
Résumé du rapport de synthèse

Autorisations d'accès compassionnel

EMCITATE® - Tiratricol

Rapport n°1 – Période du 1 juillet 2023 au 31 décembre 2023

1- Introduction

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) délivre des autorisations d'accès compassionnel (AAC) pour le médicament [EMCITATE®, Tiratricol, 350 µg, comprimés] dans les situations suivantes [: Traitement du déficit en transporteur 8 de monocarboxylate (MCT8) confirmé génétiquement chez l'enfant dès le diagnostic ou chez l'adulte OU situations chez l'adulte nécessitant le freinage de la sécrétion de thyroïdostimuline (TSH), en particulier les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes pour lesquels un traitement avec des hormones thyroïdiennes ne permet pas un freinage suffisant et les cancers thyroïdiens différenciés opérés.]

EMCITATE® est un médicament en cours de développement dont le principe actif est le tiratricol (acide 3,3',5-triiodothyroacétique), un analogue structurel de la triiodothyronine (T3), qui est présent naturellement dans l'espèce humaine sous forme de métabolite physiologique de la T3.

Avec l'accord de l'ANSM, les données cliniques de suivi ont été recueillies uniquement pour les patients avec un déficit en MCT8. Le rapport ne décrit que ces patients, à l'exception des caractéristiques générales et des données de pharmacovigilance qui sont présentées pour tous les patients, y compris les patients qui n'ont pas de déficit en MCT8.

La période couvre les données recueillies dans le cadre du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Suivi des Patients (PUT-SP) pour les patients ayant reçu une autorisation d'accès compassionnel pour l'initiation ou la continuation de leur traitement par EMCITATE® entre le 1^{er} juillet 2023 et le 31 décembre 2023, date butoir de ce premier rapport.

Il convient de noter que la plupart des patients inclus avaient commencé le traitement avant le 1^{er} juillet 2023. Ceci est dû au fait que les patients bénéficiaient d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative ou/puis d'une autorisation d'accès compassionnel pour laquelle aucun Protocole d'Utilisation Thérapeutique n'avait été requis. Depuis, juillet 2023, un PUT-SP a été mis en place et est à présent obligatoire.

2- Données recueillies

a. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

Suivi des patients

Entre le 1^{er} juillet 2023 et le 31 décembre 2023, date butoir de ce rapport, des données ont été recueillies pour 12 patients au total qui ont reçu une autorisation d'accès compassionnel. Parmi les 12 patients inclus, dix patients avaient un déficit en MCT8, un patient avait un cancer thyroïdien métastatique qui nécessitait un freinage de la sécrétion de TSH et une patiente avait un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes. Parmi les dix patients avec un déficit en MCT8, tous ont initié le traitement. Neuf avaient une fiche d'initiation de traitement et neuf une première fiche de suivi mais aucun n'avait de deuxième fiche de suivi.

Caractéristiques générales des patients

Pour les patients avec un déficit en MCT8, l'âge moyen était de 3,1 ($\pm 1,9$) ans au diagnostic (N=7) et de 4,3 ($\pm 2,3$) à l'initiation du traitement (N=10). Tous les patients sont de sexe masculin. A l'initiation du traitement, le poids variait entre 8,2 kg et 21,1 kg et la taille entre 78,5 cm et 121 cm.

Caractéristiques de la maladie

Historique de la maladie

En moyenne, les patients ont initié le traitement 11,5 ($\pm 8,2$) mois après le diagnostic. Au 1^{er} juillet 2023, date de début de la période pour ce rapport, la durée moyenne de traitement était de 5,9 ($\pm 1,9$) ans.

Examen biologique à l'initiation du traitement par EMCITATE®

Les patients avec une fiche d'initiation de traitement avaient une concentration sérique moyenne en TSH de 3,4 ($\pm 1,8$) mU/L et une concentration sérique moyenne en thyroxine (T4) libre de 0.007 (± 0.001) ng/mL. Cependant, les concentrations sériques moyennes en T3 libre, T3 total et T4 total n'ont pas pu être calculées, ni à l'initiation, ni au suivi à cause de certaines données incohérentes (T3 libre) et de données manquantes (T3 total et T4 total). Des investigations sont en cours.

Examen clinique à l'initiation du traitement par EMCITATE®

A l'initiation du traitement, la fréquence cardiaque moyenne au repos pour les patients ayant une fiche d'initiation était de 112,6 ($\pm 14,0$) bat/min. La pression systolique moyenne était de 100,8 ($\pm 9,7$) mmHg et la pression diastolique moyenne de 59,5 ($\pm 10,6$) mmHg. Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I¹, l'étude de cohorte EMC² et Groeneweg et al. (2020)³).

Evaluation des fonctions motrices à l'initiation du traitement par d'EMCITATE®

A l'initiation du traitement par EMCITATE®, 8/9 patients avec une fiche d'initiation de traitement ne contrôlaient pas leur tête, ne pouvaient pas s'asseoir sans aide, ne pouvaient pas se tenir

debout, même avec un appui, et ne pouvaient pas marcher, même avec une assistance. Cependant, le neuvième patient pouvait contrôler sa tête, s'asseoir sans aide, se tenir debout avec un appui et marcher sans assistance.

Qualité du sommeil et de la communication à l'initiation du traitement par EMCITATE®

La qualité du sommeil et de la communication (c.-à-d. l'interaction avec le patient) a aussi été évaluée. L'échelle allait de 0 à 10 pour chaque score, 0 étant le meilleur résultat attendu. Concernant la qualité du sommeil, quatre patients avaient un score inférieur à 5, signifiant qu'ils avaient une bonne qualité de sommeil. Un patient avait un score égal à 5 et uniquement un patient avait une mauvaise qualité de sommeil (score de 8). Concernant la qualité de la communication, trois patients avaient une bonne communication (scores de 1, 1 et 3). Un patient avait un score égal à 5 et deux patients avaient un score juste en-dessous d'une bonne qualité de communication (score de 6).

Comorbidités

Un total de 8/9 patients avec une fiche d'initiation de traitement avaient au moins l'une des comorbidités suivantes :

- Déformations orthopédiques : 4/9 patients
- Troubles respiratoires : 2/9 patients
- Troubles nutritionnels : 7/9 patients
- Spasticité : 8/9 patients
- Mouvements anormaux : 7/9 patients
- Troubles du sommeil : 6/9 patients
- Arythmie cardiaque : 2/9 patients
- Hypertension artérielle : 2/9 patients

De plus, un patient présentait un trouble du transit (c.-à-d. une constipation), une sudation augmentée et une hyperexcitabilité. Un autre patient présentait une hyperexcitabilité. Un autre présentait une agitation psychomotrice ainsi qu'une gêne. Enfin, un patient présentait des sueurs excessives, de l'amyotrophie, des douleurs et des agitations. Un seul patient n'avait aucune comorbidité.

¹ Groeneweg S, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:695-706.

² van Geest, FS, 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* 2022;107:e1136-e1147.

³ Groeneweg S, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:594-605.

Traitements concomitants et/ou soins de support

A l'initiation du traitement, tous les patients qui avaient une fiche d'initiation avaient au moins l'un des traitement concomitants et/ou soins de support suivants :

- Rééducation neuromotrice et langagière : 9/9 patients
- Traitement de la dystonie et des mouvements anormaux : 3/9 patients
- Traitement de la spasticité : 3/9 patients
- Prévention et traitement de la dénutrition / déshydratation : 4/9 patients
- Prévention et traitement des troubles de l'oralité, de l'incontinence salivaire et du reflux gastro-œsophagien : 4/9 patients
- Prévention et traitement de la constipation : 9/9 patients
- Prévention et traitement de l'ostéopénie et des fractures : 4/9 patients
- Prévention et traitement des déformations orthopédiques : 6/9 patients
- Traitement de l'épilepsie : 2/9 patients
- Traitement des troubles du sommeil : 5/9 patients
- Prévention et traitement des douleurs aiguës et chroniques : 5/9 patients
- Prévention et traitement des pneumopathies d'inhalation : 1/9 patients
- Prévention et traitement des escarres et infections cutanées : 3/9 patients
- Prévention et traitement des troubles dysautonomiques : 1/9 patients
- Prévention et traitement des troubles visuels : 1/9 patients

Caractéristiques des prescripteurs

Au cours de la période couverte par ce premier rapport, quatre prescripteurs (deux pédiatres, un neuropédiatre et un endocrinologue, gynécologue et pédiatre spécialisé dans le diabète) de quatre établissements hospitaliers différents (deux hôpitaux universitaires et deux hôpitaux universitaires pédiatriques dans le Centre-Val de Loire (deux prescripteurs), en Occitanie et en Île-de-France) ont fait une demande d'autorisation d'accès compassionnel pour les dix patients inclus avec un déficit en MCT8.

b. Conditions d'utilisation du médicament

Selon le PUT-SP, la dose initiale recommandée est de 175 µg par jour pour les patients pédiatriques de moins de 10 kg et de 350 µg par jour pour les adultes et patients pédiatriques de plus de 10 kg. La dose quotidienne doit être progressivement augmentée par paliers de 175 µg (pour les patients pédiatriques de moins de 10 kg) ou de 350 µg (pour les adultes et les patients pédiatriques de plus de 10 kg) toutes les deux semaines, jusqu'à ce que les taux sériques de T3 du patient se situent dans les normes spécifiques à l'âge. La posologie d'EMCITATE® doit être établie et titrée sur une base individuelle. La dose quotidienne totale doit être administrée en une à trois prises réparties régulièrement pendant la journée.

Conformément aux recommandations de dosage d'EMCITATE®, la posologie prescrite a été respectée pour 8/9 patients qui avaient une fiche d'initiation de traitement. Le patient restant, pesant 10,1 kg, a reçu une dose initiale de 175 µg au lieu de 350 µg.

Conformément au PUT-SP, la dose d'entretien chez les patients pédiatriques est habituellement comprise entre 350 et 1 400 µg par jour. Quatre patients qui ont eu une dose initiale de 350 µg ont eu une dose d'entretien de 700 µg (un patient), 875 µg (un patient) et 1 050 µg (deux patients).

Au suivi, huit patients ont eu une dose d'entretien : 700 µg (un patient), 875 µg (deux patients) et 1 050 µg (cinq patients).

Parmi les neuf patients avec une fiche de suivi, 5/6 ont eu une augmentation de dose lors la phase de titration, 6/7 ont atteint leur dose d'entretien et 7/8 ont eu une augmentation de dose en lien avec leur poids.

Aucun patient avec un déficit en MCT8 n'a arrêté le traitement. Cependant, un patient est décédé (événement indésirable non relié à EMCITATE®) mais aucune fiche d'arrêt définitive de traitement n'a été reçue pour ce patient.

c. Données d'efficacité

Examen biologique au suivi

Les niveaux de concentrations sériques en TSH, T3 libre et T4 libre ont diminué au suivi. Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I⁴ et l'étude de cohorte EMC⁵).

A noter qu'il y avait beaucoup de données manquantes pour les variables « Concentration sérique en T3 total », « Concentration sérique en T4 total » et « Concentration sérique de la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) », au suivi (ainsi qu'à l'initiation du traitement), et par conséquent, une comparaison des résultats n'était pas pertinente.

Examen clinique au suivi

Pour les patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, la fréquence cardiaque au repos a diminué (N=6). La pression systolique a également diminué pour un patient, a augmenté pour deux autres et est restée identique pour un autre. Finalement, la pression diastolique a augmenté pour deux patients et est restée inchangée pour deux autres. A nouveau, les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I⁴ et l'étude de cohorte EMC⁵).

L'évaluation des fonctions motrices au suivi

Sur les huit patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, trois patients avaient des résultats similaires (c.-à-d. « non » sur chacune des cinq questions) à l'initiation et au suivi. Quatre patients qui avaient répondu « non » pour chaque question à l'initiation pouvaient, au suivi, contrôler leur tête, dont un patient qui pouvait également se tenir debout

⁴ Groeneweg S, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:695-706.

⁵ van Geest, FS, 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* 2022;107:e1136-e1147.

avec un appui. Concernant le huitième patient, au suivi, ce patient ne pouvait plus contrôler sa tête, ne pouvait plus s'asseoir seul et ne pouvait plus marcher.

Qualité du sommeil et de la communication au suivi

Sur les quatre patients avec des données sur la qualité du sommeil et de la communication à l'initiation du traitement et au suivi, la qualité du sommeil s'est détériorée pour deux patients et est restée inchangée pour les deux autres. Concernant la qualité de la communication, elle s'est également détériorée pour les quatre patients. Ces résultats diffèrent donc de ceux d'études antérieures. Veuillez noter et tenir compte du fait que les données peuvent avoir été collectées de mémoire avec un écart potentiel de plusieurs années.

d. Données nationales de pharmacovigilance

Durant la période couverte, deux événements indésirables (une progression et une inefficacité du produit thérapeutique) possiblement reliés à EMCITATE® ont été déclarés pour une patiente de sexe féminin ayant un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes et traitée hors critères d'octroi de l'accès compassionnel. La patiente avait 2,4 ans lorsqu'elle a débuté le traitement et a reçu une dose initiale de 350 µg par jour pour un poids de 11 kg. Le traitement a été arrêté après 5 mois à cause d'une progression de la maladie et d'un effet thérapeutique insatisfaisant. A noter que cette patiente a été traitée pour un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes avec la même posologie que pour le traitement du déficit en MCT8. La dose correcte pour le traitement d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est à ce jour inconnue.

En se basant sur une relation temporelle, le lien de causalité entre l'inefficacité reportée du traitement, la progression de la maladie et EMCITATE® a été considéré comme possible. Ce cas était considéré comme non-grave, inattendu et possiblement relié conformément à la méthode d'évaluation de la causalité OMS-UMC. L'évolution naturelle d'une maladie sous-jacente aurait également pu contribuer à la progression reportée de la maladie.

Durant la période couverte, un patient avec un déficit en MCT8 est décédé à cause de deux événements indésirables graves, non-reliés et inattendus (un choc septique et une défaillance organique).

Aucune situation spéciale avec ou sans événement indésirable n'a été déclarée durant la période couverte.

3- Données d'utilisation internationale d'Emcitate

Emcitate est/a été utilisé dans des essais cliniques terminés/en cours et dans des programmes d'accès précoces (Managed Access Programs, MAP) à l'échelle mondiale.

Ces MAP sont constitués des programmes suivants : US Expanded Access, FR AAC, Turquie CUP. En outre, des programmes d'utilisation nominative (NPU) sont en place dans tous les autres pays.

Notre document de référence pour ce rapport est le 3^{ème} « Development Safety Update Report » (DSUR) publié le 15 mars 2023 ([Erreur ! Source du renvoi introuvable.](#)).

Au moment de la publication de ce DSUR, 23 EIG ont été signalés chez 11 participants différents participant au programme de développement du tiratricol de Rare Thyroid Therapeutics (étude MCT8-2019-2 : 20 EIG, EMCITATE® (tiratricol) Compassionate Use Program, Turquie) : 3 EIG).

Au cours de la période de déclaration de ce DSUR, aucun EIG évalué comme étant lié au tiratricol n'a été signalé. Un patient (dans le cadre du compassionate Use Program en Turquie) est décédé d'un arrêt cardiaque pendant son sommeil (cela s'est produit au cours de la période de notification des DSUR). L'événement a été évalué comme n'étant pas lié au traitement par le tiratricol et comme étant lié à la maladie sous-jacente (c'est-à-dire au déficit en MCT8).

En conclusion, sur la base des données de sécurité disponibles, le tiratricol continue d'être associé à un profil bénéfice-risque favorable. L'évaluation globale favorable du rapport bénéfice-risque du tiratricol n'a pas changé. On peut donc conclure que les informations obtenues au cours de cette période justifient la poursuite de l'étude clinique en cours sur le tiratricol sans qu'il soit nécessaire de modifier le protocole de l'étude pour des raisons de sécurité.

4- Conclusion

Entre le 1^{er} juillet 2023 et le 31 décembre 2023, date butoir de ce premier rapport, des données ont été recueillies pour 12 patients au total : dix patients dans l'indication « traitement du déficit en MCT8 confirmé génétiquement chez l'enfant dès le diagnostic ou chez l'adulte », un patient dans l'indication « situations chez l'adulte nécessitant le freinage de la sécrétion de TSH, en particulier les syndromes de résistance aux hormones thyroïdiennes pour lesquels un traitement avec des hormones thyroïdiennes ne permet pas un freinage suffisant et les cancers thyroïdiens différenciés opérés », et une patiente avec un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes, traitée hors critères d'octroi de l'accès compassionnel.

Pour les patients traités pour un déficit en MCT8 :

- concernant les examens biologiques, les niveaux de concentrations sériques en TSH, T3 libre et T4 libre ont diminué au suivi. Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I⁶ et l'étude de cohorte EMC⁷).
- pour les résultats des examens cliniques, pour les patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, la fréquence cardiaque au repos a diminué (N=6). La pression systolique a également diminué pour un patient, a augmenté pour deux autres et est restée identique pour un autre. Enfin, la pression diastolique a augmenté pour deux patients et est restée inchangée pour deux autres. A nouveau, les résultats étaient principalement cohérents avec ceux d'études antérieures (TRIAC Trial I⁶ et l'étude de cohorte EMC⁷).
- concernant l'évaluation des fonctions motrices, sur les huit patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, la moitié qui avait « non » pour chaque question à l'initiation pouvait, au suivi, contrôler leur tête, dont un patient qui pouvait également se tenir debout avec un appui. Cependant, un patient, au suivi, ne pouvait plus contrôler sa tête, ne pouvait plus s'asseoir seul et ne pouvait plus marcher.
- sur les quatre patients avec des données sur la qualité du sommeil et de la communication à l'initiation du traitement et au suivi, la qualité du sommeil s'est détériorée pour deux patients et est restée inchangée pour les deux autres. Concernant la qualité de la communication, elle s'est également détériorée pour les quatre patients. Veuillez noter et tenir compte du fait que les données peuvent avoir été collectées de mémoire avec un écart potentiel de plusieurs années.
- aucun effet indésirable ni aucune situation particulière en lien avec le traitement n'a été déclaré.
- aucune fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue au 31 décembre 2023, date butoir de ce rapport. Cependant, un patient avec un déficit en MCT8 est décédé à cause de deux événements indésirables graves, non-reliés et inattendus (un choc septique et une défaillance organique).

Durant la période couverte, deux événements indésirables (une progression et une inefficacité du produit thérapeutique) possiblement reliés à EMCITATE[®] ont été déclarés pour une patiente pédiatrique de sexe féminin ayant un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes et traitée hors critères d'octroi de l'accès compassionnel. Le traitement a été arrêté.

En conclusion, le ratio bénéfice-risque pour EMCITATE[®] reste inchangé au vu des données recueillies jusqu'à présent dans le cadre de cet accès compassionnel.

⁶ Groeneweg S, et al. Effectiveness and safety of the tri-iodothyronine analogue Triac in children and adults with MCT8 deficiency: an international, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:695-706.

⁷ van Geest, FS, 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* 2022;107:e1136-e1147.