

Décision n° 2025.0195/DC/SEM du 24 JUILLET 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité EMCITATE (tiratricol)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 24 juillet 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité EMCITATE (tiratricol) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire EGETIS THERAPEUTICS AB pour la spécialité EMCITATE (tiratricol), reçue le 1^{er} avril 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 14 avril 2025 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 16 avril 2025 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 18 avril 2025 au demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 18 avril 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 16 juillet 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament EMCITATE (tiratricol), dans l'indication « traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire EGETIS THERAPEUTICS AB a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'une majorité des patients présentent une déficience intellectuelle, sans acquisition du langage, des dystonies sévères, une quadriplégie, et un risque de mort subite. L'espérance de vie est d'environ 95 % à 10 ans, et passe à 35 % à 60 ans. Les causes de décès sont majoritairement liées aux infections pulmonaires et aux complications de l'hypotonie du cou entraînant des fausses routes alimentaires. La prévalence serait d'environ 70 patients en France.
- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints de déficit en MCT8, dès la naissance. La prise en charge actuelle de la maladie est symptomatique et non spécifique.

La CT a néanmoins estimé que :

- La mise en œuvre du traitement peut être différée compte tenu des effets uniquement biologiques observés dont la pertinence clinique pour la maladie ne paraît pas évidente. En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard de l'absence de donnée comparative versus placebo, ne permettant pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous EMCITATE (tiratricol).
- Ce médicament n'est pas présumé innovant car il ne représente pas une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel pour les patients. En effet, l'efficacité d'**EMCITATE (tiratricol)** a été évaluée uniquement dans une étude non comparative reposant sur des critères biologiques, sans démonstration d'amélioration sur des critères cliniquement pertinents, notamment neurologiques. L'absence d'étude comparative *versus* un placebo et l'absence de résultat sur des critères cliniquement pertinents, ne permettent pas d'estimer l'éventuel bénéfice clinique dans cette maladie. De plus, cela ne permet pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous tiratricol et par conséquent, une perte de chance pour les patients. Par ailleurs, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible.
Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et n'est pas susceptible de combler un besoin médical non couvert car il ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, non spécifique et à visée symptomatique. En outre, l'étude en cours qui est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée *versus* placebo n'est pas non plus une étude démonstrative du bénéfice clinique car elle a pour objectif de mesurer les effets de l'arrêt du traitement par EMCITATE (tiratricol) chez des patients atteints de déficit en MCT8 dès l'âge de 4 ans.

Le collège s'approprie les motifs de la CT sur l'ensemble des points.

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 2° et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance ».

Par suite, la demande d'autorisation d'accès précoce ne peut qu'être rejetée.

Article 2

Le directeur général de la Haute Autorité de santé est chargé de l'exécution de la présente décision qui sera publiée au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 24 juillet 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
P^r Lionel COLLET
Signé

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

tiratricol

EMCITATE 350 µg,

Comprimés dispersibles

Accès précoce post-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025

- Thyrotoxicose périphérique
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson / Nouveau-né

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance. »

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'une majorité des patients présentent une déficience intellectuelle, sans acquisition du langage, des dystonies sévères, une quadriplégie, et un risque de mort subite ; l'espérance de vie est d'environ 95 % à 10 ans, et passe à 35 % à 60 ans. Les causes de décès sont majoritairement liées aux infections pulmonaires et aux complications de l'hypotonie du cou entraînant des fausses routes alimentaires. La prévalence serait d'environ 70 patients en France.

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, dans la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints de déficit en MCT8, dès la naissance. La prise en charge actuelle de la maladie est symptomatique et non spécifique.

La mise en œuvre du traitement peut être différée compte tenu des effets uniquement biologiques observés dont la pertinence clinique pour la maladie n'est pas démontrée. En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard de l'absence de donnée comparative versus placebo, ne permettant pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous tiratricol.

Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie), dans l'indication revendiquée. En effet, l'efficacité d'EMCITATE (tiratricol) a été évaluée uniquement dans une étude non comparative reposant sur des critères biologiques, sans démonstration d'amélioration sur des critères cliniquement pertinents, notamment neurologiques. L'absence d'étude comparative versus un placebo et l'absence de résultat sur des critères cliniquement pertinents, ne permettent pas d'estimer l'éventuel bénéfice clinique dans cette maladie. De plus, cela ne permet pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous tiratricol et par conséquent, une perte de chance pour les patients. De plus, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible.

Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et n'est pas susceptible de combler un besoin médical non couvert car il ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, non spécifique et à visée symptomatique. De plus, l'étude en cours qui est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo n'est pas non plus une étude démonstrative du bénéfice clinique du tiratricol car elle a pour objectif de mesurer les effets de l'arrêt du traitement par tiratricol chez des patients atteints de déficit en MCT8 dès l'âge de 4 ans.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	7
3. Synthèse des données	7
3.1 Données disponibles	7
3.2 Synthèse des données d'efficacité	8
3.2.1 Etude non comparative TRIAC I	8
3.2.2 Résultats de l'étude de cohorte rétrospective EMC	9
3.3 Profil de tolérance	10
3.4 Synthèse des données d'utilisation	10
3.5 Modification du parcours de soins	11
3.6 Programme d'études	11
4. Discussion	12
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	13
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	13
5.2 Absence de traitement approprié	13
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	13
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	13
5.5 Recommandations	14

Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « Traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	tiratricol (H03AA04) EMCITATE 350 microgrammes, comprimés dispersibles – Boîte de 60 comprimés (CIP : 34009 303 107 0 0)
Laboratoire	EGETIS THERAPEUTICS AB
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (12 février 2025) : procédure centralisée Plan de gestion des risques
Conditions et statuts	– Conditions de prescription et de délivrance – Liste I – Médicament à prescription hospitalière (PH) – Médicament de prescription réservée à certains médecins spécialistes (PRS) : pédiatrie, endocrinologie-diabétologie-nutrition, neurologie ou génétique médicale – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement – Statuts particuliers – Médicament orphelin : octobre 2017 – ATU nominative (octobre 2020) / accès compassionnel (juillet 2021)
Posologie dans l'indication évaluée	La dose initiale recommandée pour les patients d'un poids corporel égal ou supérieur à 10 kg est de 350 microgrammes par jour et de 175 microgrammes (un demi-comprimé) par jour pour les patients ayant un poids corporel inférieur à 10 kg. Utilisation par voie orale ou administration par sonde de nutrition entérale. « Pour plus de précision, se référer au RCP »
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'hormones thyroïdiennes.
Mécanisme d'action	Le tiratricol (acide 3,3',5-triiodothyroacétique) est un métabolite circulant naturellement de l'hormone thyroïdienne active (T3).
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Aux Etats-Unis, EMCITATE (tiratricol) n'a pas l'AMM. En Europe, les évaluations en vue de la prise en charge sont en cours dans les autres pays.

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – [Date]

- Calendrier d'évaluation :
- Date d'examen et d'adoption : 16 juillet 2025.
- Contribution de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

1. Environnement médical

1.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

Le syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (SAHD) ou déficit en MCT8 (*Monocarboxylate Transporter 8*), transporteur membranaire hautement spécifique des hormones thyroïdiennes, en particulier au niveau du système nerveux central (SNC) est un syndrome de déficience intellectuelle lié à l'X affectant les garçons, caractérisé par une hypotonie infantile précoce, des mouvements anormaux de type dystoniques et / ou choréo-athétosiques, une diminution de la masse et de la force musculaire, une déficience intellectuelle, une quadriplégie spastique progressive avec rétractions articulaires, un faible poids, parfois une épilepsie. Le profil biologique des hormones thyroïdiennes est spécifique du syndrome, avec une hypothyroïdie au niveau cérébral et inversement une dysthyroïdie périphérique.

Les crises d'épilepsie sont d'apparition plus tardive, souvent accompagnées d'une résistance aux médicaments. Le déficit en MCT8 (ou syndrome d'Allan-Herndon-Dudley) se caractérise par un large éventail d'atteintes cliniques acquises, secondaires à une thyrotoxicose périphérique chronique causée par des concentrations sériques élevées de T3 et par un retard neurodéveloppemental variable dû à un manque de T3 dans le cerveau¹. La plupart des femmes hétérozygotes ne sont pas cliniquement affectées mais peuvent présenter des anomalies mineures des tests thyroïdiens. Cette pathologie est liée à des mutations du gène SLC16A2 (Solute Carrier Family 16, Member 2) situé sur le chromosome X et responsable de la synthèse de la protéine MCT8 (Monocarboxylate Transporter 8). Cette protéine joue un rôle essentiel dans l'absorption cellulaire de la prohormone inactive thyroxine (T4) et de la triiodothyronine bioactive^{2,3}.

Les déséquilibres hormonaux thyroïdiens dans les tissus périphériques et le cerveau conduisent ainsi à deux présentations cliniques concomitantes : l'atteinte neurologique et la thyrotoxicose qui provoque un hypermétabolisme.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

Le tableau clinique varie d'un patient à l'autre, avec des symptômes et une gravité le plus souvent significatifs.

L'atteinte neurologique, sévère dans la majorité des cas, se caractérise par un retard du développement cognitif et moteur sévère, avec une absence d'acquisition du langage chez une majorité des patients, une hypotonie centrale, des mouvements anormaux de dystonie et/ou choréo-athétosiques, une quadriplégie spastique progressive avec rétractions articulaires, une spasticité, une atteinte des réflexes primitifs et parfois des crises d'épilepsie. Les manifestations neurologiques représentent souvent les premiers signes cliniques de la maladie.

¹ Bauer AJ, Auble B, Clark AL, Hu TY, Isaza A, McNerney KP, et al. Unmet patient needs in monocarboxylate transporter 8 (MCT8) deficiency: a review. *Front Pediatr*. 2024;12:1444919.

² Persani L, Rodien P, Moran C, Edward Visser W, Groeneweg S, Peeters R, et al. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur Thyroid J*. 1 août 2024;13(4):e240125.

³ PNDS. Syndrome de Allan Herndon-Dudley (SAHD) (MCT8 thyroid hormone transporter). 2020

Les patients présentant la forme sévère classique (de l'ordre de 2/3 des SAHD) n'auront pas acquis à l'âge adulte de station assise stable ou la marche. Le langage est le plus souvent absent ou limité à quelques mots et dysarthrique. Les patients présentent une déficience intellectuelle sévère et des troubles moteurs invalidants (dystonie, choréo-athétose), donc un polyhandicap.

Dans la forme modérée (de l'ordre de 1/3 des SAHD), les patients peuvent acquérir une marche autonome et un langage construit, souvent dysarthrique. Une déficience intellectuelle légère à modérée est associée. Certains patients acquièrent des capacités de lecture et d'écriture. L'hypotonie axiale peut persister associée à une fatigabilité et un aspect de « tête tombante » et une incontinence salivaire.

Un décès prématuré est possible dans le SAHD en lien le plus souvent avec des complications liées au polyhandicap, en particulier les infections et/ou pneumopathies d'inhalation récurrentes. Certains décès inexpliqués ont été décrits sans qu'une cause cardiaque ou autre n'ait pu être identifiée.

Le déficit en MCT8 induit une perturbation de l'homéostasie des hormones thyroïdiennes causée par le dysfonctionnement (qui peut être partiel ou total, ce qui explique la variabilité de la sévérité) du transporteur MCT8, entraînant une thyrotoxicose périphérique, c'est-à-dire une T3 élevée dans les organes et systèmes corporels **Erreur ! Signet non défini.** La thyrotoxicose entraîne une accélération du métabolisme de base, une augmentation de la thermogénèse tissulaire et réduit les taux de cholestérol sérique et la résistance vasculaire systémique⁴. Elle induit également une atrophie musculaire et une faiblesse musculaire généralisée, une altération du métabolisme osseux (ostéoporose), une insuffisance pondérale, un affaiblissement du système immunitaire, un retard de croissance et des symptômes cardiovasculaires tels qu'une accélération, modification du rythme cardiaque et une hypertension artérielle⁵.

La plupart des patients avec un déficit en MCT8 sont en insuffisance pondérale sévère en raison de l'hypermétabolisme causé par un taux sérique élevé de T3³. L'insuffisance pondérale entraîne un affaiblissement du système immunitaire et une sensibilité aux infections, avec un risque accru de décès⁶.⁷ L'insuffisance pondérale sévère entraîne un retard de croissance. L'insuffisance pondérale chez le nourrisson, par exemple, a d'autres effets importants sur les développements moteurs et cognitifs déjà limités, tels que la motricité fine et la motricité globale, ainsi que la perception visuelle⁸. Le déficit en MCT8 a un impact direct sur la physiologie des muscles. La thyrotoxicose entraîne une réduction des fibres musculaires squelettiques et une atrophie musculaire (ce qui entraîne par exemple des scolioses).

Le déficit en MCT8 a un impact sur le métabolisme osseux avec une diminution de la densité minérale osseuse : les patients atteints de MCT8 souffrent d'ostéoporose et de fractures fréquentes^{9,10}. Chez les patients avec des problèmes nutritionnels sévères et un hypermétabolisme, une sonde d'alimentation peut être nécessaire. Les problèmes nutritionnels peuvent également entraîner un déséquilibre

⁴ Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* oct 2016;26(10):1343-421.

⁵ Remerand G, Boespflug-Tanguy O, Tonduti D, Touraine R, Rodriguez D, Curie A, et al. Expanding the phenotypic spectrum of Allan-Herndon-Dudley syndrome in patients with SLC16A2 mutations. *Dev Med Child Neurol.* déc 2019;61(12):1439-47.

⁶ van Geest FS, Groeneweg S, van den Akker ELT, Bacos I, Barca D, van den Berg SAA, et al. Long-Term Efficacy of T3 Analogue Triac in Children and Adults With MCT8 Deficiency: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 17 févr 2022;107(3):e1136-47.

⁷ Dobner J, Kaser S. Body mass index and the risk of infection - from underweight to obesity. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* janv 2018;24(1):24-8.

⁸ Mireku MO, Cot M, Massougbodji A, Bodeau-Livinec F. Relationship between Stunting, Wasting, Underweight and Geophagy and Cognitive Function of Children. *J Trop Pediatr.* 1 oct 2020;66(5):517-27.

⁹ Schwartz CE, May MM, Carpenter NJ, Rogers RC, Martin J, Bialer MG, et al. Allan-Herndon-Dudley syndrome and the monocarboxylate transporter 8 (MCT8) gene. *Am J Hum Genet.* juill 2005;77(1):41-53.

¹⁰ Tuchendler D, Bolanowski M. The influence of thyroid dysfunction on bone metabolism. *Thyroid Res.* 20 déc 2014;7:12.

des électrolytes tels que le potassium, le sodium, le magnésium et le calcium, ce qui peut être associé à un risque accru d'arythmies cardiaques¹¹.

Les patients avec un déficit en MCT8 ont un pronostic défavorable avec un impact important sur l'espérance de vie : une étude d'histoire naturelle de la maladie a rapporté une espérance de vie médiane de 35 ans, et environ un tiers des patients ne survivent pas jusqu'à l'âge adulte. **Erreur ! Signet non défini.** Les causes de décès les plus fréquentes sont les infections pulmonaires (28%), y compris par aspiration, et les morts subites (19%), qui surviennent probablement en raison de pathologies cardiovasculaires causées par la thyrotoxicose et l'hypermétabolisme. **Erreur ! Signet non défini.**

Épidémiologie

La Banque Nationale de Données Maladies Rares (BNDMR) comptabilise 55 patients atteints de déficit en MCT8. Selon Orphanet¹² la prévalence serait d'environ 70 patients en France.

1.2 Prise en charge actuelle

A ce jour, il n'existe pas de médicament indiqué dans le traitement de la thyrotoxicose liée au déficit en MCT8 ni aucun traitement spécifique du déficit en MCT8. En l'absence de traitement efficace et spécifique, seules des mesures soulageant les symptômes sont disponibles.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour le traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients avec un déficit en MCT8. La dystonie peut être traitée par certains médicaments, notamment les anticholinergiques, la L-DOPA, la carbamazépine ou le lioréal. En cas de crises convulsives, les antiépileptiques standards sont utilisés.

→ Traitements non-médicamenteux

La prise en charge symptomatique non-médicamenteuse comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et l'orthophonie.

1.3 Couverture du besoin médical

Ces traitements médicamenteux et non médicamenteux ne sont pas considérés comme des comparateurs cliniquement pertinents. Le besoin médical est donc actuellement non couvert.

2. Synthèse des données

2.1 Données disponibles

L'évaluation d'EMCITATE (tiratricol) repose sur une étude clinique TRIAC I, de phase II, monobras, multicentrique ayant évalué la tolérance et l'efficacité de tiratricol chez des patients atteints de déficit en MCT8 ainsi que l'étude EMC, rétrospective, de suivi de patients issus de l'étude TRIAC I et de patients ayant reçu le tiratricol dans le cadre d'une procédure dérogatoire.

L'étude clinique TRIAC II n'est pas présentée car elle a évalué une dose hors AMM de tiratricol.

¹¹ American Heart Association. Part 10.1: Life-Threatening Electrolyte Abnormalities. Circulation. 13 déc 2005;112(24_supplement):IV-121.

¹² Orphanet: Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley

2.2 Synthèse des données d'efficacité

2.2.1 Etude non comparative TRIAC I

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II non comparative, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'effet du tiratricol sur les concentrations sériques des hormones thyroïdiennes T3 ainsi que TSH, T4 libre, T4 totale et reverse T3 chez des patients adultes, adolescents, enfants et nourrissons, avec un déficit en MCT8 après 12 mois de traitement.

L'étude a débuté le 15/10/2014 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 28 mai 2018.

Traitements reçus

Un total de 46 patients a été inclus pour recevoir du tiratricol à la posologie de l'AMM.

Population de l'étude

Sur les 46 patients inclus dans l'étude, 2 ont arrêté le traitement suite à la décision du médecin (l'un en raison de la durée du trajet jusqu'au centre et l'autre en raison d'une comorbidité sévère), un patient a été perdu de vue, un patient a arrêté l'étude pour non-observance du traitement, un autre à cause du développement de la maladie de Graves et un patient est décédé en raison d'une septicémie.

A l'inclusion, l'âge médian des patients était de 7,1 ans (min – max : 0,8 - 66,8 ans), avec 5 patients âgés de moins de 2 ans, 14 patients âgés entre 2 et 6 ans et entre 6 et 11 ans, 8 patients âgés entre 12 et 17 ans et 5 âgés de plus de 18 ans. Les concentrations moyennes de T3 sériques étaient de 320 (± 103) ng/dL ($4,91 \pm 1,57$ nmol/L). Le z-score moyen pour le poids par rapport à l'âge était de $-2,84 \pm 1,88$ et 30/46 patients étaient en insuffisance pondérale (z-score < -2).

Tous les patients avaient un handicap intellectuel et moteur sévère, 41/46 patients étant en fauteuil roulant et ne pouvaient pas se tenir assis de façon autonome.

Malgré l'immobilisation, la fréquence cardiaque au repos était très supérieure aux normes chez 19 patients et une hypertension systolique était présente chez 12 patients.

Les traitements les plus fréquents à l'inclusion étaient : un laxatif chez 19 patients (41 %), les antiépileptiques chez 16 patients (33 %), les relaxants musculaires pour 15 patients (33 %) et des vitamines/suppléments chez 8 patients (17 %). Aucun changement significatif de traitement concomitant n'a été effectué au cours de l'étude.

La dose de tiratricol a été titrée dans le but d'atteindre la fourchette cible pour les adultes de T3 de 1,4 à 2,5 nmol/L.

Critères de jugement

Les critères de jugement principaux étaient :

- Variation des concentrations sériques de T3 (en ng/dL et/ou nmol/L, facteur de conversion 0,01536)¹³,
- Variations des concentrations des autres hormones thyroïdiennes :
 - TSH sérique en mU/L ;
 - T4 libre (FT4, en ng/dL ou pmol/L, facteur de conversion 12,87),
 - T4 totale (en µg/dL ou nmol/L, facteur de conversion 12,87),
 - Reverse T3 (rT3, en ng/dL ou nmol/L, facteur de conversion 0,01536).

Les critères de jugement secondaires exploratoires étaient :

¹³ Les dosages d'hormones thyroïdiennes étaient réalisés de façon centralisée par l'EMC.

- Des critères cliniques (variation du poids, de la fréquence cardiaque, et de la pression artérielle),
- Des critères biologiques (variation de la SHBG sérique, du cholestérol total, et de la créatine kinase sérique).

Résultats sur les critères de jugement principaux

Variation des concentrations sériques de T3 (population ITT)

Après 12 mois de traitement, chez les 45 patients évaluable, la concentration sérique de T3 moyenne est passée de 4,97 nmol/L à 1,82 nmol/L, soit une réduction de -3,15 nmol/L [-3,62 ; -2,68] ($p < 0,0001$).

Variation des concentrations des autres hormones thyroïdiennes

Les variations des différentes autres hormones thyroïdiennes sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 1- Variation des hormones thyroïdiennes – CJP de l'étude TRIAC

	Moyenne à l'inclusion	Moyenne à 12 mois	Variation moyenne [IC 95 %]	P Value
TSH (mU/L)*	2,91 ($\pm$ 1,68)	1,02 ($\pm$ 1,14)	-1,89 [-2,39 ; -1,39]	< 0,001
T4 libre (pmol/L)	9,68 ($\pm$ 2,96)	3,39 ($\pm$ 1,6)	-6,28 [-7,15 ; -5,41]	< 0,001
T4 totale (nmol/L)	55,96 ($\pm$ 12,95)	24,38 ($\pm$ 9,44)	-31,58 [-35,15 ; -28,01]	< 0,001
Reverse T3 (nmol/L)	0,12 ($\pm$ 1,0)	0,04 ($\pm$ 0,04)	-0,08 [-0,1 ; 0,05]	< 0,001

Résultats sur les critères de jugement secondaires sans gestion du risque alpha

Compte tenu de la nature non comparative de l'étude, les critères de jugement secondaires sont présentés à titre indicatif.

	N	Moyenne à l'inclusion ($\pm$ ET)	Moyenne à 12 mois ($\pm$ ET)	Variation moyenne [IC95%]
Poids pour l'âge (score z)	45	-2,85 ($\pm$ 1,90)	-2,63 ($\pm$ 1,74)	0,22 [0,01 ; 0,45]
Fréquence cardiaque au repos (bpm)	34	112,4 ($\pm$ 23,1)	103,5 ($\pm$ 17)	-8,9 [-15,6 ; -2,3]
Fréquence cardiaque moyenne sur 24 h (bpm)	31	102,4 ($\pm$ 13,6)	97,3 ($\pm$ 9,2)	-5,1 [-9 ; -1,2]
PA systolique (mmHg)	35	107,1 ($\pm$ 8,4)	103 ($\pm$ 10,4)	-4,1 [-8,1 ; -0,1]
SHBG (nmol/L)	44	209,2 ($\pm$ 87,7)	177,3 ($\pm$ 73)	-31,9 [-50,3 ; -13,5]
Cholestérol total (mmol/L)	45	3,27 ($\pm$ 0,76)	3,41 ($\pm$ 0,73)	0,14 [0,02 ; 0,29]
CK (U/L)	45	111,8 ($\pm$ 97,5)	168,1 ($\pm$ 140,6)	56,3 [27,3 ; 78,1]

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude TRIAC I dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

2.2.2 Résultats de l'étude de cohorte rétrospective EMC

L'étude de cohorte EMC est une étude de suivi menée par l'Erasmus Medical Center, basée sur le suivi à long terme (6 ans) des patients de l'essai TRIAC I ($n=27$) et des patients traités par tiratricol dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel ($n=40$). Les données collectées étaient rétrospectives.

Le critère d'évaluation principal était la variation des concentrations sériques de T3 entre l'inclusion et la dernière mesure disponible. Les données obtenues pour mesurer l'efficacité correspondaient à la

plus longue durée de traitement disponible pour chaque patient et non plus à une date précise comme pour l'étude TRIAC I.

Au total, la durée moyenne de suivi a été de 1,6 ans, avec 56 % des patients qui ont été suivis moins de 2 ans, et 14 % des patients qui ont été suivis plus de 5 ans.

L'âge moyen des patients de cette étude était de 4,6 ans, les patients étaient traités environ depuis 2,2 ans (min : 0,2 ; max 6,2) ; la concentration en T3 était de 4,58 nmol/L et le poids corporel était de -2,8 (Z score).

La concentration sérique de T3 est passée de 4,52 nmol/L à 1,59 nmol/L à la dernière visite.

2.3 Profil de tolérance

Données issues de l'étude TRIAC I

Au total, 46 patients ont reçu au moins une dose de tiratricol. Parmi eux, 40 ont terminé les 12 mois de traitement prévus. Les 6 autres patients ont arrêté le traitement après avoir pris le médicament pendant quelques jours à 11 mois.

Au total, 93 % (43/46) des patients ont eu un événement indésirable (EI) ; parmi eux, 7 ont été considérés comme étant liés au traitement.

Les principaux événements indésirables ont été les infections (80 %), avec notamment une gastroentérite et une nasopharyngite chez 11 patients (24 %), la grippe chez 9 patients (20 %), des otites chez 5 patients (11 %), des infections des voies aériennes supérieures chez 9 patients (20 %), les troubles gastrointestinaux (28 %) avec notamment la diarrhée et des vomissements chez 5 patients (11 %) chacun.

Parmi les EI graves, il y a eu notamment 5 crises d'épilepsie et un décès survenu pendant la période de l'étude, chez un garçon de 12 ans suite à une défaillance multi-organes.

Données issues du RCP

« Les effets indésirables les plus couramment signalés associés au traitement par le tiratricol étaient l'hyperhidrose (7 %), la diarrhée (6 %), l'irritabilité (2 %), l'anxiété (2 %) et les cauchemars (2 %). Ces réactions systémiques se sont généralement produites au début du traitement et/ou lorsque la dose a été augmentée, et elles ont été généralement résolues en quelques jours. »

Le résumé des risques du PGR d'EMCITATE (tiratricol) (version 1.0 du 11/12/2024) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	– Aucun
Risques importants potentiels	– Aucun
Informations manquantes	– Utilisation chez les nourrissons (âgés de 1 an ou moins) – Innocuité à long terme (y compris, mais sans s'y limiter, les effets à long terme sur les muscles squelettiques et le cœur)

2.4 Synthèse des données d'utilisation

EMCITATE (tiratricol) est disponible chez les patients atteints d'un déficit en MCT8 en ATU nominative (ATUn) depuis octobre 2020, puis en accès compassionnel (AC) depuis juillet 2021.

On dispose de données collectées chez 13 patients ayant reçu au moins 1 dose de traitement dans ces cadres dérogatoires.

Les critères d'autorisation de l'accès compassionnel étaient les suivants :

- Traitement du déficit MCT8 génétiquement confirmé, chez l'enfant au moment du diagnostic ou chez l'adulte ;

Ou

- Patients adultes nécessitant une suppression de la sécrétion de la thyroïdostimuline (TSH), en particulier pour les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes pour lesquels un traitement par hormones thyroïdiennes ne permet pas une suppression suffisante, et pour les patients atteints de cancers différenciés de la thyroïde ayant subi une chirurgie thyroïdienne.

L'âge moyen des patients était de 3,1 ($\pm$ 2,1) ans au diagnostic (N=12) et de 3,9 ($\pm$ 2,4) ans à l'initiation du traitement (N=13). Tous les patients étaient de sexe masculin. A l'initiation du traitement, le poids variait entre 7,8 kg et 22,0 kg, et la taille entre 78,5 cm et 121,0 cm. Le z-score moyen du poids était de -1,6 ($\pm$ 1,9) et le z-score moyen de la taille était de -0,4 ($\pm$ 1,7).

Données d'efficacité dont la qualité de vie

Pour les 13 patients traités pour un déficit en MCT8 :

- les résultats biologiques étaient disponibles pour 11 patients, les concentrations sériques en T3 libre ont diminué pour 9 patients. Les concentrations sériques en TSH et T4 libre ont diminué au cours du suivi pour tous les patients. Pour deux patients, ces valeurs ont évolué de manière non-homogène.
- les résultats des examens cliniques étaient disponibles pour 8 patients, la fréquence cardiaque au repos a diminué pour 6 patients avant d'augmenter légèrement pour 3 d'entre eux ;
- sur les 6/13 patients avec des données sur la qualité du sommeil et de la communication à l'initiation du traitement et au suivi disponibles, la qualité du sommeil et de communication s'est améliorée pour 2 patients ;
- aucune fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue au 31 décembre 2024 ;

Profil de tolérance

Pour les patients atteints d'un déficit en MCT8, les EIG étaient : infection respiratoire à *mycoplasma pneumoniae*, bronchite, fracture du fémur et un EI non grave, le COVID-19.

Aucun décès n'a été déclaré depuis le début de l'accès compassionnel.

2.5 Modification du parcours de soins

Sans objet.

2.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude Re Triact (NCT05579327)	Phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo afin de mesurer les effets de l'arrêt du traitement par tiratricol chez des patients atteints de déficit en MCT8 dès l'âge de 4 ans.	Fin 2025

3. Discussion

Au total, EMCITATE (tiratricol) a suggéré son efficacité dans une étude monobras TRIAC I, qui a inclus 46 patients âgés entre 10 mois et 67 ans, avec un âge médian de 7,1 ans, souffrant de thyrotoxicose périphérique due à un déficit de MCT8, traités par tiratricol durant 12 mois. Les données de l'étude de cohorte rétrospective EMC de suivi menée par l'Erasmus Medical Center, basée sur le suivi à long terme (6 ans) des patients de l'essai TRIAC I (n=27) et des patients traités par tiratricol dans le cadre d'un programme d'accès compassionnel (n=40) sont rétrospectives et parcellaires.

En raison de l'absence d'un groupe témoin, d'un estimand comparatif bien défini, d'un contrôle de la multiplicité des analyses, toutes les analyses sont considérées comme descriptives et évaluées comme telles.

Après 12 mois de traitement, la concentration sérique de T3 moyenne évaluée sur 45 patients, est passée de 4,97 nmol/L à 1,82 nmol/L, soit une réduction de -3,15 nmol/L [-3,62 ; -2,68] ($p < 0,0001$).

Les résultats sur la variation des autres marqueurs thyroïdiens suggèrent également une diminution des taux de TSH, de T4 libre, de T4 totale et de reverse T3.

Les objectifs de l'étude non comparative étaient de limiter les éventuelles tachycardie et hypertension artérielle, cependant rarement présentes chez les patients. Les critères de jugement principaux, nombreux, étaient uniquement des critères biologiques. Les effets du tiratricol sur des critères neurologiques caractéristiques de la maladie n'ont pas été évalués et sont, de ce fait, non démontrés. La pertinence clinique des critères de jugement biologiques est très discutable. Les critères de jugement secondaires notamment la pression artérielle et la fréquence cardiaque ne sont pas cliniquement pertinents compte tenu de l'impact majoritairement neurologique et musculaire de cette pathologie. L'impact potentiel d'une baisse de la T4 et de la fT4 n'est pas clair. Les implications cliniques de la baisse de la rT3 n'ont pas non plus été entièrement élucidées. Au cours de la procédure, il a été précisé qu'il était peu probable que la baisse de la rT3 ait favorisé la conversion de la T4 en T3. Aucun suivi de la dystonie ou de la spasticité musculaire n'a été planifié, notamment en termes de profil de tolérance.

L'hétérogénéité de l'âge des patients inclus dans l'étude, allant de 10 mois à 67 ans n'entraîne pas forcément de biais dans l'analyse des résultats, compte tenu de la diversité des symptômes que l'on peut retrouver, avec une gravité des atteintes variables ; de plus cette pathologie n'étant pas neurodégénérative, le profil des patients, notamment le niveau moteur à l'inclusion, semble plus important que l'âge pour limiter l'hétérogénéité au sein de l'étude.

Il est regrettable qu'aucune étude comparative versus placebo n'ait été réalisée, compte tenu notamment de la nature peu évolutive de cette pathologie. Une telle étude, reposant sur des critères de jugement principaux cliniquement pertinents, et non pas uniquement des critères biologiques, aurait permis d'évaluer de façon robuste l'éventuel bénéfice clinique du tiratricol. On ne dispose pas non plus d'une comparaison indirecte à une cohorte d'histoire naturelle de la maladie.

La qualité de vie étant particulièrement altérée pour ces patients, il est également regrettable qu'aucune variable évaluant ce paramètre n'ait été prévue dans le protocole de l'étude clinique.

Ce médicament fait l'objet de procédures dérogatoires depuis octobre 2020 avec des données disponibles pour 13 patients français. Cependant les quelques bénéfices observés dans ce faible effectif de patients traités dans ce cadre ne permettent pas d'affirmer une éventuelle efficacité du tiratricol ; les variables évaluées étant les mêmes que celles de l'essai TRIAC I.

Compte tenu des données disponibles qui ne permettent pas d'étayer l'efficacité du tiratricol sur des critères cliniquement pertinents et du manque de recul sur sa tolérance à plus long terme et dans la population pédiatrique notamment chez le nourrisson, on ne peut exclure une perte de chance pour les patients de recevoir ce traitement.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles et des limites en termes de transposabilité des résultats, l'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie n'est à ce jour pas démontré.

4. Conclusions de la Commission de la Transparence

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités d'EMCITATE (tiratricol) chez les patients souffrant de thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints de déficit en MCT8 dès la naissance.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

4.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dès lors qu'une majorité des patients présentent une déficience intellectuelle, sans acquisition du langage, des dystonies sévères, une quadriplégie, et un risque de mort subite ; l'espérance de vie est d'environ 95 % à 10 ans, et passe à 35 % à 60 ans. Les causes de décès sont majoritairement liées aux infections pulmonaires et aux complications de l'hypotonie du cou entraînant des fausses routes alimentaires. La prévalence serait d'environ 70 patients en France.

4.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent, dans la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints de déficit en MCT8, dès la naissance. La prise en charge actuelle de la maladie est symptomatique et non spécifique.

4.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement peut être différée compte tenu des effets uniquement biologiques observés dont la pertinence clinique pour la maladie n'est pas démontrée. En effet, une perte de chance ne peut être écartée au regard de l'absence de donnée comparative versus placebo, ne permettant pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous tiratricol.

4.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent

Ce médicament n'est pas présumé innovant (au regard des comparateurs cliniquement pertinents) car il ne s'agit pas d'une nouvelle modalité de prise en charge susceptible d'apporter un changement substantiel en matière d'efficacité (y compris de qualité de vie), dans l'indication revendiquée. En effet, l'efficacité d'EMCITATE (tiratricol) a été évaluée uniquement dans une étude non comparative reposant sur des critères biologiques, sans démonstration d'amélioration sur des critères cliniquement pertinents, notamment neurologiques. L'absence d'étude

comparative versus un placebo et l'absence de résultat sur des critères cliniquement pertinents, ne permettent pas d'estimer l'éventuel bénéfice clinique dans cette maladie. De plus, cela ne permet pas d'exclure une aggravation potentielle de la maladie sous tiratricol et par conséquent, une perte de chance pour les patients. De plus, aucune donnée concernant la commodité d'emploi ou la modification du parcours de soin n'est disponible.

Le médicament ne dispose pas d'un plan de développement adapté et n'est pas susceptible de combler un besoin médical non couvert car il ne présente pas des résultats cliniques étayant la présomption d'un bénéfice pour le patient, dans le contexte de la stratégie thérapeutique existante, non spécifique et à visée symptomatique. De plus, l'étude en cours qui est une étude de phase 3 randomisée, en double aveugle, multicentrique, contrôlée versus placebo n'est pas non plus une étude démonstrative du bénéfice clinique du tiratricol car elle a pour objectif de mesurer les effets de l'arrêt du traitement par tiratricol chez des patients atteints de déficit en MCT8 dès l'âge de 4 ans.

4.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce d'EMCITATE dans l'indication « traitement de la thyrotoxicose périphérique chez les patients atteints d'un déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) (syndrome d'Allan-Herndon-Dudley), dès la naissance. »

Pour rappel, il s'agit d'un avis rendu par la Commission de la Transparence, la décision d'autoriser ou non l'accès précoce revient au collège de la HAS.