



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 octobre 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 – Examen – Inscription (CT)

**Pierre Cochat, Président.**- Je propose que nous passions à TSOLUDOSE, avec François et Dominique comme experts.

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.**- Madame Mallat ne peut pas assister à ce dossier compte tenu de ses liens.

(Ariane Mallat quitte la séance.)

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd’hui la demande d’inscription de la spécialité TSOLUDOSE, la lévothyroxine sodique, au dosage de 13, 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137, 150, 175 et 200 microgrammes en solution buvable en récipient unidose.

Le laboratoire sollicite l’inscription en ville et à l’hôpital dans les indications suivantes :

- le traitement d’un goitre euthyroïdien bénin ;
- la prévention des récidives de goître après résection d’un goitre euthyroïdien, en fonction du statut hormonal post-opératoire ;
- 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 antithyroïdien de synthèse ;
- le test de suppression thyroïdienne.

Pour information, ce produit a obtenu son AMM le 23 novembre 2018 et il est actuellement commercialisé, mais sans être remboursé. Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV versus la spécialité L-THYROXINE SERB en solution buvable multidose en gouttes. Le laboratoire revendique également une ISP. Concernant la place dans la stratégie thérapeutique, ils aimeraient se positionner comme un traitement de première intention dans toutes les indications de l’AMM.

Nous vous précisons également qu’il existe un certain nombre d’alternatives thérapeutiques, sous forme de comprimés ou sous forme de solutions multidoses.

À l’appui de sa demande, le laboratoire a déposé deux études de bioéquivalence et une étude de variation de la biodisponibilité, toutes trois réalisées chez des volontaires sains. Les deux études de bioéquivalence comparaient TSOLUDOSE à la L-THYROXINE SERB et à la spécialité TCAPS. L-THYROXINE SERB est en solution en gouttes multidose et TCAPS est en comprimés.

L’étude de la variation de la biodisponibilité étudiait l’influence de la prise d’IPP sur la biodisponibilité de TSOLUDOSE.

Ces trois études ont permis de démontrer la bioéquivalence de la spécialité TSOLUDOSE à la spécialité TCAPS et à la spécialité L-THYROXINE, et il n'y avait aucune influence de la prise d'IPP.

Concernant la tolérance, les principaux événements indésirables recensés dans les études cliniques ont été des céphalées, des douleurs dorsales, des nausées et des vomissements.

Nous avons fait appel au Docteur Tregoures et à Monsieur Lacoin pour cette expertise et il y a également une contribution d'association de patients, l'association Vivre sans thyroïde.

Je vous laisse la parole. Je crois que vous avez fait un rapport commun donc je ne sais pas lequel de vous deux va le présenter.

**François Lacoin, membre de la CT.-** L'originalité de TSOLUDOSE est essentiellement sa galénique. Il y a douze dosages différents en monodose. Les indications de l'AMM sont très larges et reprennent en gros toutes les indications des hormones thyroïdiennes. Je ne vais pas revenir sur ces indications, nous en rediscuterons tout à l'heure dans les indications thérapeutiques.

L'originalité est que la seule solution buvable qui est actuellement prise en charge en France est la L-THYROXINE SERB 150, qui est une solution multidosage en gouttes. On doit donc compter les gouttes une par une. Elle contient des excipients à effet notoire et de l'alcool. C'est la différence avec TSOLUDOSE qui ne contient pas d'excipient à effet notoire et pas d'alcool. D'après le laboratoire, c'est donc une forme adaptée avec des indications très larges.

Le laboratoire revendique des indications extrêmement larges chez les nourrissons, ce que l'on peut comprendre, chez le jeune enfant, d'accord, chez les femmes enceintes ou allaitantes, les épileptiques, les personnes ayant des difficultés à déglutir ou alimentées par sonde, les personnes âgées et les patients les plus sensibles aux variations intra-individuelles, difficiles à équilibrer cliniquement. Nous reviendrons sur cette population cible tout à l'heure.

Le besoin médical existe. La lévothyroxine joue un rôle déterminant dans le fonctionnement thyroïdien donc l'objectif est de corriger le déséquilibre quand il existe. C'est une hormone qui est à marge thérapeutique étroite donc l'ajustement posologique du traitement est par définition individuel et nécessite donc un contrôle à la fois clinique et biologique, en sachant que la sensibilité à de faibles variations de dose est possible. Finalement, la valeur du dosage de TSH est certes très importante, mais pour autant, les variations individuelles peuvent expliquer que malgré des TSH dans la norme, on ait des patients qui ne soient pas bien sur le plan de leur état clinique thyroïdien.

Je ne vais pas revenir sur la démarche diagnostique, bien évidemment.

Sur les pathologies concernées, c'est peut-être plus intéressant d'en dire deux mots, en particulier concernant les hypothyroïdies. Sur les hypothyroïdies avérées, il n'y a pas de problème, ce sont des patients qui ont d'une part des signes cliniques et d'autre part une TSH élevée. Pour ceux-là, il n'y a pas de souci, ils vont rentrer dans le cadre de l'indication thérapeutique.

Par contre, dans les hypothyroïdies frustres, qui sont les plus fréquentes des hypothyroïdies, on a une augmentation isolée de la TSH sans signe clinique. On retrouve cela chez plus de 3 % des femmes et près de 2 % des hommes avec une prévalence qui augmente avec l'âge. Il n'y a pas de traitement indiqué systématique chez ces patients.

Dans ces cas-là, quand on a une hypothyroïdie frustre, on doit reconstruire la TSH, on doit éventuellement faire un dosage de T4 et éventuellement des anticorps anti-TPO, qui peuvent avoir un intérêt pour une valeur prédictive de l'évolution de ces hypothyroïdies frustres puisqu'on s'est aperçu qu'un tiers de ces hypothyroïdies évoluent vers une hypothyroïdie avérée, un tiers régressent spontanément, et un tiers restent des hypothyroïdies frustres.

En tout cas, selon les recommandations, il n'y a pas d'indication thérapeutique si la TSH est inférieure à 10. On s'est aperçu récemment, avec tout ce qui s'est passé sur les traitements et les hormones thyroïdiennes, qu'il y avait quand même beaucoup de patients et de patientes en particulier qui étaient traités probablement de façon abusive.

Sur les nodules et les cancers thyroïdiens, en France on a 50 % de la population qui est porteuse de nodule asymptomatique. À partir du moment où le nodule est inférieur à 10 millimètres, il n'y a pas d'indication thérapeutique. Bien qu'en trouve beaucoup plus, il n'y a pas eu d'évolution en termes de mortalité.

Dans les prises en charge actuelles, jusqu'en 2017 et l'événement que vous connaissez tous et qui a fait pas mal de bruit, les seuls traitements disponibles étaient le LEVOTHYROX en comprimé et la L-THYROXINE en gouttes. À la suite des changements de formule des laboratoires MERCK, l'offre s'est diversifiée. La formule originale existe toujours, c'est EUTHYROX. Par contre, la seule forme liquide existante est la L-THYROXINE SERB.

Sur les comparateurs cliniques, nous avons écrit dans notre rapport que c'était seulement la L-THYROXINE mais je suis d'accord avec ce qu'a dit le chef de projet. En fait, vu la largeur des indications retenues par le laboratoire, chez l'enfant le comparateur est les gouttes, mais chez les personnes âgées, etc., ce n'est pas vrai qu'il s'agit du seul comparateur et les comprimés sont bien évidemment des comparateurs cliniquement pertinents.

Sur les données disponibles, il y a trois études de bioéquivalence que nous avons déjà évoquées. L'étude 16CDN-T411 est une étude de phase 1 de bioéquivalence, monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over, comparative versus comparateur actif chez des sujets en bonne santé après absorption d'une dose unique. Il y a eu 29 patients recrutés, 15 inclus et 12 auront été évalués.

Le critère de jugement principal était l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, la Cmax et le temps pour obtenir la Cmax. La bioéquivalence a donc été démontrée avec des critères qui correspondent aux médicaments à marge thérapeutique étroite. Il n'y a pas eu de problème de tolérance particulier.

La deuxième étude, qui est aussi une étude de biodisponibilité, compare la biodisponibilité de la solution orale de lévothyroxine administrée avec et sans eau. Il y avait les mêmes critères de jugement principaux et une bioéquivalence qui a été démontrée.

Il y avait une troisième étude qui était monocentrique, randomisée, en ouvert, en cross-over pour voir l'influence de l'administration d'un IPP soit en même temps que la lévothyroxine soit à distance parce qu'il avait été évoqué que l'administration d'un IPP pouvait modifier l'absorption des hormones thyroïdiennes. En fait, il n'y a pas d'influence de l'administration d'un IPP sur la biodisponibilité de la lévothyroxine.

Il y a une étude de qualité de vie qui n'a aucun intérêt. Nous avons écrit que sa méthodologie était très discutable, mais elle n'est même pas très discutable, elle est nulle. Cette étude montre une amélioration significative de la qualité de vie des patients sous TSOLUDOSE évaluée à l'aide d'un questionnaire ThyPRO qui a été traduit en polonais, parce que cela a été fait par un investigator polonais sous sa propre décision. Il n'y avait rien d'intéressant dans cette étude. Nous avons donc une grosse critique par rapport à cette étude.

En termes de tolérance, aucun EIG n'a été signalé dans les différentes études.

En résumé, on a démontré la bioéquivalence de TSOLUDOSE, c'est-à-dire, vis-à-vis de la L-THYROXINE SERB et vis-à-vis des capsules molles TCAPS, que ce soit avec ou sans eau, que ce soit avec IPP ou sans IPP, il n'y a aucun problème. Nous n'avons aucune donnée en termes de qualité de vie. Voilà pour ce qui est des données des études.

Après, il reste à discuter ce qui me paraît le plus important à savoir la place dans la stratégie thérapeutique. Je laisse Dominique prendre la suite.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Je voulais simplement signifier que le TCAPS est en capsules molles et pas en comprimés. Il est apparemment disponible, puisque je l'ai retrouvé dans notre pharmathèque, mais il n'est pas remboursable. En général, quand ces produits ne sont pas remboursables, ils sont peu prescrits.

Dans la stratégie thérapeutique, l'intérêt est surtout pour les enfants parce qu'il n'y a pas d'alcool, puisque dans la L-THYROXINE en multidose, il y a notamment de l'alcool qui peut être délicat pour les enfants. L'avantage du flacon compte-gouttes, c'est qu'il y a un ajustement à 5 microgrammes près, ce qui peut être nécessaire.

Au niveau des remontées de l'ANSM, il n'y a apparemment pas d'alerte au niveau des gouttes de thyroxine pour les bébés, puisque c'est ce que je vous avais posé comme question.

Concernant la forme de TSOLUDOSE, il faut savoir que ce sont des petites capsules. Les modalités d'extraction sont un peu plus compliquées. C'est-à-dire qu'en fait, le flacon est opaque donc on ne voit pas le liquide à l'intérieur. Il faut presser plusieurs fois la dosette de façon à bien extraire le médicament et le fait que la dose soit opaque fait qu'on ne voit pas vraiment s'il en reste.

Comme on sait que la lévothyroxine a une marge thérapeutique étroite, cela peut influer sur le dosage sans compter que je suis toujours un peu circonspect au niveau écologique puisque vous jetez des dosettes qui peuvent potentiellement avoir encore des traces de médicament. Je trouve que ce n'est pas tout à fait dans l'air du temps.

La dosette peut être directement administrée dans la bouche, notamment des enfants, donc à part pour les petits de moins de 6 ans, la place de TSOLUDOSE pose question d'autant plus

que les personnes âgées sont en général polymédicamenteuses donc elles ont déjà beaucoup de médicaments.

Nous en avons discuté avec François. À part pour les nourrissons et les enfants de moins de 6 ans, nous ne voyons pas la place du TSOLUDOSE dans la stratégie thérapeutique et nous proposons donc un SMR important mais une ASMR V et pas d'ISP. Es-tu d'accord avec moi, François ? C'est ce que nous avions dit.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Je suis complètement d'accord.

C'est vrai que c'est une « pseudo-amélioration ». Il y a les inconvénients à compter les gouttes tous les matins de TSOLUDOSE et les risques d'erreur à compter les gouttes. Il y a aussi des risques d'erreur avec TSOLUDOSE parce qu'il faudrait rincer le récipient pour être sûr qu'on a bien tout pris. Ce n'est quand même pas très simple.

S'agissant des adaptations revendiquées, même pour les marges étroites quand on coupe le médicament, avec les comprimés on a la possibilité de faire aussi bien qu'avec les récipients monodose. Je trouve donc que ce n'est pas vraiment une facilitation. Sur les personnes plus âgées, on n'a pas beaucoup de vrais problèmes de déglutition de médicament et quand il y en a, on peut se poser la question d'un certain nombre de médicaments qui ne sont pas nécessaires avant de se dire qu'il faut passer aux gouttes pour les comprimés de thyroxine.

**Pierre Cochat, Président.**- En l'occurrence, ce ne serait pas le cas pour la thyroxine.

**François Lacoin, membre de la CT.**- De se poser la question de l'indication, tu veux dire ?

**Pierre Cochat, Président.**- Oui.

**François Lacoin, membre de la CT.**- C'est ce que je disais tout à l'heure. Au moment des histoires de la thyroxine, nous nous sommes aperçus en ville que le nombre de patients, et en particulier de patients âgés, qui ont des traitements d'hormone thyroïdienne sur uniquement un critère de TSH sans aucun critère clinique, est non négligeable même si je ne peux pas donner de chiffre. D'ailleurs à la suite de ces histoires, il y a un certain nombre de ces patients qui finalement ont arrêté et qui vont très bien sans les hormones thyroïdiennes qu'ils prenaient auparavant.

**Pierre Cochat, Président.**- Ce n'est pas vraiment ce que je voulais dire. Il y a des indications qui sont précises, mais quand elles sont à respecter, il faut les respecter.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Oui.

**Pierre Cochat, Président.**- J'ai une question qui est peut-être plutôt pour le chef de projet. Avons-nous une idée, aujourd'hui, de la consommation des différentes thyroxines ? Comme l'AMM est ancienne, nous avons peut-être une idée.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Je crois que le laboratoire avait donné déjà pour TSOLUDOSE des données de consommation.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Je crois que c'était 4 000 boîtes en 2021.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- En 2019, c'était 338. En 2020, c'était 3 400. En 2021, c'était 4 700. C'est en augmentation.

**Pierre Cochat, Président.**- Et par rapport aux autres ?

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Je n'ai pas l'information.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Il y a 3 millions de personnes qui sont traitées, donc c'est un tout petit marché pour l'instant, mais du fait que ce ne soit pas remboursé je pense Ce n'est pas remboursé donc ce n'est pas prescrit.

**Pierre Cochat, Président.**- L'évolution qui vient d'être donnée est intéressante. Cela a augmenté malgré le non-remboursement.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- La population cible estimée par le laboratoire serait de 300 000 patients pour TSOLUDOSE.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Qu'a répondu l'ANSM sur la quantité d'alcool contenue ? Est-ce que réellement cela pose problème que ce soit chez la femme enceinte, les enfants, les gens qui ont une insuffisance hépatique ? Là, ils évoquent toutes les situations mais je ne suis pas convaincu par la quantité d'alcool et le risque associé.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Nous avons contacté l'ANSM en leur demandant s'ils avaient des signaux de tolérance avec l'alcool dans L-TYROXINE SERB et ils nous ont dit qu'ils n'avaient aucun signal à nous communiquer pour cette spécialité.

**Pierre Cochat, Président.**- D'accord. Albert ?

**Albert Trinh Duc, membre de la CT.**- On comprend la volonté du laboratoire de praticabilité, mais toutes les posologies, notamment pour les formes frustres, n'apparaissent pas. Par exemple, il y a des patients qui sont à 62,5. C'est justement dans ces petits dosages où l'ajustement est plus délicat que les formes n'existent pas donc ils n'ont pas prévu, notamment pour la pédiatrie, toutes les posologies possibles.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- C'est pour cela qu'avec le compte-gouttes, on peut ajuster à 5 microgrammes notamment pour les bébés. Sinon, toutes les formes de comprimés sont sécables. En plus, maintenant il y a du LEVOTHYROX 88 et du LEVOTHYROX 112. Ils ajoutent sans arrêt de nouveaux dosages.

**Pierre Cochat, Président.**- Serge Kouzan ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- J'ai deux questions. La première concerne la technique de prise et le fait que, comme la paroi est opaque, on ne sait pas très bien si on a vidé complètement la dosette. Y a-t-il eu des études sur des utilisateurs en conditions réelles où l'on pèse la dosette après utilisation pour savoir et documenter la facilité ou la difficulté éventuelle de vider complètement cette dosette, et quid, en particulier, des enfants en bas âge ? Comment va-t-on s'assurer, surtout si l'on met la dosette dans la bouche, que la dosette est complètement vide ? C'est ma première question.

Ma deuxième question a plus trait au cadre de la thyroxine à l'occasion de l'histoire de ces dernières années où l'on s'est rendu compte que les canons de bioéquivalence dans les médicaments à fourchette thérapeutique étroite sont peut-être incomplets. Ce que j'ai compris, c'est que la bioéquivalence ne garantit pas, quand il y a un switch du médicament A au médicament B, dans le cadre où il y a une fourchette thérapeutique étroite, que ce soit vraiment équivalent. Ma deuxième question est donc la suivante. Va-t-il y avoir, dans l'avis rendu, quelques commentaires sur ce point avec des mises en garde ou des remarques ?

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- En ce qui concerne le switch, pour moi, il n'y a aucune raison de changer pour les personnes qui sont bien avec leur traitement actuel.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Ce serait bien d'écouter l'association de patients, à ce stade, parce qu'elle est très contributive.

**Pierre Cochat, Président.**- Excuse-moi, j'ai oublié. C'est ma faute.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Il s'agit de l'association Vivre sans thyroïde. Elle est non agréée. Elle est active surtout sur un forum avec 28 000 inscrits et 8 000 participants, 5 000 visites par jour et elle a vécu toute cette période. Dans l'impact, ils ont surtout écrit que les facteurs affectant les niveaux sériques des hormones thyroïdiennes dans le cadre des traitements de substitution sont imparfaitement connus et maîtrisés à ce jour. Les disparités dans les niveaux d'absorption digestive semblent constituer un facteur important.

Leur contribution est placée dans le rappel de ce qui s'est passé en 2017. Je vous le rappelle, un laboratoire qui est le MERCK allemand, dispose de 99 % du marché français, c'est-à-dire un monopole absolu, qu'on ne trouve nulle part dans le monde entier, y compris en Allemagne. Il décide de switcher les 3 millions de patients français sur une nouvelle présentation qui change d'excipient, puisqu'ils passent du lactose au mannitol, étant entendu qu'il peut y avoir des intolérances au lactose, notamment dans le marché chinois qui devient un marché prioritaire.

Cela produit un effet considérable puisqu'il y a eu 36 000 signalements de pharmacovigilance et c'est devenu une crise qui est celle du LEVOTHYROX, qui a eu des prolongements. Pour faire très vite, le laboratoire a été condamné au civil. Aujourd'hui, c'est dans Le Monde, il vient d'être mis en examen au pénal et placé sous contrôle judiciaire pour tromperie aggravée. Voilà donc le contexte.

Cet effet de switch a fait que beaucoup de patients ont essayé de se tourner vers d'autres solutions, mettant en cause la nouvelle formule du LEVOTHYROX de MERCK. C'est donc là que l'on retrouve la L-THYROXINE en gouttes de SERB avec une restriction qui a été mise en place à la demande du ministère de la Santé, restriction qui a été levée en mars 2018.

L'association présente les différentes solutions disponibles. Il y a le LEVOTHYROX nouvelle formule de MERCK, dont ils disent qu'il est mal supporté par un certain nombre de patients. On revient sur les signalements initiaux liés au switch un peu brutal et puis, le mannitol serait mal toléré par certains patients.

Il y a eu réintroduction de la même molécule de MERCK, qui était toujours distribuée en Allemagne, qui s'appelle l'EUTHYROX. C'est l'ancienne formule avant le switch français de 2017, mais elle va disparaître fin 2022. Elle est restée difficile à trouver et, en principe, réservée aux patients à qui elle était déjà prescrite en octobre 2017. L'association dit qu'on peut mal supporter le lactose.

Il y a la L-THYROXIN HENNING de SANOFI, mais l'huile de ricin peut occasionner des troubles gastro-intestinaux chez les patients sensibles.

Il y a le THYROFIX d'UNIPHARMA qui est généralement bien supporté. C'est un générique. Il se trouve qu'historiquement, il y a eu un générique introduit et retiré en France en 2009-2010, donc les génériques ont mauvaise presse dans la population cible. Il y a également des problèmes de dosage limité au départ et de comprimés qui sont non sécables.

On retrouve ensuite la L-THYROXINE de SERB, qui est prise principalement par les enfants et les personnes ayant des difficultés de déglutition, mais l'association rapporte des besoins d'ajustements difficiles, à 5 microgrammes près, et elle doit être conservée au réfrigérateur. La logistique est donc complexe, elle est non prescrite aux patients ayant besoin de se déplacer. Il faut compter les gouttes et le nombre de gouttes devient très important. Ils remarquent aussi qu'il y a de l'éthanol et de l'huile de ricin mal tolérés par certains patients.

Enfin, TCAPS que nous avons vu, en capsules molles ne convient pas aux végétariens et végans.

Pour arriver au TSOLUDOSE, il est fabriqué par le laboratoire IBSA, commercialisé en France par GENEVRIER, tout comme le TCAPS. Il y a très peu d'excipients, uniquement de la glycérine et de l'eau dans une capsule. Il y a 12 dosages différents, nous en avons parlé. Il y a moins de risques d'erreur qu'avec le produit de SERB selon l'association et il y a moins d'excipients qu'eux considèrent comme pouvant poser problème.

Ils ont eu un retour de 16 patients sur 20 très favorable sur l'utilisation de TSOLUDOSE, a priori pas des enfants. Ils trouvent que c'est intéressant d'avoir cette formule parce que cela convient particulièrement aux patients notamment adultes souffrant de malabsorption au niveau digestif comme la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, etc., ou sous traitement sous IPP, mais également même chez les patients sans problèmes gastriques.

Ils soulignent donc la bonne tolérance, l'absence relative d'excipients, l'absence de toxicité, l'absence de besoin de le conserver au réfrigérateur, le comptage de gouttes dont il n'y a plus besoin, un ajustement du dosage plus facile, moins d'interactions et une bonne absorption en cas de problèmes digestifs.

Ils ont 94 % sur le petit échantillon. Il y a un seul inconvénient, c'est qu'il n'est pas remboursé. Il est entre 11 et 16 euros pour une boîte de 30 unidoses, ce qui pose des problèmes à beaucoup de patients, ce qui limite pour l'instant la pénétration de ce produit en France.

**Pierre Cochat, Président.-** En effet, c'est intéressant. Élisabeth ?

**Élisabeth Aslangul, membre de la CT.-** Je voulais savoir si ce n'était pas un problème d'administrer de l'éthanol de façon quotidienne à une population pédiatrique. Est-ce que cela

n'induirait pas ensuite de l'addiction ou de la dépendance, même si c'est à très faible dose ? Je sais que chez les alcooliques sevrés, on ne doit plus du tout leur administrer un gramme d'alcool parce que cela peut redéclencher leur addiction. Avons-nous des données là-dessus ? C'est assez générique comme demande, ce n'est pas spécifique à ce produit.

**Pierre Cochat, Président.**- Je sais que le problème a été avancé il y a longtemps, j'en ai le souvenir. Je ne suis pas sûr qu'on en fasse actuellement une contre-indication. Sylvie, veux-tu intervenir sur ce point ?

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.**- L'expérience que nous avons sur ces questions d'addiction aux médicaments prescrits pour d'autres indications, c'est que les addictions sont plutôt faibles. La question a beaucoup été soulevée pour le QUASYM ou des choses comme cela, qui sont des amphétaminiques que l'on donne aux enfants, et on s'est bien rendu compte qu'il n'y avait pas d'addiction à l'âge adulte. Il y a eu plusieurs études par rapport à cela, avec un gros risque de dépendance par rapport au produit initial, et finalement cela n'augmentait pas.

**Pierre Cochat, Président.**- Merci. Patrick ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Nos experts ont dit que cela pouvait être intéressant chez les petits. Je voulais savoir s'ils avaient interrogé les endocrinologues pédiatres sur l'utilisation de TSOLUDOSE pour savoir si effectivement c'était intéressant dans cette tranche d'âge dans leur expérience. Je pense qu'il serait important d'avoir l'expérience dans cette tranche d'âge.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Je n'ai pas de retour. Par contre, pour les femmes enceintes, apparemment la L-THYROXINE ne passe pas la barrière placentaire d'après le RCP.

**Pierre Cochat, Président.**- C'est un autre sujet.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- C'est un autre sujet, mais je rebondis là-dessus.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Je n'en ai pas interrogé mais je n'ai pas du tout connaissance d'endocrinologues qui fassent vraiment de la pédiatrie.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Cela existe.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Oui mais je n'en connais pas donc je n'en ai pas interrogé.

**Sylvie Viaux-Savelon, membre de la CT.**- Vous avez tous les services qui s'occupent d'adolescents en transition et les services de médecine d'adolescents où il y a un certain nombre d'endocrinologues pédiatres, qui s'occupent de cela et que l'on pourrait tout à fait interroger.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Ma question n'était pas la transition. Ce sont les tout petits. Les insuffisances thyroïdiennes néonatales, il y en a.

**Dominique Luton, membre de la CT.**- Dans ce cas, il y a Michel Polak que nous pouvons interroger.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Oui.

**Dominique Luton, membre de la CT.**- Je voulais juste vous rappeler l'histoire de l'alcool. C'est formellement contre-indiqué chez la femme enceinte. Attention parce qu'il y a parfois des choses prescrites chez la femme enceinte, les gens ne regardent pas les excipients. Il faut quand même bien le signaler.

**Pierre Cochat, Président.**- Tout à fait. Serge ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Je voulais reposer mes deux questions. Y a-t-il eu des études de praticité réalisées pour vérifier le fait que la dosette est complètement administrée ? Ma deuxième question est la suivante. Est-ce que compte tenu des histoires de thyroxine précédentes, il y aura des remarques ou des mises en garde sur le fait qu'être bioéquivalent ne veut pas dire que l'on peut remplacer un médicament déjà prescrit par celui-ci sans aucun contrôle ?

**François Lacoin, membre de la CT.**- Je ne crois pas qu'on ait pesé avant/après les dosettes pour savoir si elles étaient vidées complètement. Ce qui est recommandé dans ce que j'ai vu, si on a un doute, c'est qu'il fallait rincer le récipient pour être sûr de ne pas en laisser, mais je ne crois pas qu'il y ait eu de dosage.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Dans le dossier du laboratoire il n'y avait rien de mentionné en ce sens. Si vous voulez, nous pouvons ajouter une phrase dans la discussion ou dans les recommandations de la commission en précisant que la démonstration de bioéquivalence ne prévaut pas le remplacement d'une formule par une autre sans contrôle.

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Voilà, surtout compte tenu du fait que c'est un médicament à marge thérapeutique étroite.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Bien sûr.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Y a-t-il des études chez le tout petit montrant qu'avec cette formulation les enfants sont bien contrôlés ? Indépendamment du fait de peser les dosettes, il y a aussi des tests biologiques pour voir s'ils sont bien contrôlés, avec la TSH, T3, T4. Y a-t-il des études là-dessus chez le tout petit ?

**François Lacoin, membre de la CT.**- Ce qu'on dit, c'est que la TSH est plutôt insuffisante si ce n'est pas associé à la clinique. C'est-à-dire que vu que les marges sont étroites, il y a des gens qui vont avoir un résultat de TSH qui est satisfaisant, et qui pour autant cliniquement ne seront pas équilibrés.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Là, je parle des insuffisances thyroïdiennes du tout petit. Ce n'est pas la même chose que chez les adultes. Là, il y a des tests. Ils sont suivis pour savoir, par des tests biologiques, si le dosage est correct. Y a-t-il eu des études avec cette formulation ? S'il n'y en a pas, cela me paraît difficile d'accepter. En tout cas, je pense qu'il faudrait vraiment avoir l'avis des endocrinologues pédiatres là-dessus.

**Dominique Luton, membre de la CT.**- N'y a-t-il pas eu une remise en cause récente par les gens de l'ANSM sur les histoires de bioéquivalence dans ce qui est arrivé pour le LEVOTHYROX précédemment ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- C'est un article d'un ancien expert de l'ANSM.

**Dominique Luton, membre de la CT.**- Oui mais du coup, ayant pris connaissance de cela, peut-on être certain que les études de bioéquivalence sont transposables à la pratique clinique ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.**- Quand on lit l'article de Philippe Lechat, les agences ne garantissent déjà pas la bioéquivalence du changement A versus B.

**Dominique Luton, membre de la CT.**- Voilà.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Si je peux me permettre, le problème c'est qu'il faut éviter les switches si tout se passe bien, mais les switches sont plus compliqués que prévu ou que ne le prévoyait le laboratoire, très clairement.

**Pierre Cochat, Président.**- Je partage la prudence de Patrick, notamment chez le petit.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.**- Pour information, il y a 1 enfant sur 2 500 qui naît avec une hypothyroïdie congénitale. Cela fait 320 bébés par an.

**François Lacoin, membre de la CT.**- J'ai une question à Patrick. Chez le nourrisson, cette problématique de marge étroite existe aussi, autant que chez l'adulte.

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Oui.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Du coup, la valeur de la biologie qui est faite chez eux n'est pas non plus à 100 %. On garde une incertitude entre le résultat théorique du dosage de la TSH, de T4, etc., par rapport à la clinique. Non ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Ces enfants sont dépistés à la naissance. Ces hypothyroïdies congénitales sont dépistées à la naissance donc elles sont traitées immédiatement. Ils sont ensuite suivis en fonction des tests biologiques, de la clinique bien sûr, mais surtout de la biologie d'après ce dont je me souviens. Je pense donc qu'il faut absolument avoir l'avis d'endocrinologues pédiatres pour savoir si avec cette formulation-là il y a eu des études et si c'est acceptable.

**Pierre Cochat, Président.**- Nous reviendrons sur ce point, mais je suis d'accord avec toi, Patrick. Nous avons une dernière question de Céline parce qu'il faut que nous avancions.

**Céline Eiden, membre de la CT.**- C'était plus une remarque, et peut-être que Jean-Pierre peut répondre par rapport à l'association de patients. Avons-nous une idée du goût pour les enfants pour savoir si cela peut être bien accepté ?

Après, je trouve que la forme unidose permet une sécurité supplémentaire même si, je suis d'accord avec vous, cela reste moins adaptable et notamment pour les microdoses. Du coup, sur l'association de patients, ils ne disent rien par rapport à cela ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Ils ont mis en annexe leur petite étude où il y a eu 16 réponses, mais là je vous dis, c'est entre 31 et 80 ans avec un âge moyen de 51 ans.

**Pierre Cochat, Président.**- Dominique, as-tu des informations sur la palatabilité ?

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Chez les adultes, tout le monde était très content puisqu'il y a 96 % de satisfaits, donc cela ne ressort pas.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Il y a 16 personnes.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Je sais bien. Il y a encore assez peu d'utilisateurs à cause du prix et ils ont fait cela sur une semaine via leur réseau.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Ceci dit, chez les personnes âgées, la prise de comprimés ne pose pas de problème. Il n'y a pas de plainte particulière par rapport à cela.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Appuyer sur le récipient pour les personnes âgées, je ne suis pas sûr que ce soit plus facile pour bien vider le récipient avec l'arthrose des mains. Je ne suis pas du tout convaincu. Quant à savoir ce qu'ils vont absorber, j'ai de gros doutes quand même.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- C'est un peu compliqué de parler à leur place, en même temps. L'intérêt de l'association de patient, c'est de rappeler le contexte. C'est-à-dire qu'on était face à un quasi-monopole, le switch s'est mal passé, donc aujourd'hui une partie des patients va préférer avoir d'autres formules et être rééquilibrée avec d'autres prescriptions. Il faut en tenir compte aussi.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- Tout à fait. Toutes les personnes chez qui cela se passe bien ne participent pas à ce genre d'études.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Il y a peut-être une question à se poser sur ceux qui sont repassés sur la formule allemande de l'EUTHYROX sans lactose.

**Dominique Tregoures, membre de la CT.**- De mon expérience, il y en a très, très peu. Je suis étonnée parce que maintenant nous vendons énormément de LEVOTHYROX nouvelle formule, et là nous n'avons plus de retour.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.**- Le problème, c'est la taille de la population cible sur laquelle un petit effet, même à la marge, c'est tout de suite des dizaines de milliers de personnes. C'est ce que le laboratoire a dû sous-estimer.

**Pierre Cochat, Président.**- Je propose que nous passions au vote mais avant, pour revoir le problème de Patrick, le chef de projet peut-il nous remettre le périmètre précis de la demande ?

**Patrick Niaudet, membre de la CT.**- Dans le dossier, ils parlent des nouveau-nés et des enfants.

**Pierre Cochat, Président.**- Oui, c'est pour cela. Sophie, serait-il possible de ne voter que sur une partie du périmètre et revoir la suite avec un endocrinologue pédiatre pour l'évaluation ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Tu voudrais que nous rendions un avis dans une sous-partie ?

**Pierre Cochat, Président.**- Oui, que nous votions pour les plus de 6 ans et que nous attendions une expertise pédiatrique pour les moins de 6 ans.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Autant reporter l'entièreté du dossier. Non ?

**Pierre Cochat, Président.**- Comme ils mettent une barre à 6 ans, nous pourrions voter. C'est pour cela que je voulais revoir. Nous pourrions dire que nous votons aujourd'hui pour les plus de 6 ans et qu'on met en réserve les moins de 6 ans, cela ne me choque pas, je ne vois pas pourquoi nous ne pourrions pas faire cela. Même juridiquement, je ne vois pas.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Juridiquement il faut que nous rendions un avis dans toute l'indication de l'AMM.

**Pierre Cochat, Président.**- J'entends bien mais nous ne sommes pas obligés de le faire le même jour. Si ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Non mais dans l'avis qui sera publié, il faudra que nous ayons les deux éléments. On peut le faire en deux fois mais en tout cas cela n'accélérera pas la sortie de l'avis.

**Pierre Cochat, Président.**- D'accord. C'était mon idée.

**François Lacoin, membre de la CT.**- On ne gagne rien.

**Pierre Cochat, Président.**- Dans ce cas, je ne sais pas.

**Étienne Lengliné, Vice-Président.**- Ne pouvons-nous pas voter, puis nous renseigner et l'adopter dans un deuxième temps ?

**Michel Clanet, Vice-Président.**- Je pensais comme Étienne.

**Pierre Cochat, Président.**- C'est une possibilité. D'accord.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Vous vous prononcez donc maintenant sur les moins de 6 ans, quitte à adapter ensuite votre vote.

**Pierre Cochat, Président.**- J'ai envie de dire que nous votons aujourd'hui pour les plus de 6 ans et que nous attendons cette expertise d'un endocrinologue pédiatre pour élargir ce que nous aurons voté aux moins de 6 ans. Est-ce que cela vous irait ?

**Michel Clanet, Vice-Président.**- Oui.

**Pierre Cochat, Président.**- Est-ce possible réglementairement ? Ce n'est pas vraiment un expert. Dans quel cadre nous situerions-nous ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Nous sollicitons un endocrinologue pédiatre ou nous rebouclons avec l'ANSM pour voir la question de la substituabilité.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Nous pouvons faire les deux.

**Pierre Cochat, Président.**- Oui, ce n'est peut-être pas mal de faire les deux.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Comme cela, nous sommes sûrs d'avoir toutes les réponses.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Dans ce cas je pense que c'est mieux d'avoir l'avis de l'expert et de tout voter après.

**Pierre Cochat, Président.**- Nous ne votons donc pas aujourd'hui.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Non. Nous ne votons pas aujourd'hui.

**Pierre Cochat, Président.**- Ce qui m'ennuie avec le fait de ne pas voter aujourd'hui, c'est que nous risquons de reprendre toute une partie de la discussion que nous venons d'avoir et qui ne concernera pas forcément la pédiatrie, alors que si nous votions et que nous nous réservions une extension de ce vote la prochaine fois, ce sera peut-être plus cohérent avec la discussion. J'aime bien les votes dans la lignée de la discussion. C'est souvent plus logique.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Comme vous voulez, non, nous pourrons vous joindre la retranscription lorsque nous mettrons le dossier à l'ordre du jour pour vous remémorer les discussions qui ont déjà eu lieu et éviter de nous répéter.

**Michel Clanet, Vice-Président.**- Encore faut-il relire toute la transcription.

**Pierre Cochat, Président.**- Oui.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Nous pourrons le mettre dans les diapositives. Nous relirons la transcription.

**Pierre Cochat, Président.**- Si ce n'est pas non réglementaire, je préférerais que nous votions pour les plus de 6 ans et nous aurons donc ce vote que nous élargirons ou pas aux moins de 6 ans selon les expertises à la fois ANSM et d'endocrino-pédiatre que nous aurons.

**Patrick Niardet, membre de la CT.**- C'est plus logique.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Nous verrons pour que ce soit dans un calendrier pas trop lointain, alors. Cela va avoir des conséquences sur le procès-verbal.

**Pierre Cochat, Président.**- Quant à la suggestion de Michel Polak, je suis tout à fait d'accord, c'est Monsieur thyroïde chez l'enfant donc s'il n'y a pas de lien d'intérêts, c'est très bien.

**François Lacoin, membre de la CT.**- Si nous votons sur les plus de 6 ans, ne sommes-nous pas obligés de nous prononcer en miroir sur les moins de 6 ans ?

**Pierre Cochat, Président.**- Non, nous votons pour nous. Là, ce ne sera pas dans l'avis. Pour rendre l'avis global, nous allons attendre.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- Nous faisons la moitié du travail aujourd’hui et nous ferons l’autre moitié une prochaine fois avec l’expertise à la fois d’un endocrinologue pédiatre et de l’ANSM.

**Pierre Cochat, Président.**- Il n'est pas habituel que nous fassions ainsi, mais cela s'y prête. Nous pouvons y aller. Le Bureau suivait la proposition qui était faite par François, d'un SMR important et d'une ASMR V. A priori il n'y a pas d'ISP.

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Stéphanie Luzio, pour la HAS.**- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix contre l'ISP, 1 abstention. Il y a 20 voix pour un SMR important, 1 voix pour un SMR modéré et 1 abstention. Il y a 21 voix pour une ASMR V et 1 abstention.

**Sophie Kelley, pour la HAS.**- C'est donc une ASMR V dans la stratégie et nous reportons le deuxième volet du vote à une prochaine fois.