BIOGARAN et d'autre part, les spécialités de référence LEVOTHYROX commercialisées par MERCK SANTE, pourraient expliquer la survenue de cas de déséquilibres thyroïdiens ; ce raisonnement était également applicable aux éventuelles variations de teneur en substance active pour une seule et même spécialité. A la suite de cette enquête, l'ANSM a donc demandé aux trois titulaires précités de resserrer leurs spécifications, afin de pallier aux risques d'effets indésirables et de garantir une stabilité plus importante de la teneur en substance active tout le long de la durée de conservation du produit et d'un lot de fabrication à un autre. En conséquence, MERCK SANTE a déposé une demande de modification du dossier d'AMM de ses spécialités. En revanche, RATIOPHARM a demandé l'abrogation de ses AMM et BIOGARAN a arrêté, à partir d'octobre 2016, de commercialiser ses spécialités.