ANNEXE 1 25 Septembre 2017

Nos conclusions après lecture du dossier bioéquivalence mis en ligne par l'ANSM :

- Une étude exclusivement menée sur volontaires sains avec une thyroïde fonctionnelle ne permet pas une analyse pharmacodynamique, ni de détecter une éventuelle hypothyroïdie résultant de l'utilisation de la nouvelle formule. Par ailleurs, les effets secondaires sont tous attribués au surdosage résultant d'un bolus de 600 µg sur volontaires sains et par conséquent en hyperthyroïdie artificiellement induite.

- En outre, si les écarts des effets entre Levothyrox® NF et AF sont acceptables statistiquement, ils représentent potentiellement un nombre important d'individus concernés par des effets secondaires lors d'un passage en situation réelle. Dans un marché pharmaceutique sans monopole, ces patients ont accès à des alternatives. En France il était parfaitement prévisible que ces cas restent sans réponse thérapeutique puisque sans accès à des alternatives de traitement.

- Par conséquent, nous pensons que Merck a réalisé les études de bioéquivalence avec une économie de moyens inacceptable pour un marché dans lequel la firme est en situation de monopole. Ces études ont été faites sans tenir compte du passage à l'échelle de la nouvelle formule au niveau national et sans tenir compte de l'impact de santé publique d'un tel changement.

- Nous pensons que l'ANSM n'aurait jamais dû accepter le changement de formule à l'échelle nationale sans demander au préalable une étude de switch avec une composante pharmacodynamique.

- Par ailleurs il aurait été impératif de commanditer une étude d'impact du changement de formule, notamment un impact économique lié aux coûts engendrés pour la sécurité sociale ainsi que les patients. Une telle étude aurait également dû prendre en compte le coût d'opportunité des arrêts maladie pour les patients concernés ainsi que les employeurs.

- Nous ne pensons pas qu'il soit possible de conclure qu'un "profil de concentration proche" (mesures biodisponibilité 72h) engendre des "effets proches", avec un médicament à mage thérapeutique étroite comme le Levothyrox® : des variations de concentration, même mineures, peuvent engendrer des effets antagonistes (hypothyroïdie ou hyperthyroïdie). Dans ces conditions, la bioéquivalence n'est pas démontrée.

- L'ANSM a approuvé une durée de conservation de deux ans pour Levothyrox® nouvelle formule sur la base de données qui n'ont pas été communiquées. Nous nous interrogeons dans ces conditions sur la possibilité et la pertinence d'une extension de la durée de conservation à trois ans en respectant les limites de la teneur en principe actif (95%-105%).

- L'innocuité à long terme du mannitol (ou de la synergie mannitol et acide citrique) ne semble pas avoir été démontrée pour

  1) l'homme
  2) à partir d'une prise prolongée quotidienne, même inférieure aux seuils établis.

  Les documents fournis par l'ANSM ne sont pas, à ce titre, suffisants.