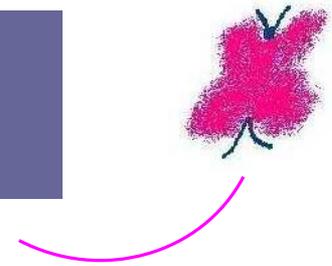


VIVRE SANS THYROÏDE

Forum de discussion - Association loi 1901

www.forum-thyroïde.net



16 octobre 2017

La crise du Lévothyrox® en France : une obsolescence programmée ?

Synthèse : Le brevet d'un médicament est valable vingt ans. Lorsqu'il expire, la formule peut être copiée par une autre firme : c'est la production d'un générique. Pour éviter la concurrence d'un générique, certaines firmes modifient un aspect du produit original, de manière simple mais innovante et déposent un nouveau brevet pour le même médicament. Cette stratégie de marché, appelée *evergreening*, fonctionne le mieux lorsque la firme est en situation de monopole. Le brevet de la nouvelle formulation du Lévothyrox mise au point par Merck a été déposé en 2014, le médicament est disponible depuis mars 2017. L'ancienne formule dont le brevet expire en 2019 est déclarée moins stable et retirée progressivement du marché. Les patients s'interrogent : la « crise du Lévothyrox » serait-elle une opération d'*evergreening* favorisée par le monopole de Merck sur le marché français ? Si c'est le cas, et si le retrait de l'ancienne formule est une simple logique de marché, rien n'empêche alors son maintien sur le marché en tant que spécialité pharmaceutique à part entière. Par ailleurs il est impératif de procéder à une véritable ouverture du marché aux alternatives de traitement des maladies de la thyroïde.

L'arrêt du Lévothyrox, ancienne formule

Fin mars 2017, la nouvelle formulation du Lévothyrox fabriquée par Merck arrive dans les officines françaises. L'ancienne formule est retirée du marché à mesure que les stocks français sont épuisés. Elle aurait en effet été déclarée moins stable et responsable de dysfonctionnements thyroïdiens. Elle est remplacée par une nouvelle formulation, présentée comme étant de meilleure qualité¹ : amélioration de la teneur en principe actif tout au long de la durée de conservation et suppression du lactose, inscrit sur la liste des excipients à effet notoire². Aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible puisque les deux génériques produits par Ratiopharm/Teva et Biogaran ont cessé d'être commercialisés en 2012 et en 2016. La L-Thyroxine de Serb est réservée quant à elle prioritairement aux enfants ou aux personnes

¹ <http://ansm.sante.fr/content/download/102363/1298187/version/1/file/DHPC-levothyrox-170302.pdf>

² http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

présentant un trouble de la déglutition³. En l'absence des données de pharmacovigilance de l'ancienne formule, maintes fois demandées par les associations mais non communiquées à ce jour⁴, les patients s'interrogent. **Pour quelle(s) raison(s) a-t-on retiré du marché une formule qui convenait à la très grande majorité d'entre eux ? Pourquoi ce retrait leur a-t-il été imposé alors qu'aucune alternative thérapeutique n'était disponible sur le marché (ou même envisagée par les autorités sanitaires françaises) et que Merck y est en situation de monopole ?**

Aux yeux des patients et de leur vécu (effets secondaires multiples et notables **liés ou non à un déséquilibre de leur dosage**), la « crise du Lévothyrox » pose un grand nombre de questions : Merck et les autorités sanitaires n'y ont pour l'instant apporté aucune réponse satisfaisante. Les améliorations de stabilité avancées par la firme pharmaceutique et les autorités françaises suffisent-elles à justifier pleinement le retrait de l'ancienne formule au profit exclusif de la nouvelle formulation ? Peut-on accepter cette seule justification et la considérer comme légitime alors que beaucoup de patients expriment leurs souffrances avec une telle cohérence dans la description des symptômes et de leur caractère invalidant ?

En tant que consommateurs, ces patients ont tous déjà aussi fait la même expérience, celle de l'achat d'un produit innovant, rapidement devenu obsolète avec l'arrivée programmée sur le marché d'une nouvelle génération, plus performante. Qu'il s'agisse du dernier I-phone⁵ ou d'ordinateurs, leurs caractéristiques ne cessent d'être améliorées afin de s'adapter aux besoins individuels. Mais qui, au détour d'une conversation, n'a pas aussi évoqué ce grille-pain ou cette machine à laver tombés en panne quelques mois ou quelques années seulement après achat alors que des modèles plus anciens sont réputés inusables ? L'obsolescence programmée serait-elle aussi en vigueur dans les firmes pharmaceutiques ou ces dernières se montreraient-elles plus vertueuses que les géants de la technologie ? Les médicaments échappent-ils à cette logique de l'obsolescence programmée ?

Dans quelle mesure et dans quelles limites peut-on parler de l'obsolescence programmée du Lévothyrox ? L'obsolescence fait sans doute écho pour la majorité des patients à la *date de péremption* des médicaments. Or l'opération dite d'*obsolescence programmée*, qui diffère de la simple obsolescence de péremption, semble bel et bien présente dans l'une des plus grosses industries de la planète sous la forme de l'*evergreening*, autrement appelé : « *life cycle management* »^{6, 7, 8}. En quoi consiste-t-elle précisément ?

« Evergreening » : de quoi s'agit-il ?

Lorsque le brevet d'un médicament, valable 20 ans, expire, le médicament peut être copié par une autre firme avec la production d'un *générique*. Le médicament initialement sous brevet deviendra par conséquent moins rentable pour celui qui possède ce brevet et l'a mis

³ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-Thyroxine-Serb-en-solution-buvable-delivrance-reservee-aux-patients-pour-lesquels-il-n-y-a-pas-d-alternative-a-la-solution-buvable-Point-d-Information>

⁴ Ces données ne sont pas disponibles, en dépit des demandes réitérées de plusieurs associations de malades et de patients dont l'association *Vivre sans Thyroïde*.

⁵ <http://leplus.nouvelobs.com/contribution/1506998-3-ans-de-duree-de-vie-pour-un-iphone-apple-doit-en-finir-avec-l-obsolescence-programmee.html>

⁶ <http://drugtopics.modernmedicine.com/drug-topics/content/big-pharma-uses-effective-strategies-battle-generic-competitors>

⁷ <https://www.statnews.com/2017/06/16/generic-drugs-biosimilars-pharma/>

⁸ <https://hbr.org/2017/04/how-pharma-companies-game-the-system-to-keep-drugs-expensive>

sur le marché. Or, les fabricants de génériques copient une formule existante. Ils n'ont pas à rentabiliser leurs investissements en recherche et développement et peuvent ainsi proposer un médicament moins cher, ce qui contraindra bien souvent la firme produisant l'original à s'aligner en termes de prix. Non seulement elle perdra des parts de marché mais elle devra très vraisemblablement aussi baisser son prix.

Pour contrer cette perte, l'*evergreening* consiste à modifier un aspect du produit original, par exemple la formulation. La modification doit être assez simple pour ne pas exiger un investissement conséquent en recherche et développement (notamment les essais de phase III⁹) mais suffisamment innovante pour permettre de déposer un brevet et ce juste à temps pour remplacer celui qui expire.

Cependant, le dépôt de brevet à lui seul ne peut pas permettre de réaliser une opération d'*evergreening* réussie : en effet, l'ancien médicament perdra toujours son brevet, deviendra « copiable » et le marché s'ouvrira pour une firme générique. **Un *evergreening* réussi exige donc que l'ancienne formule soit aussi déclassée et déclarée obsolète afin que l'ensemble du marché puisse être « envahi » par la nouvelle formule.** Il est impératif que l'ancienne formule soit tombée en désuétude à l'arrivée de sa copie, c'est-à-dire que les médecins ne la prescrivent plus et que les patients ne la demandent plus. Techniquement, elle peut être copiée mais commercialement, elle ne sera sans doute guère viable. Pour cette raison, un *evergreening* réussi a généralement lieu sur un marché où la firme qui procède à l'opération est **dominante**, avec un volume important de ventes et une part de marché conséquente. Bien sûr, **l'idéal est d'avoir un monopole.**

Il est important de noter que l'*evergreening* est une pratique tout à fait légale, même si les différents enjeux qu'elle soulève peuvent susciter des interrogations.

Le Lévothyrox nouvelle formule (NF) : un cas d'*evergreening* ?

Tout d'abord, le Lévothyrox présente une caractéristique particulière : son principe actif est une hormone de substitution, la copie d'une hormone endogène sécrétée naturellement par le corps, la thyroxine. Brevetée en 1926¹⁰, la thyroxine de synthèse est ensuite tombée dans le domaine public. Le brevet du Lévothyrox concerne donc la formulation (excipients et méthode de fabrication) et non pas le principe actif. **Son brevet a été déposé en 1999^{11,12}** par la firme Merck et tombera à son tour dans le domaine public en 2019. Le principe actif étant connu et déjà reproduit, la copie du Lévothyrox ancienne formule, sitôt dans le domaine public, est une opération relativement aisée pour une firme générique. **Merck aurait-il anticipé cette perte à l'horizon 2019 pour chercher ensuite stratégiquement à s'en préserver?**

⁹ La phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence : https://fr.wikipedia.org/wiki/Essai_clinique#Phase_III

¹⁰ https://de.wikipedia.org/wiki/Georg_Friedrich_Henning

¹¹ <http://bases->

[brevets.inpi.fr/fr/document/WO9959551.html?s=1507032118046&p=5&cHash=34ce7092b43a3e671c43688508459bed](http://bases-brevets.inpi.fr/fr/document/WO9959551.html?s=1507032118046&p=5&cHash=34ce7092b43a3e671c43688508459bed)

¹² Il faut noter que la France a signé les accords de l'OMC sur la protection de la propriété intellectuelle en 1995, comme bon nombre de pays Européens. Suite à ces accords, l'année 1999 a été celle qui a connu le plus grand nombre de dépôts de brevets pour les médicaments.

En France, Merck est en situation de quasi-monopole depuis que les génériques produits par Teva et Biogaran ont quitté le marché en 2012 et 2016. La seule autre spécialité disponible est la L-Thyroxine Serb en gouttes, réservée à des usages spécifiques et minoritaires.

Les patients s'interrogent. Le brevet du Lévothyrox ancienne formule arrive bientôt à expiration. Ce brevet porte sur la formulation, et non pas sur le principe actif (dans le domaine public), alors que Merck est en situation de quasi-monopole. Les conditions ne sont-elles pas réunies pour une opération d'*evergreening* ? Merck a en effet développé une nouvelle formulation, à base de mannitol et d'acide citrique et en a déposé le brevet en 2014¹³. Resterait donc à produire le médicament à échelle industrielle mais surtout à remplacer complètement l'ancienne formule par la nouvelle formule, *avant* l'expiration du brevet de l'ancienne formule en 2019. À cette date, aucune firme de génériques n'aurait d'intérêt commercial à copier l'ancienne formule, celle-ci ayant été préalablement marquée du sceau de l'obsolescence par les pouvoirs publics, les prescripteurs et les patients.

Or, la commercialisation du Lévothyrox nouvelle formule en France fin mars 2017 s'est doublée de l'arrêt progressif de l'ancienne formule. Son extension sur l'ensemble du marché européen en 2018 est prévue par la firme pharmaceutique.

Cette opération a-t-elle été anticipée ?

L'« obsolescence programmée » du Lévothyrox en France semble reposer sur **deux piliers : le monopole et la bioéquivalence**.

Le monopole. Comme nous l'avons vu plus haut, le monopole est une condition de succès de l'*evergreening*. Il permet de « nettoyer » le marché de l'ancienne formule et d'imposer la nouvelle formule. Sans report de prescription possible vers d'autres spécialités durant la phase de transition, les quelques trois millions de patients ainsi que les médecins prescripteurs se seront durablement tournés vers la nouvelle formule en 2019. Cela ne laissera qu'une faible marge d'acceptation et des conditions commerciales peu avantageuses pour les firmes génériques. Ce n'est peut-être pas un hasard si Merck a d'abord choisi de lancer la nouvelle formule sur le marché français, et non dans un autre pays.

Par ailleurs, le Lévothyrox coûte en France autour de 0.06€ pour un comprimé de 100µg¹⁴ contre 0.28€ par exemple en Allemagne¹⁵. Dans cette situation, il est probable que les concurrents de Merck ne seront pas intéressés par le marché français s'ils doivent s'aligner sur le prix du Lévothyrox de Merck : le prix très bas tient donc à distance d'éventuels concurrents et contribue à maintenir le monopole.

À deux reprises, il aurait pourtant été possible de faire cesser le monopole de Merck et les patients se posent légitimement une question : pourquoi cela n'a-t-il pas été le cas ?

¹³ <http://bases-brevets.inpi.fr/fr/document/WO2014029464/publications.html?p=5&s=1507032118046&cHash=333e8c5e44693537bcf31aee8a5a1d45>

¹⁴ <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-blevot01-LEVOTHYROX.html>

¹⁵ <https://www.test.de/medikamente/register/EUTHYROX-100-Mikrogramm-Tabletten-02050640/>

- En 2012, après avoir enregistré des signalements de pharmacovigilance liés à l'instabilité de l'ancienne formule, l'ANSM demande à Merck de modifier son médicament pour le stabiliser. A-t-elle à ce moment invité ou encouragé d'autres firmes à venir sur le marché français ? Et si non, pourquoi ?

- En 2013, la France connaît des difficultés d'approvisionnement et demande à Merck de débloquer des stocks d'urgence¹⁶. L'ANSM a-t-elle envisagé une importation d'urgence d'autres marques ou génériques et a-t-elle essayé par la suite d'ouvrir le marché à des alternatives pérennes ? Si non, pourquoi ?

La bioéquivalence. Une récente tribune publiée dans *Le Monde*¹⁷ rappelle que, depuis 2010, l'ANSM met en garde contre la substitution des produits à base de lévothyroxine sodique^{18,19} en raison de la marge thérapeutique étroite de ce produit. L'ANSM considère comme non substituables des produits dont la formulation diffère car la marge thérapeutique étroite de la lévothyroxine potentialise les déséquilibres thyroïdiens lorsque les patients passent d'une formule à une autre. La mention « non substituable » pourrait avoir limité les génériques Biogaran ou Teva à une part de marché négligeable (1% à 2%) avant leur retrait total. Malgré cela, l'ANSM déclare la nouvelle formulation du Lévothyrox produite par Merck, et dont la composition a été brevetée, bioéquivalente à l'ancienne : « aucun changement du profil de tolérance n'est attendu »²⁰. L'ANSM accepte sa mise sur le marché en se contentant des études menées sur des volontaires sains, sans demander d'études de *switch*, d'études d'impact de santé publique ou d'études pharmaco-économiques²¹. En déclarant la nouvelle formule bioéquivalente voire équivalente (c'est « une gamme identique »²² qui est annoncée), l'ANSM n'applique pas le principe de précaution avancé dans ses propres recommandations^{23,24} : une décision peu prudente qui contribue encore au monopole de Merck.

Peut-on évoquer l'échec d'une opération ?

En dépit de la configuration idéale pour un *evergreening* réussi, les faits montrent aussi les limites de cette stratégie de marché. Le nombre élevé et à ce jour inexplicable des effets indésirables ressentis par les patients, leur colère mais aussi le relai et les actions des associations remettent en question la situation de monopole de Merck et ses objectifs commerciaux.

Le 27 septembre 2017, l'ANSM a annoncé un retour temporaire de l'ancienne formule en France²⁵. En octobre, c'est un nouveau médicament qui sera disponible, le L-Thyroxin Henning, grâce au déploiement dans un premier temps d'une procédure d'urgence. Ce dernier sera

¹⁶ <http://www.bfmtv.com/societe/penurie-levothyrox-mesures-assurer-continuite-traitements-507594.html>

¹⁷ http://www.lemonde.fr/sciences/article/2017/10/10/la-defaillance-des-tests-de-bioequivalence-une-des-causes-de-la-crise-du-levothyrox_5198658_1650684.html

¹⁸ [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5)

¹⁹ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf

²⁰ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3351748523a128602fc77660e50c7ec1.pdf

²¹ [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/\(offset\)/5](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-generiques/Le-repertoire-des-generiques/(offset)/5)

²² http://ansm.sante.fr/content/download/102369/1298269/version/6/file/QR-levothyrox-2017_V3_Aout-2017.pdf

²³ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4e4d2a70e5ddd150fe87360d6b13dd.pdf

²⁴ http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf

²⁵ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Les-patients-disposeront-de-nouveaux-medicaments-a-base-de-levothyroxine-en-pharmacie-a-partir-d-octobre-2017-Communiquer>

disponible au même prix que le Lévothyrox. Par ailleurs, la production des gouttes de L-Thyroxine Serb a été augmentée afin d'offrir une alternative thérapeutique à davantage de patients, permettant au moins le report d'un petit nombre de prescriptions. Mais cette ouverture de marché est timide. Elle n'offre pas aujourd'hui aux patients français des solutions sérieuses et solides : ils réclament un retour pérenne de l'ancienne formule et l'accès à des innovations qui existent ailleurs mais peinent à s'imposer en France.

Et surtout, la confiance des patients envers la firme, les autorités et leur médicament, est ébranlée. Si un producteur générique proposait une copie de l'ancienne formule en 2019, il aurait sans doute des chances de s'assurer un marché non seulement en France mais aussi dans le reste de l'Europe. L'« obsolescence programmée » du Lévothyrox est, à ce titre, un échec pour Merck.

En conclusion

L'expérience vécue par les patients lors de leur passage au nouveau Lévothyrox soulève un certain nombre d'interrogations. L'*evergreening* en fait partie. Mais elle ne permet en aucun cas de comprendre la clinique, symptômes et effets secondaires ressentis, d'une crise avant tout protéiforme.

Elle esquisse cependant quelques uns des enjeux liés à la disparition programmée de l'ancienne formule : une obsolescence peut-être destinée à maintenir le monopole de Merck en France et les revenus de la firme partout où elle est présente.

Or, on ne peut considérer cette logique de marché pour acquise et il convient de lui opposer **une logique de santé publique et de services de santé centrés sur le patient**. En-dehors des intérêts commerciaux de Merck, il n'y avait **aucune raison valable** pour que l'ancienne formule disparaisse **totalemment** du marché français pour les très nombreux patients qui n'avaient rencontré aucun effet indésirable avec cette substitution. Par conséquent, il semble qu'il n'y ait pas plus de raison valable pour qu'elle ne puisse pas revenir de façon pérenne.

Il serait également **difficile de justifier que des négociations sur la mise sur le marché d'alternatives innovantes ne soient pas envisagées**. Il faudra certes que la Sécurité Sociale accepte que la facture puisse augmenter. Les patients français exigent maintenant ce dont ils ont été privés pendant des années : une véritable diversification de l'offre qui permette une diminution notable des effets secondaires des traitements, une maîtrise des comorbidités liées aux pathologies thyroïdiennes mal contrôlées et une **amélioration de leur qualité de vie**.

L'équipe Vivre sans Thyroïde