



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 décembre 2022

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 - Autre passage – Inscription (CT)

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous allons passer au dossier TSOLUDOSE. Madame Stoupa n'est pas là ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Non, nous avons juste son rapport écrit. Je vous ai préparé quelques diapositives parce que la première évaluation de ce médicament commence à dater un peu. Vous l'aviez vu pour la première fois le 19 octobre. Je vais vous rappeler rapidement quelques éléments de contexte avant de vous préciser le contenu du rapport de Madame Stoupa.

C'était l'inscription de TSOLUDOSE, qui est de la lévothyroxine sodique en solution buvable en récipient unidose, indiqué dans :

- le traitement d'un goitre euthyroïdien bénin ;
- la prévention des récurrences 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.

Pour rappel, ce médicament avait obtenu son AMM le 23 novembre 2018. Il est actuellement utilisé en France, mais non remboursé. Pour rappel, les revendications du laboratoire sont un SMR important dans toutes les indications, une ASMR IV versus L-THYROXINE SERB en solution buvable multidose en gouttes dans toutes ces indications également, et un ISP.

Concernant la stratégie thérapeutique, il existe des alternatives sous forme de comprimés et sous forme de solution multidose.

Les études disponibles pour ce dossier étaient deux études de bioéquivalence et une étude de variation de la biodisponibilité réalisées chez des volontaires sains. La bioéquivalence de la spécialité TSOLUDOSE avait été démontrée versus la spécialité TCAPS et versus la spécialité L-THYROXINE.

Concernant la tolérance, les principaux événements indésirables recensés dans les études cliniques de bioéquivalence et de biodisponibilité au cours desquelles TSOLUDOSE était administré en prise unique et chez des volontaires sains avaient été des céphalées, des douleurs dorsales, des nausées et des vomissements.

Je vous ai mis ici les principaux points du rapport de l'experte endocrinologue pédiatre pour lesquels vous aviez souhaité des informations complémentaires.

Elle précise que pour la population pédiatrique, les indications de l'AMM concernent principalement :

- 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.

Selon Madame Stoupa, une des caractéristiques favorables de TSOLUDOSE est le dosage en récipient unidose, évitant le risque de surdosage. Le fait qu'il y ait un seul excipient et l'absence d'alcool est très avantageux pour la population pédiatrique, ainsi que sa conservation à température ambiante, en sachant que les formulations actuelles sont conservées entre 2 et 8 degrés, ce qui peut souvent être contraignant pour les familles.

Il existe plusieurs dosages, néanmoins la précision est moins fine qu'avec la spécialité L-THYROXINE SERB.

En conclusion, la spécialité TSOLUDOSE en solution buvable en récipient unidose, disponible en 12 dosages, sans alcool ni excipient à effet notoire, peut apporter une amélioration dans les soins proposés actuellement à la population pédiatrique dans toutes les indications de l'AMM qui concernent cette population spécifique.

Dans la diapositive suivante, je vous ai rappelé ce que vous aviez voté lors du premier examen de cette spécialité. Vous vous étiez prononcés uniquement chez l'adulte, pour lesquels vous aviez estimé que le SMR était important, que cette spécialité n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu et pas d'ISP.

Je rappelle que vous aviez souhaité vous prononcer uniquement chez les enfants en dessous de 6 ans suite à cet éclairage par une endocrinologue pédiatre.

**Michel Clanet, Vice-Président.** - Patrick Niaudet ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.** - Je suis resté un peu sur ma faim en lisant ce rapport, dans la mesure où j'aurais bien souhaité demander à cette experte si elle avait l'expérience de l'utilisation de TSOLUDOSE chez les tout petits. Cela ne ressort pas du tout de son rapport. C'est plutôt un rapport descriptif disant « oui, cela a l'air pas mal ».

**Michel Clanet, Vice-Président.** - C'est exact.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.** - Qu'avons-nous comme expérience de cette utilisation chez les nouveau-nés ou chez les tout petits ?

**Michel Clanet, Vice-Président.** - Le chef de projet a-t-il des éléments complémentaires là-dessus ?

**Un chef de projet, pour la HAS.** - Non. C'est vrai qu'elle ne s'est pas prononcée là-dessus. Nous avons eu quelques difficultés à la joindre et c'est aussi pour cela qu'elle n'a pas pu être présente aujourd'hui. Nous sommes désolés du fait qu'il y ait seulement un rapport écrit et

qu'elle ne puisse pas être là pour répondre à vos questions. J'ai quand même l'impression que son rapport est plutôt favorable à l'utilisation chez les enfants. Il n'a pas l'air d'y avoir de restriction particulière liée à cette population-là.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Oui, mais cela ne donne pas l'idée de son expérience d'utilisation.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Oui, je sais bien.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Pour moi, ce n'est pas correct.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Avais-tu une idée précise derrière la tête, Patrick ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Non, j'aurais souhaité avoir l'avis de personnes qui l'ont utilisé, des endocrinologues pédiatres qui l'ont utilisé, pour savoir s'il y a une expérience dans cette tranche d'âge. A-t-on demandé au laboratoire si cela avait été testé chez les tout petits ?

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Nous n'avons pas l'information de la part du laboratoire. Après, vu le profil des études qu'ils ont menées, je ne pense pas qu'il y ait eu de données spécifiques chez cette population. Nous avons juste des données de bioéquivalence et de biodisponibilité.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** À partir du moment où cela n'a pas été étudié, je ne vois pas comment nous pouvons donner un avis favorable. Le rapport ne me convainc pas.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Serge Kouzan ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Je voulais savoir ce que voulait dire le bout de phrase « la précision est moins fine », et si cela a un impact clinique.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** J'ai dû restreindre un peu pour que cela puisse rentrer sur la diapositive. En fait, c'était parce que selon elle, il manque le dosage à 30 microgrammes, qui représentait 6 gouttes. Pour pouvoir utiliser ce médicament à ce dosage-là, il faudrait ouvrir un flacon plus grand et voir si on peut le conserver ou s'il faut le jeter après ouverture en ayant utilisé 30 microgrammes sur le flacon de 50 microgrammes qui est disponible, par exemple.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Dominique Tregoures ?

**Dominique Tregoures, membre de la CT.-** Puisque nous étions rapporteurs avec François, je l'ai appelé au téléphone et nous avons exactement la même réflexion que Patrick. C'est-à-dire que le rapport n'apporte rien.

D'autre part, l'histoire de laisser le flacon ouvert me rend un peu dubitative. Après, il y a la façon de le conserver, il ne faut pas qu'il traîne partout.

Ensuite, il y a toujours cette histoire d'unidose. C'est-à-dire qu'il faut bien vider le petit récipient unidose, et en fait, comme il est opaque, on ne sait pas s'il reste un peu de liquide. Je trouve cela très gênant pour un enfant si on oublie une goutte, vu que c'est un médicament

à marge thérapeutique étroite. Après, évidemment, il y a le problème de l'alcool dans la L-THYROXINE, mais je trouve que c'est plus sûr.

En tout cas, le rapport ne nous a pas du tout convaincus non plus.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Jean-Christophe ?

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je voulais renforcer cette idée. Il y a eu une grosse controverse sur les gouttes de vitamine D à donner aux tout petits enfants parce que la présentation donnait des difficultés pratiques. Je suis tout à fait d'accord sur le fait que ce rapport n'apporte rien, puisqu'il ne précise pas si oui ou non la dispensation est plus facile et plus « fiable », c'est-à-dire fiable, que celle de la THYROXINE SERB.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Après, ce sont aussi des éléments qui peuvent être apportés par l'industriel.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Est-ce que si c'est plus facile cela va changer l'ASMR V en ASMR IV ? Je n'en suis pas convaincu. Il n'y a aucune démonstration.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Nous en avons discuté. De toute façon, nous ne pouvons pas faire une ASMR IV. Nous nous étions même posé la question d'un ISP à la rigueur, mais de toute façon cela n'améliore pas, par rapport aux autres, la morbidité ou quoi que ce soit.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Absolument.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** La seule question, et c'est ce que j'entends, c'est que nous attendions quelque chose pour pouvoir signer au moins et dire que cela avait un intérêt chez les enfants. Nous avons attendu pendant assez longtemps d'avoir un rapport, et puis les pédiatres qui sont dans l'assemblée ne sont pas convaincus. Cela veut dire que ce rapport ne nous apporte rien. Cela veut dire qu'à mon avis, nous retournons à la case départ.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Je connais un certain nombre d'endocrinologues pédiatres. Je peux prendre contact avec eux et leur demander ce qu'ils en pensent oralement sans qu'ils aient à faire des rapports circonstanciés, et nous en reparlons au début de l'année.

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Il faut qu'ils remplissent une DPI, je pense.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Tu penses ?

**Etienne Lengliné, Vice-Président.-** Normalement, on doit vérifier que les experts externes qui éclairent la commission n'aient pas de lien.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Je vous rappelle que nous sommes sténotypés.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.-** Non, mais si vous pensez que ce n'est pas la bonne façon de faire, je retire. En tout cas, je suis contre l'idée de le prescrire chez les nouveau-nés ou les tout petits enfants avec ce dossier-là.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Je crois que nous ne pouvons pas prendre de décision aujourd'hui. Je pense en plus qu'il faut en discuter avec notre Président pédiatre. Si les

pédiatres et les experts qui l'ont évalué chez l'adulte considèrent que le rapport n'apporte rien, je pense que nous ne sommes pas à huit jours près. Nous n'allons pas prendre une décision comme cela à l'arraché parce qu'il faut aller vite. Nous allons essayer de trouver une solution et de trouver un autre expert, me semble-t-il. En tout cas, je ne me sens pas de vous proposer de voter, puisque nous sommes exactement revenus à la case départ.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Ou alors, je peux essayer d'appeler l'experte et de lui poser uniquement cette question au téléphone. Elle a déjà fait la DPI, donc je peux l'appeler et lui dire que suite à la commission, nous avons besoin de cette information complémentaire. Ce serait peut-être moins lourd et plus facile pour elle que de faire un rapport, vu que cela a été un peu long de l'avoir. Cela pourrait être une façon de l'avoir éventuellement pour la prochaine commission. Je lui demande si elle l'a déjà utilisé et ce qu'elle en pense.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** La meilleure des solutions serait de voir si elle n'a pas la possibilité de nous accorder dix minutes dans la prochaine commission de manière à ce qu'elle puisse répondre à des questions. Nous pourrions résoudre le problème comme cela. Finalement, c'est le fait qu'elle ne soit pas présente aujourd'hui. Sinon, nous aurions pu résoudre le problème.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il m'a également été précisé par l'ANSM qu'il y avait quand même une très forte demande des associations de patients d'avoir ce médicament à disposition et remboursé.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Les associations de patients oui, mais les parents de tout petits, je ne suis pas sûr qu'ils soient dans cette association.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Nous n'avions pas la précision. Je voulais quand même rappeler que même de la part de l'ANSM, quand nous leur avons posé des questions au cours de l'évaluation du dossier, cela nous a été rappelé dans les courriers en plus des contributions. Je pense que c'est quand même un signal assez fort, mais après en effet il n'y a pas de précision chez les enfants ou chez les parents d'enfants.

**Alice Desbiolles, pour la HAS.-** Une autre alternative est de se rappeler que c'est aussi au laboratoire de fournir des éléments pour appuyer sa demande et que nous ne pouvons trancher que sur les éléments qui nous sont fournis. Je pense que c'est aussi à prendre en compte dans la prise de décision pour trancher d'une manière ou d'une autre.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Nous pouvons demander au laboratoire quelle est l'expérience chez les tout petits.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Je propose que nous le repoussions à début janvier. Essayons d'avoir Madame Stoupa, essayons d'avoir des éléments du laboratoire pour l'utilisation chez les tout petits. Je pense que de toute façon ce n'est pas à huit jours près. Ils n'attendent pas cela comme le père Noël.

Nous pouvons remettre cela à début janvier et avoir les réponses qui satisfassent tout le monde de manière à ce que nous soyons en phase et que nous n'ayons pas l'impression de

donner un SMR insuffisant pour des raisons qui ne sont peut-être pas motivées et en même temps de nous trouver dans une situation où l'expertise ne nous a rien apporté.

Est-ce que cela vous convient ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Cela permettrait éventuellement de solliciter l'association de patients.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Oui, aussi, si c'est possible.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Si c'est possible, voilà.

**Michel Clanet, Vice-Président.-** Merci beaucoup.

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