



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 mars 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TSOLUDOSE - Audition – Inscription

Pierre Cochat, Président.- Nous reprenons avec TSOLUDOSE. Nous les faisons entrer.

(Fabrice Jover, Cécile Clerc, Asri Benkritly et Hervé Monpeyssen rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames d'IBSA PHARMA. Merci de nous consacrer un peu de temps pour rediscuter de TSOLUDOSE, qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précises pour votre présentation et nous aurons dix minutes de discussion.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition du laboratoire IBSA PHARMA suite à la demande d'inscription de la spécialité TSOLUDOSE, lévothyroxine sodique, aux dosages 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 microgrammes en solution buvable en récipient unidose.

Pour rappel, ce médicament a son indication AMM dans :

- le traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- la prévention des récives de goitre après résection d'un goitre euthyroïdien en fonction du statut hormonal postopératoire ;
- le traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie ;
- le traitement freinateur et substitutif en cas de tumeur maligne de la thyroïde ;
- le traitement adjuvant au cours du traitement par antithyroïdiens de synthèse ;
- les tests de suppression thyroïdienne.

Ce produit a obtenu son AMM le 23 novembre 2018 et il est actuellement utilisé sans remboursement.

Vous aviez conclu le 18 janvier à un SMR important dans toutes les indications, à une absence d'intérêt sur la santé publique et à une absence d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie thérapeutique compte tenu :

- du recul sur l'efficacité et la tolérance de la lévothyroxine sodique ;
- des données disponibles avec TSOLUDOSE reposant uniquement sur des études de bioéquivalence et de biodisponibilité, qui ne permettent pas d'évaluer un éventuel avantage de TSOLUDOSE par rapport aux alternatives à base de lévothyroxine sodique disponibles en France ;
- de l'absence de données robustes concernant la qualité de vie des patients traités par la solution buvable en unidose TSOLUDOSE comparativement aux alternatives à base de lévothyroxine sodique disponibles en France ;

- du besoin médical de disposer de nouvelles alternatives à base de lévothyroxine sodique en raison notamment de la marge thérapeutique étroite de cette molécule et de la nécessité d'un ajustement posologique individuel des traitements ;
- du choix restreint des dosages disponibles avec TSOLUDOSE limitant les possibilités d'adaptation de la posologie, ce qui représente une contrainte à prendre en compte lors de l'instauration d'un traitement par TSOLUDOSE en particulier chez le nouveau-né.

Après le rappel de vos conclusions du 18 janvier, je vais laisser la parole au laboratoire.

Fabrice Jover.- Permettez-moi tout d'abord de vous souhaiter aussi le bonjour, Monsieur le Président, chers membres de la commission de transparence. Je m'appelle Fabrice Jover, je suis le Directeur général d'IBSA et je suis accompagné du Docteur Asri Benkritly, Directeur des affaires médicales, de Cécile Clerc, notre pharmacien responsable, et du Docteur Monpeyssen, qui est thyroïdologue sur Paris et qui va pouvoir partager avec vous sa pratique quotidienne.

En pratique, par rapport aux notes que nous avons vues des différentes interventions de la commission de transparence, nous souhaitons à travers cette audition :

- vous donner des éléments additionnels sur la comparaison des deux formes liquides disponibles en France que sont TSOLUDOSE et L-SERB ;
- rappeler le besoin médical pour des populations particulières, et on a vu les enfants mais il n'y a pas que les enfants ;
- revenir sur l'utilisation en vie réelle, puisque c'était des questions qui étaient posées, pour laquelle nous allons vous donner à la fois l'utilisation en vie réelle avec Monsieur Monpeyssen mais également des data que nous avons pu observer en France et en Italie.

Ensuite, nous ferons la synthèse des demandes du laboratoire.

Asri Benkritly.- Je voudrais tout d'abord aborder la question de la délivrance d'une dose précise à l'aide du récipient unidose TSOLUDOSE. Vous savez que nous avons une étude, que nous avons déposée dans le dossier d'AMM, sur des volontaires sains qui ont testé l'exercice d'une pression sur le récipient unidose. On voit sur ce schéma qu'il y a, dès la première pression, 86,1 % de la dose qui est délivrée. À la troisième pression, on atteint 99,2 %. À la cinquième pression nous sommes à 100 %. C'est une façon de vous rassurer, de vous montrer qu'il y a bien la certitude que la totalité de la dose nécessaire est administrée grâce aux cinq pressions.

D'ailleurs, lorsque nous nous comparons à la L-THYROXINE SERB dans laquelle il y a un certain nombre de gouttes qu'il faut administrer et compter, chaque goutte ayant une vitesse d'écoulement variable en fonction du remplissage du flacon, il y a un moindre risque d'erreur avec l'administration de ces cinq pressions. Nous avons fait juste un petit calcul à titre indicatif sur une année. Ce sont 1 825 pressions par an quelle que soit la dose, et si on prend une posologie moyenne de 150 microgrammes par jour, nous sommes à 30 gouttes, ce qui

représente 10 950 gouttes par an à administrer, à compter, et on sait que cela peut parfois être source d'erreur.

Je passe la parole.

Cécile Clerc.- Je prends la parole pour vous présenter le récipient unidose de TSOLUOSE et vous montrer très rapidement en quoi consiste son administration. Il se prend directement dans la bouche ou dans un liquide. Première pression, deuxième, troisième, quatrième, cinquième, et la totalité du produit est administrée.

En fait, vous avez vu qu'il s'agit d'un récipient opaque, effectivement. C'est le seul récipient qui ait montré son innocuité totale, donc son absence d'interaction contenant/contenu avec le produit, ce qui permet d'assurer sa stabilité. Vous le savez, la lévothyroxine est une molécule très sensible à la lumière, l'oxygène, la température. Ce récipient permet d'avoir un unique excipient qui est le glycérol, et malgré tout d'avoir une condition de conservation à température ambiante.

Asri Benkritly.- En particulier quand on sait que la LÉVOTHYROXINE SERB nécessite d'être conservée au réfrigérateur à une température entre 2 et 8 degrés, que ce soit avant ou après ouverture du flacon, et qu'une fois ouvert, ce flacon dure maximum 30 jours au-delà desquels il faut s'en débarrasser. C'est une prudence bien sûr pour les utilisateurs.

Cécile Clerc.- Vous connaissez les alternatives thérapeutiques disponibles sur le marché, à la fois les formes liquides et les formes comprimées. Les formes comprimées contiennent un grand nombre d'excipients dont certains à effet notoire. Nous avons moins d'excipients dans l'ensemble sur les formes liquides, avec néanmoins notre référence ici, L-THYROXINE SERB, qui contient deux excipients majeurs à effet notoire qui sont l'alcool et l'huile de ricin alors que TSOLUOSE ne contient que du glycérol.

Asri Benkritly.- Nous avons souhaité faire un focus sur la population pédiatrique car nous avons bien noté qu'au cours des débats, la commission avait soulevé la question de l'adaptation des doses chez l'enfant. Je voudrais juste rappeler que TSOLUOSE n'a pas d'excipient de type huile de ricin, pour lequel il y a des allergies et troubles digestifs inhérents, et n'a pas d'alcool puisque nous ne voulons pas administrer d'alcool aux enfants.

J'ai pris la liberté de regarder dans le résumé des caractéristiques produit de la L-THYROXINE SERB. Il est vraiment important de noter que l'alcool est soulevé dans le chapitre 4.4, « mises en garde spéciales et précautions d'emploi », avec l'exemple d'une dose de 15 microgrammes par kilogramme chez l'enfant, chez un nourrisson de 6 mois qui pèse 8 kilogrammes. C'est susceptible de provoquer une augmentation d'alcoolémie d'environ 1,4 milligramme pour 100 millilitres. C'est vraiment indiqué dans le RCP et il nous paraît important d'apporter quelque chose aux enfants qui ne contiennent pas d'alcool. Il n'y a peut-être pas de signal de pharmacovigilance qui ait été relevé, néanmoins, conceptuellement, administrer de l'alcool à un enfant est quelque chose qui ne devrait pas être faisable.

Je voudrais apporter à la connaissance de la commission la nouveauté qui est celle d'avoir trois futurs dosages qui vont être adaptés aux nourrissons, qui sont en cours d'instruction par l'ANSM, à savoir 37,5, 44 et 62,5 microgrammes, qui je l'espère répondront aux attentes des

membres de la commission qui ont soulevé la difficulté ou le manque de dosages adaptés à l'enfant.

L'autre sujet qui me paraissait important, au-delà de l'enfant qui est important bien sûr, concerne une population particulière. Il s'agit de la coprescription d'inhibiteurs de la pompe à protons chez les patients hypothyroïdiens qui reçoivent ce traitement. On sait aujourd'hui que les comprimés, lorsqu'ils sont administrés avec un estomac qui a une variation de pH importante, peuvent voir leur dissolution retardée. L'absorption peut être diminuée aussi avec 60 % d'absorption lorsque le pH est entre 4 et 5. C'est ce qu'il se passe lorsqu'un IPP est coadministré avec ces produits.

Ce qui est important et intéressant, c'est que la forme liquide n'a pas d'interaction. La dissolution n'est pas concernée par les variations de pH et de ce fait, l'absorption n'est pas non plus. C'est important lorsqu'on sait qu'il y a énormément de patients en France qui prennent des IPP au long cours.

D'ailleurs, c'est un signal de pharmacovigilance qui est remonté en novembre 2022 par l'Agence européenne du médicament, qui note et qui demande aux industriels de faire figurer dans les RCP de leurs produits cette mention que les IPP, en supprimant les sécrétions gastriques acides, réduisent l'absorption de la lévothyroxine, avec la mention que c'est en particulier observé dans les formes comprimées. D'ailleurs, nous avons décidé de soumettre à l'ANSM le 26 janvier 2023 une demande de variation pour ne pas intégrer cette interaction pour TSOLUDOSE qui, étant une forme liquide, est insensible aux variations du pH gastrique.

Sans plus tarder, je passe la parole à Monsieur Monpeyssen.

Hervé Monpeyssen. - Bonjour à toutes et tous. Je vais vous parler d'une expérience de terrain concernant les produits LT4 administrés en voie liquide, en particulier bien sûr le TSOLUDOSE.

Je suis entré dans la thyroïdologie il y a maintenant 45 ans, je suis exclusif en thyroïdologie depuis une vingtaine d'années, et mon activité se concentre sur toutes les disciplines relatives à la thyroïdologie, en particulier les techniques de thermoablation.

Dans ma vie de thyroïdologue, qui est longue, il y a eu quatre épisodes qui m'ont marqué. Il y a eu avril 1986 avec Tchernobyl, qui a véritablement été pour nous une révolution. Ensuite, il y a eu le passage en exercice exclusif de la thyroïde. Ensuite, il y a eu le début de ma carrière d'ablateur et ce que j'ai appelé, en 2017, la « déflagration » du nouveau LEVOTHYROX. Il faut se rappeler que c'était un produit avec un quasi-monopole, puisqu'à l'époque il y avait simplement le LEVOTHYROX lactose et les gouttes L-THYROXINE SERB, et que nous sommes passés maintenant à six produits plus les gouttes.

Cette slide correspond à ce que j'avais fait en 2017 pour la première réunion de l'ANSM, où je montrais qu'il y avait 95 % des patients à peu près qui étaient tolérants avec la nouvelle forme du LEVOTHYROX. Il y en avait 5 % qui ne le toléraient pas bien. Il y en avait « epsilon » pour cent qui ne le toléraient pas et qui en plus le faisaient savoir, c'est-à-dire qu'ils se manifestaient beaucoup dans les journaux et les réseaux sociaux.

Mon expérience de TSOLUDOSE, chez l'adulte, je vais vous en présenter un exemple clinique chez ce patient qui est né en 1950, qui a eu un cancer colique. Il a été thyroïdectomisé pour un goitre multinodulaire bénin. Il est traité par TAREG et TAHOR et en 2017, il présente une aphasie progressive primitive qui est en train d'ailleurs de très mal se passer actuellement, et il est traité par l'ésoméprazole.

Voilà les profils biologiques tels que nous les avons à l'époque. À partir de 2016, quand il a été thyroïdectomisé, on arrivait à un équilibre tout à fait correct avec le LEVOTHYROX lactose qui était un médicament qui finalement était très bien toléré. En 2020, apparaît l'aphasie progressive et il est à l'époque sous LEVOTHYROX mannitol 88 microgrammes. Ici, c'est une lettre de désespoir de son épouse qui dit qu'il ne peut plus prendre les comprimés, qu'il a un amaigrissement prolongé, qu'il faut chercher autre chose, et qu'il ne supporte pas bien la formule.

En sachant qu'il prend de l'ésoméprazole, je le passe à l'époque avec une forme liquide TCAPS, ce qui permet de garder un bon équilibre. Elle me recontacte tout de suite après en me disant « maintenant, il n'avale plus du tout ». Je le passe donc au TSOLUDOSE, avec un équilibre tout à fait satisfaisant. Il est maintenant sous 125 microgrammes avec une TSH parfaitement stable. Il arrive à prendre directement dans la bouche le produit sans avoir aucun problème. Au plan thyroïdien, on peut dire que le problème est équilibré.

Revenons à ce que disait Asri tout à l'heure sur le TP4 et les IPP. Si on calcule qu'il y a actuellement 3 millions de Français qui sont sous traitement LT4, ce qui représente 1 Français sur 20, ce qui n'est quand même pas mal, et qu'il y a 7 millions de Français qui prennent des IPP en permanence, cela veut dire que 350 000 Français prennent les deux produits en même temps. On a pu vous montrer juste avant que la prise des deux produits de façon concomitante n'était pas simple à équilibrer, qu'on était obligé de faire des adaptations.

Voilà, pour information, le résumé de mes prescriptions sur les deux années précédentes. Vous voyez que je suis passé très tôt aux formes liquides et qu'à l'heure actuelle je prescris beaucoup de formes liquides, surtout TCAPS, et moins TSOLUDOSE bien sûr, dans des indications qui sont les syndromes neurodégénératifs, les scléroses latérales, les aphasies progressives, mais aussi bien sûr dans toutes les formes où la forme solide LT4 mannitol n'est pas bien tolérée.

Asri Benkrity - Dans le cadre de l'expérience pratique, je voudrais vous indiquer quels sont les volumes de patients aujourd'hui qui sont traités en France par ces différents traitements. On s'aperçoit que les formes liquides de manière globale sont en croissance. Vous voyez ici 8,9% de croissance d'évolution entre 2020 et 2022, alors que les formes comprimées d'une manière générale, même si cela représente une très grosse quantité de prescriptions, sont en évolution plus modeste, à 3,56 %. Je voudrais aussi vous signaler que TSOLUDOSE, par exemple, est passé de 433 patients en 2020 à 705 patients en 2022, ce qui représente une croissance de 16,45 %.

Vous voyez bien que ce sont des produits qui ne sont pas remboursés. Les patients investissent entre 9 et 19 euros par mois pour ces produits, et pourtant ils continuent de les prendre et de plus en plus de patients adhèrent. Il y a un vrai besoin aujourd'hui d'une autre forme de lévothyroxine qui soit mieux tolérée, qui soit facile à administrer, et c'est ce que nous voulions

vous montrer. Dans le même temps, on s'aperçoit que la L-THYROXINE de SERB a baissé entre 2020 et 2022 de 6,76 %.

En Italie, qui est le pays qui a remboursé la forme de TSOLUDOSE qui s'appelle TIROSINT, depuis septembre 2021, il y a 102 000 patients au total qui ont été traités avec ce produit en Italie en 2022.

Sans plus tarder, je voudrais aller à ma conclusion et vous dire que TSOLUDOSE, pour nous, représente vraiment une utilisation moins contraignante, plus sécurisante que son comparateur direct cliniquement pertinent, la L-THYROXINE SERB. Pour une hormone à marge thérapeutique étroite, c'est un élément qui nous paraît important pour le bénéfice des patients.

Cela apporte aussi des solutions à des populations particulières en dehors de l'enfant, dont nous avons parlé tout à l'heure, et des patients qui prennent des IPP. Bien entendu, aussi pour ces exemples qu'a cités le Docteur Monpeyssen de patients qui ont des difficultés à avaler des comprimés ou des capsules molles, il y a un vrai besoin de formes liquides bien tolérées et sans alcool.

Dans ce contexte de la fin d'EUTHYROX normalement prévue pour fin 2023, il y a en France 80 000 patients qui sont aujourd'hui encore traités par EUTHYROX, et si ces patients le sont, c'est qu'ils n'ont pas trouvé d'autre formulation remboursée qui puisse convenir. À ce stade, il va donc falloir, fin 2023, apporter une réponse satisfaisante à ces 80 000 patients pour une égalité de prise en charge et de remboursement. C'est pour cela que nous considérons que revendiquer une ASMR IV versus la L-THYROXINE SERB pour TSOLUDOSE serait une alternative intéressante et satisfaisante pour les enfants, pour ces patients avec des problèmes de déglutition, pour ces patients qui ont des difficultés à trouver un équilibre en particulier lorsqu'ils reçoivent des IPP.

C'est pour cela que nous voudrions solliciter la commission en lui demandant s'il est possible d'envisager de surseoir de quelques semaines, puisque nous attendons les nouveaux dosages et de nouvelles mentions des IPP dans les semaines qui viennent, afin de patienter quelques semaines, peut-être un mois ou deux, le temps d'avoir ces AMM définitives, et décider d'une réponse qui soit complète et adaptée pour TSOLUDOSE.

Je vous remercie.

Pierre Cochet, Président.- Très bien, merci à vous. Nous avons une première question de Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci de votre présentation. Je voudrais revenir sur la population pédiatrique et en particulier chez les nouveau-nés, dans la mesure où vous proposez actuellement des posologies de 13, 25, 50 et 75 microgrammes et vous envisagez d'autres posologies à 37,5, 44 et 62 microgrammes, ce qui fait à peu près des variations de 10 en 10.

Actuellement, les variations avec les gouttes sont de 5 milligrammes en 5 milligrammes et nous avons vu avec les spécialistes de ces problèmes-là que chez les tout petits, il pouvait être

important d'avoir des ajustements à 5 milligrammes près. Vous nous dites que TSOLUOSE apporte une solution à des populations, notamment les enfants. Je voudrais savoir si vous avez une expérience, s'il y a des équipes qui l'ont utilisé chez les nouveau-nés et ce que vous pouvez en dire.

Asri Benkritly.- Sur les plus de 100 000 patients traités en Italie, nous n'avons pas encore de segmentation précise sur l'âge des patients, donc je ne suis pas en mesure de vous répondre aujourd'hui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ne pensez-vous pas qu'il est important, avant de dire que c'est une solution pour les hypothyroïdies congénitales dépistées à la naissance, d'avoir un peu plus d'expérience sur l'utilisation de TSOLUOSE ?

Asri Benkritly.- Je ne vous ai pas présenté un graphique très important, qui est celui de l'utilisation de T-SERB en France. Vous savez que 95 % des patients de T-SERB sont des adultes. Ils ont aussi très, très peu de patients de moins de 10 ans, de l'ordre de 1,2 % à 1,5 % de patients. Je dois avoir les chiffres quelque part. C'est une formule liquide aujourd'hui qui n'a pas été éprouvée non plus chez les tout petits.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne parle pas de SERB. Avant de dire que c'est une possibilité de l'utiliser chez les nouveau-nés, ce serait le moins d'avoir une certaine expérience et une utilisation par les spécialistes de la thyroïde, par les endocrinologues pédiatres. Vous ne pouvez pas mettre cela sur le marché sans avoir une expérience chez les tout petits et dire que cela apporte une solution.

Cécile Clerc.- Pour tenter de répondre à votre question, nous sommes en cours d'instruction pour obtenir trois nouveaux dosages supplémentaires pour des populations pédiatriques, puisque ce sont des petits dosages que nous venons intercaler dans nos petits dosages existants, ce qui permet d'ajuster sensiblement la dose pour la population pédiatrique.

D'autre part, à notre connaissance, il n'y a pas d'étude pédiatrique sur les autres formes, les autres alternatives de lévothyroxine qui existent actuellement sur le marché, mais après je m'en remets à vous également à ce sujet.

En France, pour la population pédiatrique, nous sommes le seul pays à notre connaissance à proposer une solution alcoolique à des enfants, donc le simple fait de ne pas avoir d'alcool nous semble une solution pour les enfants. Sans redémontrer l'efficacité clinique qui n'est peut-être pas à redémontrer sur la lévothyroxine, le fait de disposer d'un produit qui n'a qu'un seul excipient sans effet notoire pour la population pédiatrique nous semble intéressant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Non, mais ça c'est très bien. Qu'il n'y ait pas d'alcool, c'est parfait, mais je vous fais remarquer quand même qu'avec les gouttes, c'est de 5 milligrammes en 5 milligrammes, alors que pour vous cela passe pratiquement de 10 en 10 milligrammes. Les ajustements pour les tout petits sont moins fins qu'avec les gouttes.

Cécile Clerc.- C'est un peu moins fin, nous vous l'accordons.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'avis des experts va dans le sens de dire que cela peut être à 5 milligrammes près.

Hervé Monpeyssen.- Nous devons faire notre mea culpa. Aujourd'hui, TSOLUDOSE n'étant pas remboursé et les experts endopédiatres étant des hospitaliers majoritairement, ils ne prescrivent pas de produits non remboursés. C'est pour cela que nous manquons d'expérience pratique, et c'est vrai que les centres hospitaliers n'ont pas pour habitude de prescrire des produits non remboursés, donc c'est un cercle vicieux.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais vous pouvez faire une étude pour cela, Monsieur.

Pierre Cochat, Président.- C'est logique. Actuellement, on ne peut pas dire que votre cible soit les nouveau-nés. Je suis d'accord sur le fait que cela représente une toute petite population qui est à la marge, il n'y a pas de discussion, mais on ne peut pas considérer que votre présentation soit adaptée aux nouveau-nés actuellement. Ce n'est pas possible. Il y a une autre question de Serge Kouzan.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais savoir si les données que vous avez présentées sur l'absence d'interaction avec les IPP faisaient partie de votre dossier de présentation initial.

Asri Benkritly.- Oui, tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, nous vous remercions pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bon après-midi. Au revoir.

(Fabrice Jover, Cécile Clerc, Asri Benkritly et Hervé Monpeyssen quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Avez-vous d'autres commentaires ? Je rejoins ce qu'a dit Patrick, clairement. Ce n'est pas l'essentiel des indications, mais le nouveau-né n'est pas traité correctement, c'est évident.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Oui. Ils n'ont pas répondu à notre question sur la population des tout petits.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Ce n'est pas adapté, point final.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Non, ce n'est pas adapté, tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Si vous n'avez pas d'autre commentaire, nous proposons de ne rien changer, en fait. Il y a un problème administratif concernant leur dernière question sur le fait de reporter un peu le dossier par rapport à tout ce qu'ils attendent. Je me tourne vers le chef de projet ou Sophie. Est-ce possible ? Cela ne me paraît pas possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est quand même un autre dossier. Ils vont déposer de nouveaux dosages. Ce sera un complément de gamme que nous traiterons au moment où nous aurons le dossier. Là, il faut encore attendre que ce soit autorisé par l'ANSM, ensuite que nous recevions le dossier, que nous trouvions une place en commission, et comme ce sont d'autres dosages, nous ferons un complément de gamme.

Sophie Kelley, pour la HAS- Nous ne le repasserons pas. Nous compléterons avec un avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ce sera complètement différent et à ce moment-là, nous verrons si ces dosages sont plus adaptés aux enfants, mais dans un autre dossier à part. Nous ne pouvons pas décaler.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'étais quand même assez convaincu, en tout cas chez l'adulte, par le fait qu'utiliser un moyen de dispenser beaucoup plus efficace et plus fiable que le système SERB était quand même non négligeable, et le fait d'avoir un seul excipient plutôt qu'une série d'excipients me paraissait relativement convaincant. Est-ce que cela mérite l'ASMR IV ? Je ne peux pas répondre. Tout de même, j'étais assez convaincu par le fait qu'il y a de l'innovation, quelque part, même si ce n'est pas de l'innovation démontrée. C'est quand même de l'innovation pharmaceutique.

Pierre Cochat, Président.- Le problème est de savoir si c'est suffisant pour en faire une ASMR IV.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà, c'est la question que je me pose. Tout de même, j'étais assez sensible à leurs arguments, en particulier pour les personnes âgées qui ont du mal à avaler, etc.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pour les troubles neurologiques, etc.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir quelle était l'opinion des gens qui avaient regardé le dossier sur l'absence d'interaction avec les IPP. Est-ce un avantage médicalement pertinent ou pas, en sachant que c'est un médicament à marge thérapeutique étroite ?

François Lacoïn, membre de la CT.- La question de Serge tombe bien parce que je voulais intervenir là-dessus. Effectivement, il y avait une étude dans le dossier avec les IPP qui avait montré qu'il n'y avait pas d'interférence. Cette notion, comme ils l'ont dit, nous l'avions déjà.

Par contre, l'avertissement de l'ANSM et ce qui a été demandé par l'EMA est une notion que je n'avais pas quand nous avons regardé le dossier. Cela me paraît être un élément plutôt intéressant parce que quand on voit le nombre de patients qui sont sous IPP, qui est malheureusement considérable et beaucoup trop important, je pense que cela peut être intéressant et que cela fait peut-être partie des problèmes qu'on rencontre dans l'ajustement des doses.

Ceci étant dit, je pense que cette forme en gouttes n'est pas indiquée. La cible de patients n'est pas si importante que cela. S'agissant des difficultés de déglutition des personnes âgées, quand on voit ce qu'elles absorbent déjà comme comprimés sans énormément de difficulté, je ne suis pas persuadé que l'apport des gouttes soit considérable. Je pense que si vraiment il

il y a des problèmes, il y a moyen de réduire un certain nombre de comprimés pas forcément nécessaires.

Je pense que chez l'enfant il y a un élément important qui est l'absence d'alcool, et je ne parle pas du nouveau-né pour lequel je suis bien d'accord que les dosages ne sont pas adaptés. Chez l'enfant plus grand où nous avons moins de problèmes d'adaptation de dose et où nous avons un schéma thérapeutique plus adapté, je pense que le fait qu'il n'y ait pas d'alcool est important.

Après, l'autre aspect qui m'intéresse est celui des IPP. Pour autant, je ne pense pas que cela justifie de modifier notre jugement initial.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Un chef de projet, pour la HAS.- Si je peux intervenir, nous n'avions pas cette notion de signal de pharmacovigilance de l'EMA au moment du dossier. Après, comme ce n'est pas encore tranché ni dans un sens ni dans l'autre, cela ne change rien pour l'instant vu que cela n'a pas encore été acté par l'ANSM.

Pierre Cochat, Président.- Oui, il ne faut pas le faire intervenir dans la discussion. Jean-Pierre ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Dans la contribution de patients, il y avait un autre élément et je suis étonné qu'ils ne soient pas revenus dessus. C'est le fait que de mémoire, il n'y a pas besoin de le conserver au réfrigérateur.

Pierre Cochat, Président.- Si, il l'a redit au début.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Cela m'a échappé.

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai que ce n'est pas négligeable.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'était très valorisé par les patients et les parents. Entre cela et les troubles de la déglutition, je me demande quand même si nous ne devons pas en tenir compte.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela vaut peut-être une ASMR IV. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est entendable. Je pense que cela va être à l'appréciation de chacun, donc je propose que nous votions entre le maintien et le non-maintien, et si ce n'est pas le maintien, nous reviendrons dessus. Il y avait Hugues, pour une dernière intervention.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je me posais une question de gastroentérologue sur l'interaction entre les IPP et la L-THYROXINE. Je me posais la question de savoir si c'était un problème purement galénique de dissolution des comprimés, auquel cas cela ne paraît pas jouer avec des médicaments qui ont une absorption dans le grêle et qui ont une longue demi-vie, si c'est un problème de pH et donc d'absorption en général de la L-THYROXINE quelle que soit la forme galénique, ou si c'est une problématique d'induction des cytochromes où, là encore, la forme galénique ne jouera pas.

C'est une question totalement naïve.

Pierre Cochat, Président.- Je n'ai pas la réponse directe, mais ce que je sais, c'est que l'absorption de beaucoup de médicaments, notamment jéjunale, est très influencée par le pH et que c'est par ce biais que les IPP peuvent éventuellement interagir, mais peut-être que le chef de projet a d'autres explications.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans le diaporama, ils notaient « les IPP, en supprimant les sécrétions gastriques acides, réduisent l'absorption de la lévothyroxine en particulier dans les formes comprimées ».

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui, mais c'est justement ce point qui me pose problème. Ce n'est pas aussi trivial que cela, et si c'est vraiment un problème de pH il n'y a pas vraiment de raison, pour des médicaments notamment à demi-vie très longue comme cela. Si l'absorption est un peu retardée, on s'en fiche. Je crois que la demi-vie de la L-THYROXINE est de trois semaines, donc je ne vois pas d'argument très fort, sauf démonstration contraire, pour que la forme en gouttes soit supérieure à la forme comprimée.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- De toute façon, les dosages sont régulièrement adaptés. Quelqu'un qui prend un IPP tous les jours va de toute façon adapter le dosage de sa lévothyroxine, sauf si on l'arrêtait d'un seul coup.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce que j'allais dire. Ce qui comptera, c'est le dosage sanguin.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Oui, donc je ne pense pas que ce soit un argument.

Pierre Cochat, Président.- Peut-être que c'est vrai en théorie, mais en pratique cela ne change rien.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Oui, puisque de toute façon on dose en fonction de la personne.

Pierre Cochat, Président.- La seule chose, c'est qu'il faut que les patients soient bien informés pour savoir qu'en cas d'arrêt des IPP concomitants, cela peut modifier le taux de TSH et de T4.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Ils vont le sentir, après, au niveau de la clinique.

François Lacoïn, membre de la CT.- Les patients jonglent beaucoup avec leur IPP, quand même, donc ce n'est pas vrai de dire qu'il y a une prise régulière d'IPP. Ils en prennent huit jours, ils arrêtent quatre jours, ils en reprennent, ils font leur cuisine.

Dominique Tregoures, membre de la CT.- Il y en a certains qui aiment bien, qui persistent à les prendre tous les jours.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions entre le maintien et le non-maintien et que nous revenions sur le non-maintien si c'était le cas. Stéphanie, nous pouvons y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 14 voix pour le maintien de l'avis et 5 voix contre.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire