

**TRIBUNAL ADMINISTRATIF
DE PARIS**

N°1813714/6-1

Mme Patricia D..., épouse B... et autres

M. Vincent Thulard Rapporteur

Mme Maryse Pestka Rapporteur public

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

AU NOM DU PEUPLE FRANÇAIS

Le tribunal administratif de Paris (6^{ème} Section - 1^{ère} Chambre)

Audience du 25 octobre 2019
Lecture du 15 novembre 2019

61-01-01

61-04-01

C

Vu la procédure suivante :

Par une requête et des mémoires, enregistrés les 26 juillet 2018, 2 août 2018, 7 février 2019 et 24 mai 2019, Mme Patricia D épouse B. et Mme L., représentés par Me Leguevaques, demandent au tribunal :

1°) d'annuler les décisions implicites par lesquelles la ministre des solidarités et de la santé a rejeté leurs demandes en date des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018 tendant, premièrement, à ce qu'elle demande à l'Agence nationale de santé publique (ANSP), en application de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique, 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 Pathéon France dans son usine de Bourgoin-Jallieu (Isère), pour tous les malades justifiant d'une prescription *ad hoc* de leur médecin traitant, deuxièmement, à ce qu'elle demande au ministre chargé de la propriété intellectuelle de soumettre par arrêté au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox », en application des dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle et troisièmement, à ce qu'elle prenne des mesures d'urgence sur le fondement des dispositions de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique ;

2°) d'annuler les décisions implicites par lesquelles le ministre de l'économie et des finances a rejeté leurs demandes en date des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018 tendant à ce qu'il soumette par arrêté au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox », en application des dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle ;

3°) à titre principal :

- d'enjoindre à la ministre des solidarités et de la santé de réquisitionner immédiatement les stocks d' « Eutirox » produit par le façonneur Pathéon France dans son usine de Bourgoin-Jallieu et d'en assurer, par l'intermédiaire de l'ANSP, une distribution équitable sur tout le territoire national, y compris les territoires d'outre-mer, dans un délai de quinze jours à compter du jugement à intervenir ;

- d'enjoindre au ministre de l'économie et des finances de délivrer sans délai une licence d'office à la société Pathéon France ou à l'ANSP, à charge alors pour cette dernière de trouver un professionnel susceptible de porter cette activité industrielle dans un délai de quinze jours à compter du jugement à intervenir ;

- d'enjoindre à la ministre des solidarités et de la santé de réquisitionner tout ou partie de la production future de « Levothyrox » « ancienne formule » en provenance de l'usine Pathéon France de Bourgoin-Jallieu, à charge pour l'ANSP d'opérer une distribution optimale sur tout le territoire national, y compris les territoires d'outre-mer, dans un délai de quinze jours à compter du jugement à intervenir ;

- d'enjoindre à la ministre des solidarités et de la santé qu'elle sollicite et obtienne de l'ANSM une autorisation temporaire d'utilisation ou une autorisation de mise sur le marché de l' « Eutirox », dans un délai de quinze jours à compter du jugement à intervenir ;

4°) à titre subsidiaire :

- d'enjoindre au ministre de l'économie et des finances de saisir et réunir la commission prévue par l'article R. 613-10 du code de la propriété intellectuelle dans un délai de 48 heures à compter du jugement à intervenir, de lui demander un avis motivé sur l'application du régime de la licence d'office prévu à l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle à la société Merck Santé pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox » et de prendre le cas échéant sans délai l'arrêté de licence d'office ;

- d'enjoindre à la ministre des solidarités et de la santé de saisir et réunir l'ANSP en application de l'article L. 1413-5 du code de la santé publique dans un délai de 48 heures à compter du jugement à intervenir, de saisir et réunir le Haut conseil de la santé publique (HCSP) en application de l'article L. 3131-2 du code de la santé publique dans le même délai, de prendre sans délai toutes les mesures utiles, notamment en réquisitionnant les stocks existants d' « Eutirox » en France et en en assurant une distribution équitable sur le territoire national, y compris les territoires d'outre-mer, de prendre dès réception des avis de l'ANSP et du HCSP l'ensemble des mesures prévues par l'article L. 3131-1 du code de la santé publique, notamment la réquisition des stocks d' « Eutirox » présents sur le territoire national et, enfin, de saisir l'ANSM pour obtenir une autorisation temporaire d'utilisation ou une autorisation de mise sur le marché de l' « Eutirox ».

5°) de mettre à la charge de l'Etat la somme de 240 euros au profit de chacun des requérants, en application de l'article L. 761-1 du code de justice administrative.

Ils soutiennent que :

- ils sont traités depuis plusieurs années par la spécialité « Levothyrox », fabriquée et commercialisée par les laboratoires Merck, sans le moindre effet indésirable. Ce traitement est

indispensable à leur état de santé comme à celui de trois millions de malades qui l'utilisent quotidiennement. Les laboratoires Merck ont modifié en 2017 la formule du médicament en remplaçant un excipient, le lactose, par du mannitol et de l'acide citrique, la teneur en levothyroxine, hormone thyroïdienne de synthèse, étant inchangée. Dans les mois qui ont suivi, de nombreux signalement d'effets indésirables ont été portés à la connaissance des autorités sanitaires, conduisant de nombreux utilisateurs à signer des pétitions pour le retour de l'ancienne formule du « Levothyrox ». Les effets secondaires graves et invalidants de la nouvelle formule ont été admis et reconnus par les deux ordres de juridiction, notamment par le Conseil d'Etat, dans une décision n° 405 207 du 13 décembre 2017, et par un arrêt de la Cour d'appel de Toulouse du 7 juin 2018 n° 208/393. Ils sont confrontés à une situation d'urgence impérieuse, dans la mesure où, d'une part, ils doivent recevoir quotidiennement une dose d'hormone thyroïdienne, sous peine de mettre leur vie en danger, qu'ils ne supportent pas la nouvelle formule du « Levothyrox », ni les traitements alternatifs proposés et que leur médecin leur recommande le retour à l'ancienne formule du « Levothyrox » avec lactose, d'autre part, ils ont réussi à se constituer un stock de « Levothyrox » ancienne formule avec lactose mais sont dans l'impossibilité d'assurer leur consommation au-delà du 30 juin 2018, ce d'autant plus que les laboratoires Merck ont annoncé la fin de la production du « Levothyrox » « ancienne formule » avec lactose pour le 31 décembre 2018. Enfin, ils sont confrontés à l'inertie de la ministre des solidarités et de la santé qui refuse toujours de prendre les mesures nécessaires qui sont pourtant en son pouvoir pour leur assurer un traitement adéquat ;

- le passage au « Levothyrox » « nouvelle formule » ne répondait par ailleurs à aucune nécessité, l'intolérance à son excipient, le lactose, ayant donné lieu à très peu de signalements. Par ailleurs, son instabilité n'est pas avérée et il appartenait dans tous les cas aux laboratoires Merck de la réduire, en application de la directive européenne n°91-507 du 10 juillet 1991 ;

- plusieurs scientifiques reconnus ont recommandé le maintien de la commercialisation du « Levothyrox » « ancienne formule » de manière indépendante et argumentée. Ils ont notamment souligné l'instabilité de la nouvelle formule. Or, aucune étude de biodisponibilité n'a été conduite antérieurement à l'autorisation de mise sur le marché de la nouvelle formule, le laboratoire Merck n'ayant réalisé qu'une étude de bioéquivalence ;

- le Conseil d'Etat a reconnu récemment dans la décision n° 415 207 du 13 décembre 2017 le droit de toute personne de recevoir les soins les plus appropriés à son état de santé. Par ailleurs, le code de la santé publique prévoit bien une obligation pour les autorités sanitaires d'assurer un approvisionnement constant et régulier des officines en médicaments, notamment en ses articles L. 5121-29 et L. 1413-4, si besoin en faisant usage du régime de la licence d'office institué par l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle ;

- les décisions de refus implicite attaquées sont entachées d'incompétence négative dès lors que la ministre en charge de la santé est tenue d'exercer les pouvoirs qui lui sont conférés par le code de la santé publique et le code de la propriété intellectuelle pour garantir l'effectivité du droit des patients à la santé et qu'elle s'en est irrégulièrement abstenue ;

- elles ont méconnu les dispositions de l'article L. 112-3 du code des relations entre le public et l'administration, en l'absence de remise d'un accusé de réception ;

- elles sont entachées d'un vice de procédure en l'absence d'avis motivé préalable de la commission instituée par l'article R. 613-10 du code de la propriété intellectuelle ;

- elles sont entachées d'un vice de procédure en l'absence de consultation préalable de l'ANSP, en méconnaissance des articles L. 1413-5, L. 1413-6 et R. 1413-1 du code de la santé publique ;

- elles sont entachées d'un vice de procédure en l'absence de consultation préalable du Haut conseil de la santé publique (HCSP), en méconnaissance des dispositions des articles L. 1411-4 et L. 3132-2 du code de la santé publique ;

- les décisions du ministre de l'économie et des finances attaquées méconnaissent les dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle ;

- les décisions de la ministre des solidarités et de la santé méconnaissent les dispositions de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique dès lors que, quand bien même certaines mesures ont été prises par les autorités publiques, le nombre de personnes ne supportant pas le « Levothyrox » « nouvelle formule » est très supérieur au nombre de signalement reçus, que de nombreux malades ont eu des difficultés à se procurer de l'« Euthyrox », qu'il y a un risque de

décès associé au passage de l'ancienne à la nouvelle formule de ce médicament, que la pénurie de « Levothyrox » « ancienne formule » a créé un marché parallèle échappant à tout contrôle des autorités sanitaires, que le passage à la nouvelle formule a généré des coûts importants pour les comptes sociaux en accroissant de manière considérable le nombre d'examen biologiques pratiqués et que de nombreuses personnes ont dû souffrir pendant plusieurs mois après le passage à la nouvelle formule, le temps nécessaire à la définition de la posologie adaptée à leur état de santé. Les mesures sollicitées auprès de la ministre les 14 novembre 2017 et 12 avril 2018 présentent par ailleurs un caractère d'urgence, offrent un intérêt pour la santé publique et sont proportionnées et limitées dans le temps dès lors qu'un fabricant de médicaments génériques devrait pouvoir commercialiser l'ancienne formule en 2019/2020 en l'absence de sa production par les laboratoires Merck au-delà du 31 décembre 2018. Enfin, la circonstance que le « Levothyrox » « ancienne formule » ne dispose plus d'autorisation de mise sur le marché n'est pas un obstacle à leur mise en œuvre dès lors que l'« Eutirox » dispose d'une telle autorisation délivrée par les autorités italiennes et qu'un principe de reconnaissance mutuelle de ces autorisations s'applique en vertu du droit communautaire ;

- les décisions attaquées méconnaissent les dispositions des articles R. 4127-8, L. 1110-5 et R. 4127-40 du code de la santé publique, ainsi que les principes de proportionnalité et de précaution ;

- elles sont entachées d'erreurs de fait et d'erreur manifeste d'appréciation ;

- elles sont entachées de détournement de pouvoir.

Par un mémoire enregistré le 8 janvier 2019, Mme Marie-Thérèse Levat, épouse Marestaing, requérante, a déclaré se désister de l'instance en cours.

Par un mémoire en défense, enregistré le 27 novembre 2018, la ministre des solidarités et de la santé conclut au rejet de la requête.

Elle soutient que :

- une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte en 2010 qui a conduit la commission nationale de pharmacovigilance à préconiser le 24 janvier 2012 de resserrer les valeurs de spécification des spécialités à base de levothyroxine à 95-105% de la teneur théorique, pendant toute la durée de vie du produit, afin d'éviter les perturbations de l'équilibre thyroïdien des patients traités. Une telle demande avait été précédemment adressée en 2007 par la Food and Drug Administration des Etats-Unis d'Amérique. Des courriers en ce sens ont été adressés aux laboratoires concernés le 21 février 2012. Le laboratoire Merck a déposé le 16 février 2015 une demande de modification de formule visant au remplacement comme excipient du lactose par le mannitol et à l'ajout d'acide citrique. Deux études de pharmacocinétique ont été réalisées et ont conclu à la bioéquivalence de l'ancienne et de la nouvelle formule. La modification de formule pour l'ensemble des dosages du « Levothyrox » a été autorisée par des décisions du 27 septembre 2016, avec une mise à disposition de la nouvelle formule prévue pour mi-mars 2017 ;

- une campagne de sensibilisation et d'information importante a eu lieu entre septembre 2016 et avril 2017 ;

- suite aux informations de pharmacovigilance reçues après mise à disposition du « Levothyrox » « nouvelle formule », les associations de patients ont été reçues par l'ANSM dès juillet 2017. Le 17 août 2017 a été publié un message spécifique d'information sur le portail de déclaration des vigilances. Deux rencontres ont été organisées les 6 et 8 septembre 2017 entre la ministre des solidarités et de la santé et les associations concernées. En octobre 2017, la ministre a décidé la mise en place d'un « comité de suivi Levothyroxine ». L'ANSM a vérifié dès septembre 2017 que le « Levothyrox » « nouvelle formule » était conforme à son autorisation de mise sur le marché et ne comportait pas d'impuretés. Elle a procédé à des analyses complémentaires en janvier et février 2019 qui n'ont pas permis de mettre en évidence d'anomalie affectant le « Levothyrox » « nouvelle formule » en ce qui concerne la présence de traces de métaux et de butylhydroxytoluène (BHT). Des analyses chromatographiques ont également été réalisées, dont les résultats ont été mis en ligne le 5 juillet 2018. Ces résultats sont concordants avec ceux obtenus dans le cadre d'une procédure dite de « worksharing » au niveau

européen. Celle-ci a conduit le 18 juillet 2018 à une évaluation positive du « Levothyrox » « nouvelle formule » par 21 Etats membres de l'Union européenne. Les enquêtes de pharmacovigilance ont dans le même temps été poursuivies et approfondies. Le nombre de signalements, initialement inattendu par son ampleur, a ainsi commencé à diminuer en octobre 2017, notamment à la suite de la mise à disposition d'alternatives thérapeutiques au « Levothyrox » « nouvelle formule ». L'ANSM a également conduit une étude de « pharmaco-épidémiologie » entre mars et juin 2017 ;

- les pouvoirs publics ont également cherché à mettre à disposition des patients une offre diversifiée et pérenne de spécialités à base de lévothyroxine, à savoir la spécialité « L-Thyroxin Henning », mise à disposition à compter de mi-octobre 2017 par le biais d'importations puis depuis juin 2018 dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché en date du 25 janvier 2018, le « L-Thyroxine Serb », le « Thyrofix », disponible depuis début décembre 2017 et le « TCAPS », dont la commercialisation a débuté en avril 2018. Des stocks d' « Euthyrox », produit strictement identique au « Levothyrox » « ancienne formule » ont également été mis à disposition des patients à compter d'octobre 2017, par le biais d'autorisations d'importation délivrées à la société Merck en date des 19 septembre 2017, 20 novembre 2017, 19 janvier 2018 et 5 novembre 2018. Ces importations se sont poursuivies tout au long de l'année 2018, à la demande des pouvoirs publics. Merck s'est par ailleurs engagé à les poursuivre en 2019. Enfin, aucune rupture d'approvisionnement en « Euthyrox » n'a été constatée en 2018 ;

- la nouvelle formule du « Levothyrox » demeure parfaitement tolérée par une grande majorité de patients et présente une meilleure stabilité tout en ayant strictement la même substance active. Sa commercialisation a donc été autorisée dans un objectif de protection de la santé publique et de préservation de l'intérêt des patients ;

- les moyens tirés de l'incompétence négative et des différents vices de forme et de procédures ne sont pas opérants à l'encontre d'une décision implicite de rejet, et ne sont en tout état de cause pas fondés ;

- il n'était pas légalement possible de soumettre le « Levothyrox » « ancienne formule » à la procédure de licence d'office prévue à l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle dès lors qu'il ne disposait plus à la date des décisions litigieuses d'une autorisation de mise sur le marché. De plus, il n'était en tout état de cause pas nécessaire d'engager cette procédure dès lors que l' « Euthyrox » était effectivement disponible en France à la date des décisions en litige ;

- aucun élément caractérisant l'existence d'une menace sanitaire grave justifiant la mise en place de mesures d'urgence n'est établi, compte-tenu notamment de l'importation d' « Euthyrox », si bien qu'aucune méconnaissance des dispositions de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique n'est établie ;

- l'ensemble des développements des requérants relatifs à la contestation de l'opportunité de demander aux laboratoires titulaires d'autorisations de mise sur le marché de resserrer les valeurs de spécification des spécialités à base de levothyroxine à 95-105% de la teneur théorique n'a aucune incidence sur la légalité des décisions implicites en litige ;

- aucune erreur manifeste d'appréciation ou de fait n'est établie au dossier ;

- le moyen tiré du détournement de pouvoir est infondé.

Par une ordonnance du 19 avril 2019, la clôture d'instruction a été fixée en dernier lieu au 3 juin 2019.

Le ministre de l'économie et des finances, à qui la présente procédure a été communiquée, n'a pas produit de mémoire en défense.

Vu les autres pièces du dossier.

Vu :

- la Charte de l'environnement,
- le code de l'environnement,
- le code des relations entre le public et l'administration,
- le code de la santé publique,

- le code de la propriété intellectuelle,
- le code de justice administrative.

Les parties ont été régulièrement averties du jour de l'audience.

Ont été entendus au cours de l'audience publique :

- le rapport de M. Thulard,
- les conclusions de Mme Pestka , rapporteur public,
- et les observations de Me Leguevaques, représentant les requérants.

Considérant ce qui suit :

1. A la suite d'une enquête de pharmacovigilance, achevée en janvier 2012, l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) a demandé à la société Merck, titulaire des autorisations de mise sur le marché des spécialités « Levothyrox », à base de lévothyroxine, indiquées dans le traitement des malades de la thyroïde, d'en restreindre les spécifications de teneur en lévothyroxine sodique dans les limites de plus ou moins 5 % de la dose déclarée sur toute la durée de vie du produit. En septembre 2016, l'ANSM, au vu de deux études de pharmacocinétique tendant à démontrer la bioéquivalence de l'ancienne et de la nouvelle formule, a autorisé la société Merck à changer la formule de ces spécialités pour y modifier les excipients utilisés, afin de parvenir à cet objectif. Il en a résulté qu'une autorisation de mise sur le marché du « Levothyrox » « nouvelle formule », lequel contient comme excipients du mannitol et de l'acide citrique, a été accordée à la société Merck. La commercialisation effective du « Levothyrox » « nouvelle formule » a eu lieu en mars 2017, date à compter de laquelle les spécialités « Levothyrox » « ancienne formule » n'ont plus bénéficié d'autorisations de mise sur le marché. Poursuivant leur traitement en ayant recours à la nouvelle formule de

« Levothyrox », de nombreux patients lui ont attribué des effets indésirables, constitués notamment de fatigue, maux de tête, insomnie, vertiges, douleurs articulaires et musculaires et chute de cheveux. Les signalements adressés via le système de pharmacovigilance ont aussi augmenté au cours de l'été 2017 jusqu'à atteindre le nombre de 15 000 à la mi-septembre 2017. Ils se sont ensuite stabilisés à compter d'octobre 2017.

2. Par deux courriers datés des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018 et dont il n'est pas contesté qu'ils ont bien été réceptionnés dans les délais postaux habituels, le conseil de Mme Dabel, épouse Beyler, et autres, a saisi la ministre des solidarités et de la santé afin, premièrement, qu'elle demande à l'Agence nationale de santé publique (ANSP), en application de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique, 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 Pathéon France dans son usine de Bourgoin-Jallieu (Isère), pour tous les malades justifiant d'une prescription *ad hoc* de leur médecin traitant, deuxièmement, qu'elle demande au ministre chargé de la propriété intellectuelle de soumettre par arrêté au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox », en application des dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle et, troisièmement, à ce qu'elle prenne des mesures d'urgence sur le fondement des dispositions de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique.

3. Par deux courriers datés également des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018 dont la réception dans les délais postaux habituels n'est pas non plus contestée, le conseil de Mme Dabel, épouse Beyler, et autres, a saisi le ministre de l'économie et des finances afin qu'il soumette par arrêté au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox », en application des dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle.

4. Aucune réponse expresse n'a été apportée à ces différentes demandes qui ont ainsi fait l'objet chacune d'une décision implicite de rejet deux mois après leur réception par les ministres concernés. Par la présente requête, Mme Dabel, épouse Beyler, et autres demandent au tribunal d'annuler pour excès de pouvoir ces décisions implicites de rejet.

Sur le désistement de Mme Marie-Thérèse L., épouse M. :

5. Le désistement de Mme Lavat, épouse Marestaing, est pur et simple. Rien n s'oppose à ce qu'il en soit donné acte.

Sur les conclusions aux fins d'annulation :

6. En premier lieu, aux termes de l'article L. 112-3 du code des relations entre le public et l'administration : « *Toute demande adressée à l'administration fait l'objet d'un accusé de réception. (...)* ». Aux termes de l'article L. 112-6 du même code : « *Les délais de recours ne sont pas opposables à l'auteur d'une demande lorsque l'accusé de réception ne lui a pas été transmis ou ne comporte pas les indications exigées par la réglementation. (...)* ».

7. Il ressort de ces dispositions que si l'administration est tenue d'indiquer dans l'accusé de réception de toute demande qui lui est adressée si celle-ci est susceptible de donner lieu à une décision implicite de rejet, l'absence d'une telle mention a pour seule conséquence que les délais de recours ne sont pas opposables à l'auteur de la demande. Par conséquent, la circonstance que les ministres des solidarités et de la santé, d'une part, de l'économie et des finances, d'autre part, n'aient pas accusé réception des demandes des requérants en date des 14 novembre et 12 avril 2018 est sans incidence sur la légalité de leurs décisions implicites de rejet en litige.

8. En deuxième lieu, aux termes de l'article R. 613-10 du code de la propriété intellectuelle : « *Les arrêtés du ministre chargé de la propriété industrielle prévus aux articles L. 613-16 et L. 613-17 sont pris sur avis motivé d'une commission composée comme suit : / 1° Un conseiller d'Etat, président, nommé par arrêté conjoint des ministres chargés de la propriété industrielle et de la santé ; / 2° Le directeur général de la santé ou son représentant ; / 3° Le directeur de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale ou son représentant ; / 4° Le directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle ou son représentant ; / 5° Le directeur général des entreprises ou son représentant ; / 6° Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ou son représentant ; / 7° Deux médecins ou leurs suppléants désignés pour trois ans renouvelables par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Académie nationale de médecine ; / 8° Un pharmacien ou son suppléant désigné pour trois ans renouvelables par le ministre chargé de la santé, sur proposition de l'Académie nationale de pharmacie ; / 9° Une personnalité qualifiée désignée pour trois ans renouvelables par le ministre chargé de la santé en raison de sa compétence en matière de droit pharmaceutique ; / 10° Deux membres désignés pour trois ans renouvelables par le ministre chargé de la propriété industrielle. / (...)* ». Son article L. 613-16 dispose : « *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, un dispositif médical, un dispositif médical de diagnostic in vitro, un produit thérapeutique annexe ; / (...). Les brevets de ces produits, procédés ou méthodes de diagnostic ne peuvent être soumis au régime de la licence d'office dans l'intérêt de la santé publique que lorsque ces produits, ou des produits issus de ces procédés, ou ces méthodes sont mis à la disposition du public en quantité ou qualité insuffisantes ou à des prix anormalement élevés, 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.* ».

9. En l'espèce, les requérants ne peuvent utilement soutenir que les décisions implicites par lesquelles les ministres des solidarités et de la santé et de l'économie et des finances ont rejeté leur demande de mise en œuvre des pouvoirs qui étaient les leurs aux termes de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle seraient entachées d'un vice de procédure en l'absence de l'avis de la commission instituée par son article R. 613-10, dès lors que celle-ci ne doit obligatoirement se réunir que préalablement à l'édiction d'un arrêté de soumission au régime de la licence d'office d'un brevet.

10. En troisième lieu, il ne ressort pas des dispositions des articles L. 1413-1, L. 1413-5, L. 1413-6 et R. 1413-1 du code de la santé publique citées par les requérants, pas plus que d'aucune autre disposition ou d'aucun principe, que la ministre en charge de la santé ne pouvait pas rejeter leurs demandes sans solliciter au préalable l'avis de l'ANSP.

11. En quatrième lieu, aux termes de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique : « *En cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence, notamment en cas de menace d'épidémie, le ministre chargé de la santé peut, par arrêté motivé, prescrire dans l'intérêt de la santé publique toute mesure proportionnée aux risques courus et appropriée aux circonstances de temps et de lieu afin de prévenir et de limiter les conséquences des menaces possibles sur la santé de la population. / (...).* ». Son article L. 3131-2 dispose : « *Le bien-fondé des mesures prises en application de l'article L. 3131-1 fait l'objet d'un examen périodique par le Haut Conseil de la santé publique. Il est mis fin sans délai à ces mesures dès lors qu'elles ne sont plus nécessaires.* ».

12. D'une part, il ne ressort pas des dispositions de l'article L. 1411-4 du code de la santé publique citées par les requérants, pas plus que d'aucune autre disposition ou d'aucun principe, que la ministre en charge de la santé ne pouvait pas rejeter leurs demandes sans solliciter au préalable l'avis du Haut conseil de la santé publique. D'autre part, ils ne peuvent utilement soutenir que les décisions implicites par lesquelles la ministre des solidarités et de la santé a rejeté leur demande de mise en œuvre des pouvoirs qui étaient les siens aux termes de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique seraient entachées d'un vice de procédure en l'absence de réunion préalable de ce Haut conseil dès lors que ce dernier ne doit se réunir, aux termes de l'article L. 3131-2 cité ci-dessus, que postérieurement à l'édiction éventuelle de telles mesures.

13. En cinquième lieu, en ce qui concerne la méconnaissance des dispositions de l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle, citées au point 8 du présent jugement, en ce que la ministre des solidarités et de la santé n'a pas saisi le ministre de l'économie et des finances afin qu'il soumette au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, il ressort des pièces du dossier que la ministre a veillé, à compter pour le moins du mois de septembre 2017, à ce que les mesures nécessaires soient prises afin de s'assurer que les patients pour lesquels le passage au « Levothyrox » « nouvelle formule » s'accompagnait de troubles et d'effets secondaires attestés par leur médecin traitant puissent bénéficier rapidement d'une alternative thérapeutique. A la demande de la ministre, la société Merck a notamment sollicité des autorisations d'importation de sa spécialité « Euthyrox », laquelle est fabriquée en Allemagne et est strictement équivalente au « Levothyrox » « ancienne formule ». Une première autorisation en ce sens lui a été accordée le 19 septembre 2017, ce qui a permis la constitution de stocks d' « Euthyrox » dans les jours suivants et la mise à disposition de cette spécialité à compter du mois d'octobre 2017 pour les patients traités jusqu'alors par le « Levothyrox » « ancienne formule » et bénéficiant d'une ordonnance prescrivant spécifiquement de l' « Euthyrox ». Si des difficultés ponctuelles d'approvisionnement des officines pharmaceutiques en « Euthyrox » semblent avoir alors été rapportées, une seconde autorisation d'importation a été accordée à la société Merck dès le 20 novembre 2017, soit antérieurement à l'intervention des décisions implicites de rejet des demandes des requérants du 14 novembre 2017. Une troisième autorisation d'importation a été accordée à la société Merck le 19 janvier 2018. Au regard de ces quantités supplémentaires disponibles et alors que cette

spécialité n'avait vocation à être administrée qu'aux seuls patients déjà traités par le « Levothyrox » « ancienne formule » et présentant des troubles après administration de la nouvelle formule, qui plus est de manière temporaire et dans l'attente de leur orientation par leur médecin traitant ou leur oncologue vers une autre spécialité à base de lévothyroxine disponible en France, il ne résulte d'aucune pièce du dossier qu'à la date d'intervention des décisions implicites de rejet en litige, les stocks d' « Euthyrox » disponibles en France auraient été insuffisants en quelque point du territoire national. Il résulte, au contraire, d'une attestation de la directrice générale – pharmacienne responsable de la société Merck du 29 juin 2018, non utilement contredite par les requérants, qu'à la date du 31 mai 2018, les stocks d' « Euthyrox » chez les grossistes et pharmaciens d'officine représentaient 11,7 semaines de vente estimée. Dans ces conditions, alors qu'aucune pénurie n'était établie en spécialités identiques ou analogues au « Levothyrox » « ancienne formule », la ministre des solidarités et de la santé n'a commis aucune erreur d'appréciation en refusant implicitement de saisir le ministre de l'économie et des finances afin qu'il soumette au régime de la licence d'office la société Merck Santé au profit de la société Pathéon France pour ses spécialités à base de lévothyroxine sodique dont le lactose est l'excipient principal, c'est-à-dire le « Levothyrox » « ancienne formule », l'« Euthyrox » ou l'« Eutirox ». Par ailleurs, en l'absence d'une telle demande préalable de la ministre en charge de la santé, le ministre de l'économie et des finances était en situation de compétence liée pour rejeter les demandes des requérants tendant à ce qu'il fasse usage des pouvoirs qui lui sont conférés par l'article L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle.

14. En sixième lieu, aux termes de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique, lequel est relatif à l'Agence nationale de santé publique (ANSP) : « *A la demande du ministre chargé de la santé, l'agence 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 (...) 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. (...).* ».

15. A supposer que les requérants aient entendu soulever le moyen tiré de la méconnaissance de l'article L. 1413-4 du code de la santé publique, explicitement visé dans leurs demandes préalables à la ministre en charge de la santé des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018, il ne ressort en tout état de cause pas des pièces du dossier que le refus de la ministre de demander à l'ANSP de prendre toute mesure appropriée en son pouvoir afin de garantir de manière pérenne et suffisante la disponibilité du médicament « Eutirox », fabriqué par la société Pathéon France et analogue au « Levothyrox » « ancienne formule » est illégal compte-tenu des éléments rappelés au point 13 du présent jugement.

16. En septième lieu, en ce qui concerne la méconnaissance par la ministre en charge de la santé des dispositions de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique, citées au point 11 du présent jugement, il ressort des pièces du dossier qu'antérieurement à l'intervention des décisions implicites de rejet des demandes des requérants en date des 14 novembre 2017 et 12 avril 2018, les autorités compétentes avaient tout d'abord engagé plusieurs enquêtes de pharmaco-vigilance, lesquelles ont montré que les déclarations d'événements indésirables étaient stabilisées à compter d'octobre 2017, date à laquelle, notamment, la spécialité « Euthyrox » a été mise à disposition des patients intolérants au « Levothyrox » « nouvelle formule ». Par ailleurs, les résultats de ces enquêtes ont montré que, quand bien même le nombre de patients signalant des effets indésirables après passage au « Levothyrox » « nouvelle formule » était beaucoup plus

élevé qu'escompté, le profil de ces effets était semblable à celui de l'ancienne formule. En particulier, à la date des décisions attaquées, alors qu'aucune décision pénale n'avait été rendue relativement aux décès de patients s'étant vus auparavant prescrire du « Levothyrox » « nouvelle formule », il ne ressort pas des pièces du dossier que ce médicament exposait à un risque de surmortalité en comparaison aux autres spécialités contenant de la lévotyroxine. Enfin, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a vérifié dès le mois de septembre 2017 que le « Levothyrox » « nouvelle formule » présentait une composition conforme à son autorisation de mise sur le marché et ne comportait pas d'impureté notable. Elle a procédé à des analyses complémentaires en janvier et février 2019 ne permettant pas de mettre en évidence d'anomalie affectant le « Levothyrox » « nouvelle formule » en ce qui concerne la présence de traces de métaux et de butylhydroxytoluène (BHT). A la date des décisions en litige, des analyses chromatographiques étaient par ailleurs en cours de réalisation, leurs résultats ayant été mis en ligne le 5 juillet 2018. Sur le fondement de ces études et à la date à laquelle elle a implicitement rejeté les demandes des requérants, il ne ressort ainsi pas des pièces du dossier que la ministre de la santé aurait dû prendre des mesures visant à restreindre la commercialisation du « Levothyrox » « nouvelle formule ».

17. Les autorités compétentes ont, ensuite, mis en place des procédures d'information régulière des patients et des associations les représentant antérieurement à l'intervention des décisions implicites de rejet en litige. En particulier, les associations de patients ont été reçues par l'ANSM en juillet 2017. Le 17 août 2017 a été publié un message spécifique d'information sur le portail dédié aux déclarations de pharmacovigilance. Deux rencontres ont été organisées les 6 et 8 septembre 2017 entre la ministre des solidarités et de la santé et les associations concernées. En octobre 2017, la ministre a également décidé la mise en place d'un « comité de suivi lévotyroxine ».

18. Enfin, comme il a été dit ci-dessus, la ministre de la santé a veillé à maintenir la possibilité d'un approvisionnement des patients souffrant d'effets indésirables à la suite de la prescription du « Levothyrox » « nouvelle formule » en spécialités selon l'ancienne formule. Elle a également cherché à diversifier les médicaments à base de lévotyroxine substituables à l'ancienne spécialité. Des stocks de « Thyroxin Henning » ont ainsi été mis à disposition à compter de mi-octobre 2017 par le biais d'autorisations d'importation puis de manière pérenne à compter de juin 2018 dans le cadre d'une autorisation de mise sur le marché en date du 25 janvier 2018. Il a également été demandé au fabricant du « L-Thyroxine Serb », déjà autorisé et disponible en septembre 2017, d'en accroître les quantités disponibles sur le marché français. Enfin, le « Thyrofix » a été commercialisé début décembre 2017 et le « TCAPS » début avril 2018. Ainsi, à la date des décisions attaquées, alors qu'un suivi attentif des patients se soignant par le « Levothyrox » « nouvelle formule » avait été mis en place, plusieurs alternatives thérapeutiques pouvaient leur être proposées par leurs médecins généralistes ou leurs oncologues en cas d'effets indésirables associés à la prise de ce médicament.

19. Il résulte de l'ensemble de ce qui a été dit aux trois points ci-dessus, numérotés 16 à 18, que la ministre en charge de la santé n'a en tout état de cause pas commis d'erreur d'appréciation en rejetant implicitement les demandes des requérants tendant à ce qu'elle prenne, sur le fondement de l'article L. 3131-1 du code de la santé publique, des mesures d'urgence complémentaires aux mesures d'ores et déjà prises. Par ailleurs, elle n'a pas commis d'erreur de fait, d'erreur manifeste d'appréciation ou même, à supposer ce moyen soulevé, d'erreur de qualification juridique des faits en estimant ne pas être dans un « *cas de menace sanitaire grave appelant des mesures d'urgence* », compte-tenu de la nature connue des intolérances au « Levothyrox » « nouvelle formule » et de l'ensemble des mesures, tant ponctuelles que structurelles, d'ores et déjà mises en œuvre à la date de ses décisions implicites de rejet en litige.

20. En huitième lieu, il résulte de ce qui a été dit aux points 13 et 19 du présent jugement que les requérants ne sont pas fondés à soutenir que les décisions implicites par lesquelles les ministres des solidarités et de la santé, d'une part, de l'économie et des finances, d'autre part, ont refusé de faire droit à leurs demandes visant à ce qu'ils mettent en œuvre les prérogatives qu'ils tiennent des dispositions des articles L. 613-16 du code de la propriété intellectuelle et L. 3131-1 du code de la santé publique, seraient entachées d'incompétence négative.

21. En neuvième lieu, l'article R. 4127-8 du code de la santé publique dispose : « *Dans les limites fixées par la loi et compte tenu des données acquises de la science, le médecin est libre de ses prescriptions qui seront celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. / Il doit, sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. / Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles.* ». Son article R. 4127-40 dispose : « *Le médecin doit s'interdire, dans les investigations et interventions qu'il pratique comme dans les thérapeutiques qu'il prescrit, de faire courir au patient un risque injustifié.* ».

22. En l'espèce, les décisions litigieuses n'ont eu ni pour objet ni pour effet de restreindre la liberté de prescription des médecins, ni de les obliger à prescrire une thérapeutique de nature à faire courir aux patients un risque injustifié. Les requérants ne peuvent donc par conséquent pas utilement soutenir que les décisions en litige méconnaîtraient les dispositions des articles R. 4127-8 et R. 4127-40 du code de la santé publique.

23. En dixième lieu, aux termes de l'article L. 1110-5 du code de la santé publique : « *Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir, sur l'ensemble du territoire, 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 et le meilleur apaisement possible de la souffrance au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de traitements et de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. Ces dispositions s'appliquent sans préjudice ni de l'obligation de sécurité à laquelle est tenu tout fournisseur de produits de santé ni de l'application du titre II du présent livre.* ».

24. Il résulte de ce qui précède qu'à la date des décisions attaquées, l'ensemble des mesures d'ores et déjà prises par les autorités compétentes à compter, notamment, de septembre 2017 permettait à toute personne, y compris en cas d'intolérance à la nouvelle formule du « Levothyrox » constatée médicalement, de recevoir une thérapeutique adaptée. Dans ces conditions, les requérants ne sont pas fondés à soutenir que les décisions en litige méconnaîtraient les dispositions de l'article L. 1110-5 du code de la santé publique.

25. En onzième lieu, aux termes de l'article 1^{er} de la Charte de l'environnement : « *Chacun a le droit de vivre dans un environnement équilibré et respectueux de la santé* ». Aux termes de l'article 5 de cette charte : « *Lorsque la réalisation d'un dommage, bien qu'incertaine en l'état des connaissances scientifiques, pourrait affecter de manière grave et irréversible l'environnement, les autorités publiques veillent, par application du principe de précaution et dans leurs domaines d'attributions, à la mise en œuvre de procédures d'évaluation des risques et à l'adoption de mesures provisoires et proportionnées afin de parer à la réalisation du dommage.* ».

26. Les dispositions de l'article 5 de la Charte de l'environnement, à laquelle le Préambule de la Constitution fait référence en vertu de la loi constitutionnelle du 1^{er} mars 2005, sont relatives au principe de précaution. Elles n'appellent pas de dispositions législatives et réglementaires précisant les modalités de mise en œuvre de ce principe. Elles s'imposent donc aux pouvoirs publics et aux autorités administratives dans leurs domaines de compétence respectifs. Il résulte des dispositions des articles 1^{er} et 5 de la Charte de l'environnement ainsi que de l'article L. 110-1 du code de l'environnement que le principe de précaution s'applique en cas de risque de dommage grave et irréversible pour l'environnement ou d'atteinte à l'environnement susceptible de nuire de manière grave à la santé.

27. En l'espèce, les risques pour leur santé dont se prévalent les requérants résultent de la prise d'un médicament contenant comme principe actif une hormone de synthèse et non pas d'une atteinte à leur environnement, même indirecte. Dans ces conditions, ils ne peuvent utilement soutenir que les décisions des ministres des solidarités et de la santé, d'une part, et de l'économie et des finances, d'autre part, de ne pas faire usage des pouvoirs qui sont les leurs en vertu des dispositions du code de la santé publique et du code de la propriété intellectuelle méconnaîtraient le principe de précaution tel qu'institué par l'article 5 de la Charte de l'environnement et l'article L. 110-1 du code de l'environnement.

28. En douzième lieu, les requérants n'assortissent pas leur moyen tiré d'une méconnaissance d'un principe de proportionnalité des précisions suffisantes permettant d'en apprécier le bien-fondé.

29. En treizième et dernier lieu, il ne ressort d'aucune pièce du dossier que les ministres des solidarités et de la santé, d'une part, et de l'économie et des finances, d'autre part, auraient pris leurs décisions en fonction de considérations étrangères à la santé publique et tenant plus spécifiquement à la protection des intérêts du laboratoire Merck ou de l'ANSM ou à la recherche d'économies pour les finances sociales à travers une substitution progressive du « Levothyrox » « ancienne formule » par des médicaments génériques. Par suite, le moyen tiré d'un détournement de pouvoir entachant leurs décisions litigieuses ne peut être qu'écarté.

30. Il résulte de tout ce qui précède que les conclusions aux fins d'annulation présentées par Mme Dabel, épouse Beyler, et autres ne peuvent être que rejetées.

Sur les conclusions aux fins d'injonction et d'astreinte :

31. Le présent jugement, qui rejette les conclusions aux fins d'annulation présentées par les requérants, n'appelle aucune mesure d'exécution. Leurs conclusions aux fins d'injonction et d'astreinte ne peuvent par suite qu'être rejetées.

Sur les frais de l'instance :

32. Les dispositions de l'article L. 761-1 du code de justice administrative font obstacle à ce que soit mise à la charge de l'Etat, qui n'est pas la partie perdante dans la présente instance, une somme d'argent.

D E C I D E :

Article 1^{er} : Il est donné acte du désistement de la requête de Mme L., épouse M..

Article 2 : La requête de Mme D., épouse B., et autres, est rejetée.

Article 3 : Le présent jugement sera notifié à Mme Patricia D., épouse B., en application de l'article R. 751-3 du code de justice administrative, à la ministre des solidarités et de la santé et au ministre de l'économie et des finances.

Copie en sera adressée pour information au directeur général de l'Agence nationale de santé publique (ANSP) et au directeur général de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).

Délibéré après l'audience du 25 octobre 2019, à laquelle siégeaient :

M. Marino, président,
M. Thulard, premier conseiller,
M. Desprez, conseiller,

Lu en audience publique le 15 novembre 2019.

Le rapporteur,

Le président,

V. Thulard

Y. Marino

Le greffier,

A. Lemieux

La République mande et ordonne à la ministre des solidarités et de la santé et au ministre de l'économie et des finances, chacun en ce qui le concerne, et à tous huissiers de justice à ce requis en ce qui concerne les voies de droit commun, contre les parties privées, de pourvoir à l'exécution de la présente décision.