
Résumé du rapport de synthèse

Autorisations d'accès compassionnel

EMCITATE[®] - Tiratricol

Rapport n°3

Période couverte : du 1 janvier 2024 au 31 décembre 2024

Période cumulée : du 1 juillet 2023 au 31 décembre 2024

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 structural de la triiodothyronine (T3), qui est présent naturellement chez l'homme 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 (PV) qui sont présentées pour tous les patients, y compris les patients qui n'ont pas de déficit en MCT8.

Étant donné qu'aucun nouveau patient n'a initié le traitement durant la période couverte, les données sont présentées uniquement sur la période cumulée) à l'exception des données concernant la pharmacovigilance nationale. La période cumulée 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 2024, date butoir de ce troisième rapport.

Il convient de noter que la plupart des patients inclus avaient commencé le traitement longtemps avant la publication du PUT-SP et les critères d'autorisation sur le site internet de

l'ANSM. Ceci est dû au fait que la plupart des patients étaient inclus dans TRIAC TRIAL l¹ et/ou bénéficiaient d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative ou d'une autorisation d'accès compassionnel pour laquelle aucune collecte de données n'était demandée à l'exception des données de PV standard. Depuis, le 1^{er} juillet 2023, un PUT-SP a été mis en place et la collecte de données cliniques est à présent obligatoire (pour EMCITATE[®]). Par conséquent, un total de 8/13 patients ont initié le traitement il y a au moins quatre ans. Nous avons donc fait de notre mieux pour collecter les données à l'initiation mais pour la plupart, elles ont été recueillies de mémoire par les médecins sur plusieurs années en arrière ce qui explique le nombre important de données manquantes. Par ailleurs, on précise que les patients traités depuis longtemps ont théoriquement une seule visite par an.

Enfin, on rappelle que les patients avec une déficience en MCT8 ont en général un manque de masse musculaire, ne peuvent pas tenir debout même avec un support, ne peuvent pas s'asseoir tous seuls, sont dans une chaise roulante (et par conséquent difficilement transportables) et sont souvent agités. De ce fait, les examens sont en général difficiles à réaliser.

2- Données recueillies

2.1. Caractéristiques générales des patients / prescripteurs

2.1.1 *Suivi des patients*

Entre le 1^{er} juillet 2023 et le 31 décembre 2024, date butoir de ce rapport, des données ont été recueillies pour 15 patients au total qui ont reçu une autorisation d'accès compassionnel.

Parmi les 15 patients inclus, 13 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 13 patients avec un déficit en MCT8, tous ont initié le traitement. Une fiche d'initiation de traitement a été recueillie pour 12 patients et l'on dispose d'au moins une fiche de suivi pour tous les patients. Le taux de données manquantes sur les fiches reçues était en moyenne de 20,5%.

2.1.2 *Caractéristiques générales des patients*

Pour les patients avec un déficit en MCT8, l'âge moyen 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 sont 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 poids z-score moyen était de -1,6 ($\pm 1,9$) et la taille z-score moyenne de -0,4 ($\pm 1,7$). Toutefois, du fait de la difficulté à mesurer la taille des patients, qui sont pour la plupart lourdement handicapés et ne pouvaient pas se tenir debout seuls, la taille ainsi que la taille z-score peuvent ne pas être exactes.

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.

2.1.3 Caractéristiques de la maladie

2.1.3.1 Historique de la maladie

La majorité des patients ayant commencé le traitement bien avant le début de l'accès compassionnel, la date exacte du diagnostic ou du début du traitement n'est parfois pas connue. Pour ceux dont les dates sont connues (N=11), les patients ont initié le traitement, en moyenne, 7,4 ($\pm 6,1$) mois après le diagnostic. Au 31 décembre 2024, date butoir de ce troisième rapport, la durée moyenne de traitement était de 71,9 ($\pm 34,4$) mois.

2.1.3.1.1 Examen biologique à l'initiation du traitement par EMCITATE®

Les données sur les concentrations sériques TSH, T3 libre, thyroxine (T4) libre, T4 totale et la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) étaient disponibles pour 12, 11, 11, 5, 7 et 11 patients respectivement. Les résultats ont montré que les patients avaient des concentrations sériques moyennes en TSH de 3,2 ($\pm 1,7$) mU/L, en T3 libre de 10,0 ($\pm 3,2$) pmol/L, en T4 libre de 7,5 ($\pm 1,9$) pmol/L, en T4 totale de 54,5 ($\pm 16,9$) nmol/L, un ratio moyen de T3 libre / T4 libre de 1,3 ($\pm 0,3$) et une concentration moyenne de SHBG de 232,5 ($\pm 59,9$) nmol/L.

2.1.3.1.2 Examen clinique à l'initiation du traitement par EMCITATE®

A l'initiation du traitement, les données sur la fréquence cardiaque au repos, la pression systolique et la pression diastolique étaient disponibles pour 9/13 patients. Les résultats ont montré que la fréquence cardiaque moyenne au repos était de 106,9 ($\pm 18,0$) bat/min. La pression systolique moyenne était de 101,9 ($\pm 9,4$) mmHg et la pression diastolique moyenne de 58,7 ($\pm 10,4$) mmHg. Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial², l'étude de cohorte EMC³ et Groeneweg et al. (2020)⁴).

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

A l'initiation du traitement par EMCITATE®, les données sur les capacités à contrôler sa tête, à s'asseoir seul et à se tenir debout étaient disponibles pour 11/13 patients. Parmi ces patients, dix ne contrôlaient pas leur tête (90,9%), ne pouvaient pas s'asseoir sans aide (90,9%) et ne pouvaient pas se tenir debout (90,9%), même avec un appui. Les données sur la marche étaient disponibles pour 10/13 patients. Au total neuf patients ne pouvaient pas marcher (90,0%) même avec une assistance. Uniquement un patient était capable de marcher seul (10,0%). Ce patient pouvait également contrôler sa tête, s'asseoir seul et se tenir debout.

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

A l'initiation du traitement par EMCITATE®, la qualité du sommeil et de la communication (c.-à-d. l'interaction avec le patient) a également été évaluée et était disponible pour 7/13 patients.

² 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.

³ 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.

⁴ Groeneweg S, et al. Disease characteristics of MCT8 deficiency: an international, retrospective, multicentre cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:594-605.

L'échelle allait de 0 à 10 pour chaque score, 0 étant le meilleur résultat attendu. Concernant la qualité du sommeil, le score moyen était de 4,3 ($\pm 3,4$), signifiant que les patients avaient en général une bonne qualité de sommeil. Concernant la qualité de la communication, le score moyen était de 5,0 ($\pm 2,9$).

2.1.3.2 Symptomatologie

Un total de 11/12 patients avec une fiche d'initiation de traitement avaient au moins l'un des symptômes suivants :

- Troubles nutritionnels : 10/12 patients ;
- Spasticité : 9/12 patients ;
- Mouvements anormaux : 9/12 patients ;
- Troubles du sommeil : 7/12 patients ;
- Déformations orthopédiques : 4/12 patients ;
- Troubles respiratoires : 4/12 patients ;
- Arythmie cardiaque : 2/12 patients ;
- Hypertension artérielle : 2/12 patients.

De plus, un patient présentait un trouble du transit (constipation), une sudation augmentée et une hyperexcitabilité. Un autre patient présentait une hyperexcitabilité. Un autre présentait une agitation psychomotrice ainsi qu'une gêne. Un patient présentait des sueurs excessives, une amyotrophie, des douleurs et des agitations. Enfin un patient présentait un retard mental.

Pour un patient, aucun symptôme n'a été reporté par le médecin.

2.1.3.3 Traitements concomitants et/ou soins de support

A l'initiation du traitement, tous les patients avec une fiche d'initiation (N=12) avaient au moins l'un des traitements concomitants et/ou soins de support suivants :

- Rééducation neuromotrice et langagière : 11/12 patients ;
- Prévention et traitement de la constipation : 10/12 patients ;
- Prévention et traitement des déformations orthopédiques : 7/12 patients ;
- Prévention et traitement de la dénutrition / déshydratation : 7/12 patients ;
- Prévention et traitement de l'ostéopénie et des fractures : 6/12 patients ;
- Traitement des troubles du sommeil : 6/12 patients ;
- Prévention et traitement des escarres et infections cutanées : 6/12 patients ;
- Prévention et traitement des troubles de l'oralité, de l'incontinence salivaire et du reflux gastro-œsophagien : 5/12 patients ;
- Prévention et traitement des douleurs aiguës et chroniques : 5/12 patients ;
- Traitement de la dystonie et des mouvements anormaux : 4/12 patients ;
- Traitement de la spasticité : 4/12 patients ;
- Prévention et traitement des pneumopathies d'inhalation : 3/12 patients ;
- Traitement de l'épilepsie : 2/12 patients ;
- Prévention et traitement des troubles dysautonomiques : 1/12 patients ;
- Prévention et traitement des troubles visuels : 1/12 patients ;
- Prévention et traitement des infections urinaires : 1/12 patients.

2.1.4 Caractéristiques des prescripteurs

Au cumulé, une autorisation d'accès compassionnel a été demandée par huit prescripteurs (cinq pédiatres, deux neuropédiatres et un endocrinologue) de huit établissements hospitaliers différents (cinq hôpitaux universitaires, deux hôpitaux universitaires pédiatriques et un hôpital général dans le Centre-Val de Loire [deux prescripteurs], en Occitanie, Île-de-France, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Auvergne-Rhône-Alpes, Grand Est et Pays de la Loire) pour au total 13 patients avec un déficit en MCT8.

2.2. 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 par 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.

La dose initiale considérée à l'initiation pour les patients avec une fiche d'initiation (N=11) était de 175 µg (N=3, 27.3%), 187 µg (N=1, 9.1%) et 350 µg (N=7, 63.3%). La dose de 187 µg à l'initiation représente une déviation par rapport à la posologie recommandée. Les médecins concernés ont été contactés pour obtenir plus d'information mais aucune réponse n'a été obtenue à la date du rapport.

Les doses d'entretien étaient disponibles pour 11/13 patients et variaient entre 700 µg et 1400 µg, sachant que les doses d'entretien recommandées sont comprises entre 350 et 1400 µg par jour.

Parmi les patients avec une fiche de suivi et une modification de dose, 9/12 ont eu une augmentation de dose lors de la phase de titration et 7/12 patients ont eu une augmentation de dose en lien avec leur poids.

Aucun patient avec un déficit en MCT8 n'a arrêté le traitement.

2.3. Données d'efficacité

2.3.1 Traitements concomitants et/ou soins de support au suivi

Un total de 11/12 patients ont fait l'objet d'au moins une modification dans leurs traitements concomitants et/ou soins de support. Le changement le plus notable concernait le traitement des troubles du sommeil avec deux patients qui ont commencé un traitement et quatre autres qui l'ont arrêté.

2.3.2 Examen biologique au suivi

Les informations à l'initiation du traitement et au suivi étaient disponibles pour 11/13 patients. Les niveaux de concentrations sériques en T3 libre ont diminué pour tous les patients à l'exception de deux. Pour un autre patient, les valeurs en T3 libre ont diminué avant d'augmenter.

Les niveaux de concentrations sériques en TSH et T4 libre ont diminué au suivi pour tous les patients. Pour deux patients, ces valeurs ont évolué de manière non-homogène.

Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I⁵ et l'étude de cohorte EMC⁶).

A noter que beaucoup de données sont manquantes pour les valeurs de T3 totale, T4 totale et SHBG rendant difficile une analyse des résultats.

2.3.3 Examen clinique au suivi

Pour les 8/13 patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, la fréquence cardiaque au repos a diminué pour six patients avant d'augmenter légèrement pour trois d'entre eux.

Pour les autres patients, aucune évolution significative n'a été observée que ce soit pour la fréquence cardiaque au repos, la pression systolique ou la pression diastolique.

2.3.4 L'évaluation des fonctions motrices au suivi

Les données à l'initiation du traitement et au suivi étaient disponibles pour 11/13 patients. Après traitement :

- Cinq patients pouvaient contrôler leur tête. Cependant, deux patients qui pouvaient contrôler leur tête à M84 ne pouvaient plus le faire à M96 ;
- Un patient pouvait également se tenir debout avec un appui entre M84 et M96 ;
- Un patient pouvait contrôler sa tête, s'asseoir sans aide, se tenir debout avec un appui et pouvait marcher sans assistance aussi bien à l'initiation du traitement qu'au suivi ;
- Quatre patients avaient des résultats similaires à l'initiation du traitement et au suivi (c.-à-d. qu'ils ne pouvaient pas contrôler leur tête, ne pouvaient pas s'asseoir seul, ne pouvaient pas se tenir debout avec un appui et ne pouvaient pas marcher, même avec une aide [cette dernière information était manquante pour un patient]) ;
- Un patient avait des données manquantes pour presque toutes les variables à l'initiation à l'exception de la variable « marche avec assistance » pour laquelle la réponse était « non ». Au suivi, ce patient ne pouvait pas s'asseoir seul, se tenir debout avec un appui et marcher avec assistance.

2.3.5 Qualité du sommeil et de la communication au suivi

Les données sur la qualité du sommeil et de la communication à l'initiation du traitement et au suivi étaient disponibles pour 6/13 patients :

Pour le score de qualité du sommeil :

- le score s'est amélioré pour deux patients (de 10 à 2 et de 4 à 5 et ensuite 0, soit le meilleur score possible) ;

⁵ 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.

⁶ 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.

- le score est restée inchangé pour deux patients (scores de 2 et de 8) ;
- le score s'est détérioré pour deux autres (de 3 à 9 et de 1 à 8).

Concernant la qualité de la communication :

- Le score s'est amélioré pour deux patients (de 5 à 4 et de 6 à 7 puis à 4) ;
- Le score est resté stable pour un patient (score de 8) ;
- Le score et s'est détérioré pour trois patients (de 1 à 5, de 1 à 7 et de 8 à 9).

A noter que ces résultats n'étaient pas attendus au vu des données cliniques de sécurité antérieures et peuvent être possiblement biaisés compte tenu de l'antériorité des données.

2.4. Données nationales de pharmacovigilance

Période couverte

Durant la période couverte (entre le 31 juillet 2024 et le 31 décembre 2024), un évènement indésirable (grave) a été déclaré mais considéré comme non-relié à EMCITATE®. L'évènement était une infection respiratoire à mycoplasma pneumoniae (grave en raison d'une hospitalisation). Les informations détaillées sont décrites ci-dessous :

Infection respiratoire à mycoplasma pneumoniae (grave et non-relié) : ce cas concerne un patient de sexe masculin âgé de 4 ans, né en 2020. Son poids était de 11,6 kg et sa taille de 93 cm. Le patient a été hospitalisé pour une infection respiratoire. Le date de début de l'évènement était le 12 juillet 2024 (premiers symptômes) au 22 juillet 2024 (sortie de l'hôpital). Cet évènement a été notifié sur la page Facebook du Sponsor le 24 juillet 2024. L'évènement a été résolu et a été considéré comme grave à cause de l'hospitalisation, et comme inattendu.

Analyse des décès sur la période couverte :

Aucun décès n'a été déclaré durant la période couverte.

Situations spéciales avec ou sans évènements indésirables sur la période couverte :

Une situation spéciale impliquant un reconditionnement du produit thérapeutique, sans évènement indésirable, a été déclarée durant la période couverte, avec le terme de « mésusage intentionnel du produit ». Le détail concernant ce cas est présenté ci-dessous :

Le rapport a été reçu le 18 juillet 2024 et concerne un patient de sexe masculin (né en 2021 et pesant 11 kg en mai 2024). Ce patient était sous tiratricol avec une dose de 75 µg 3 fois par jour afin de diminuer sa sécrétion de la TSH. Le produit a été reconditionné : les tablettes ont été écrasées afin de faire une poudre qui puisse être remise dans des capsules afin d'avoir une dose de 75 µg par unité (selon calcul du poids de la poudre). Le résultat de l'évènement est inconnu. L'évènement a été considéré comme non grave et inattendu.

Période cumulée

Depuis le début de l'accès compassionnel, sept événements indésirables / situations spéciales ont été déclarés, parmi lesquels trois étaient considérés comme graves et deux comme reliés à EMCITATE®.

Evènements indésirables :

Patients avec un déficit en MCT8 :

- Infection respiratoire à mycoplasma pneumoniae (grave et non-relié) ;
- Bronchite (grave et non-relié) ;
- Fracture du fémur (grave et non-relié) ;
- COVID-19 (non grave et non-relié).

Patients sans déficit en MCT8 :

- Progression (non grave et relié) ;

Situations spéciales :

Patients avec un déficit en MCT8 :

Aucune situation spéciale avec ou sans événement indésirable n'a été déclarée depuis le début de l'accès compassionnel chez les patients MCT8.

Patients sans déficit en MCT8 :

- Mésusage intentionnel du produit (traité pour une diminution de la sécrétion de la TSH, non grave et non relié, aucun effet indésirable reporté)
- Inefficacité du produit thérapeutique (non grave et relié).

Analyse des cas reliés sur la période cumulée :

Deux cas ont été évalués comme « relié » au tiratricol selon la méthode d'évaluation de la causalité OMS-UMC.

Deux effets indésirables (une progression et une inefficacité du produit thérapeutique) possiblement reliés au tiratricol 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 recommandée pour le traitement d'un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes est à ce jour inconnue.

Le lien de causalité entre l'inefficacité du produit thérapeutique, la progression et le tiratricol a été considéré comme possible en se basant sur la relation temporelle. 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 de la maladie sous-jacente a également pu avoir contribué à la progression reportée.

Analyse des décès sur la période cumulée :

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

Situations spéciales avec ou sans évènements indésirables sur la période cumulée :

Deux situations spéciales (mésusage intentionnel du produit thérapeutique et inefficacité du produit thérapeutique), sans évènement indésirable, chez deux patients sans déficit en MCT8 ont été déclarés depuis le début de l'accès compassionnel. Le cas de mésusage intentionnel du produit thérapeutique a été décrit plus haut dans la partie concernant la période couverte.

Inefficacité du produit thérapeutique :

3- Données de pharmacovigilance internationale

Le document de référence est le DSUR n°4 publié le 26 mars 2024.

A la date butoir de ce DSUR, 23 évènements indésirables graves ont été reportés chez 11 participants du programme de développement sur le tiratricol de Rare Thyroid Therapeutics (étude MCT8-2019-2 : 20 évènements indésirables graves, EMCITATE® (tiratricol) programme d'usage compassionnel, Turquie : 3 évènements indésirables graves). Durant la période considérée de ce 4^{ème} DSUR, aucun évènement indésirable grave relié au tiratricol n'a été reporté. Un patient (du programme d'usage compassionnel en Turquie) est décédé d'une attaque cardiaque soudaine dans son sommeil. L'évènement a été considéré comme non-relié au traitement mais relié à la maladie au déficit en MCT8).

En conclusion, en se basant sur les données de PV disponibles, le tiratricol continue à être associé à un profil bénéfice-risque favorable. Globalement, l'évaluation favorable du ratio bénéfice-risque reste inchangée. Les informations obtenues sur la période considérée justifient la continuation de l'étude clinique en cours sur le tiratricol sans modification du protocole pour des raisons de pharmacovigilance.

4- Conclusion

Entre le 1^{er} juillet 2023 et le 31 décembre 2024, date butoir de ce troisième rapport, des données ont été recueillies pour 15 patients au total : 13 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 (données disponibles pour 11/13 patients à l'initiation du traitement et au suivi), les niveaux de concentrations sériques en T3 libre ont diminué pour tous les patients à l'exception de deux. Pour un autre patient, les

valeurs de T3 libre ont diminué avant d'augmenter. Concernant les concentrations sériques en TSH et T4 libre, elles ont diminué au suivi pour tous les patients. Pour deux patients, ces valeurs ont évolué de manière non-homogène. Les résultats étaient cohérents avec ceux d'études antérieures (c.-à-d. TRIAC Trial I⁷ et l'étude de cohorte EMC⁸).

- pour les résultats des examens cliniques (données disponibles pour 8/13 patients à l'initiation du traitement et au suivi), la fréquence cardiaque au repos a diminué pour six patients avant de légèrement augmenter pour trois d'entre eux. Pour les autres patients, aucune évolution significative n'a été observée que ce soit pour la fréquence cardiaque au repos, la pression systolique ou la pression diastolique.
- concernant l'évaluation des fonctions motrices, sur les 11/13 patients avec des données à l'initiation du traitement et au suivi, cinq patients pouvaient contrôler leur tête au suivi, parmi lesquels un pouvait également tenir debout avec un appui (au suivi entre M84 et M96). Pour les autres patients, aucune évolution significative n'a été observée.
- 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, la qualité du sommeil et de communication s'est améliorée pour deux patients.
- aucune fiche d'arrêt définitif de traitement n'a été reçue au 31 décembre 2024, date butoir de ce rapport.
- depuis le début de l'accès compassionnel, sept événements indésirables / situations spéciales (dont pour une patiente traitée hors critères d'octroi de l'accès compassionnel) ont été déclarés, parmi lesquels trois étaient considérés comme graves et deux comme reliés à EMCITATE[®] :
 - o Patients avec un déficit en MCT8 : trois événements indésirables graves (une infection respiratoire à mycoplasma pneumoniae, une bronchite et une fracture du fémur) et un événement indésirable non grave (COVID-19), tous les quatre, non-reliés à EMCITATE[®], ont été déclarés pour deux patients avec un déficit en MCT8 ;
 - o Patient sans déficit en MCT8 : un effet indésirable non grave et inattendu (une progression) et une situation spéciale non grave (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 à cause de la progression de la maladie et de l'inefficacité du produit thérapeutique. Une autre situation spéciale (mésusage intentionnel du produit) a été déclaré pour un patient pour un patient de sexe masculin. Cette situation spéciale n'était pas reliée à EMCITATE[®].

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.

⁷ 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.

⁸ 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.