

Décision n° 2025.0062/DC/SEM du 20 février 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant refus d'accès précoce de la spécialité TEPEZZA (téprotumumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 20 février 2025.

Vu le code de la sécurité sociale, notamment ses articles L. 161-37 et R. 161-78-1 et suivants ;
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5121-12 et R. 5121-68 et suivants ;
Vu le règlement intérieur du collège ;
Vu le règlement intérieur de la commission de la transparence ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMGEN SAS pour la spécialité TEPEZZA (téprotumumab), reçue le 6 septembre 2024 ;
Vu la demande d'autorisation de mise sur le marché déposée par le demandeur ;
Vu la notification de la HAS indiquant les éléments manquants adressée le 11 septembre 2024 au demandeur ;
Vu les éléments reçus le 24 septembre 2024 ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 1^{er} octobre 2024 au demandeur ;
Vu les demandes d'informations complémentaires adressées par la HAS les 13 novembre 2024, 7 et 23 janvier 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues les 20 décembre 2024, et 31 janvier 2025 ;
Vu l'avis de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) du 11 février 2025 ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 12 février 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1^{er}

La demande d'autorisation d'accès précoce susvisée concerne le médicament TEPEZZA (téprotumumab), dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère ».

Le laboratoire AMGEN SAS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication.

L'ANSM a conclu que l'efficacité et la sécurité de ce médicament dans l'indication considérée par la demande d'accès précoce étaient fortement présumées.

La commission de la transparence (CT) a considéré que l'indication visée par la demande constitue une maladie grave, rare, et invalidante dans la mesure où l'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère au stade actif ou chronique est une complication de la maladie de Basedow, pouvant engendrer une perte de vision dans les cas sévères voire engager le pronostic visuel des patients en cas de développement d'un ulcère cornéen ou de neuropathie optique par compression du nerf optique. La prévalence de l'OB est estimée à 10 personnes sur 10 000 en Europe en 2017 et les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients

La CT a néanmoins estimé que :

- Il existe des traitements appropriés dans la mesure où dans l'OB modérée à sévère au stade actif, les corticoïdes par voie intraveineuse (IV) sont considérés comme le traitement de référence et sont utilisés en pratique courante et recommandés en première intention dans les recommandations européennes et américaines (*de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021 et de l'American Thyroid*

5 avenue du Stade de France - F 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX - Tél. : +33(0) 1 55 93 70 00

www.has-sante.fr - N° SIRET : 110 000 445 00020 - code APE : 8411 Z

Association (ATA)/European Thyroid Association (ETA) de 2022) ; et dans l'OB modérée à sévère au stade chronique, la chirurgie de réhabilitation est considérée comme le traitement de référence.

- Au stade actif, la CT considère que la mise en œuvre d'un traitement ne peut pas être différée puisque l'objectif initial du traitement consiste à réduire la durée du stade actif de la maladie en bloquant le processus inflammatoire à médiation immunitaire, afin d'améliorer les symptômes oculaires, de réduire le risque de complications graves et de diminuer les dommages au niveau orbitaire et palpébral et ainsi réduire le besoin de chirurgie de réhabilitation.

Au stade chronique, la CT considère que la mise en œuvre d'un traitement peut être différée puisque la maladie n'est plus active (inflammatoire) et que la chirurgie peut alors être discutée avec le patient pour corriger les complications de l'OB telles que l'exophtalmie, la rétraction palpébrale et la diplopie.

- Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car les données disponibles, uniquement versus placebo, ne permettent pas de démontrer que ce traitement apporte un changement substantiel aux patients par rapport aux traitements de référence dans la prise en charge actuelle de l'OB modérée à sévère au stade actif (reposant sur l'administration de corticoïdes par voie IV en 1ère intention) et au stade chronique (reposant sur la chirurgie de réhabilitation). Le plan de développement n'est pas adapté puisqu'aucune étude clinique d'efficacité comparant le **TEPEZZA (téprotumumab)** aux traitements de référence n'est disponible. En effet, aucune étude clinique ne compare l'efficacité de **TEPEZZA (téprotumumab)** aux corticoïdes IV pour l'OB au stade actif malgré sa faisabilité, et aucune étude clinique ne compare l'efficacité de **TEPEZZA (téprotumumab)** à la chirurgie pour réduire les dommages orbitaires et palpébraux dus à l'OB ou pour évaluer l'intérêt du **TEPEZZA (téprotumumab)** pour diminuer le recours à la chirurgie. Il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert

Le collège s'approprie les motifs de la CT, à l'exception de celui par lequel la commission a conclu à l'impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement. En effet, le collège considère que la mise en œuvre du traitement par **TEPEZZA (téprotumumab)** peut être différée puisqu'il existe des traitements appropriés, que ce soit au stade actif (corticoïdes) ou au stade chronique (chirurgie).

Au regard de l'ensemble de ces éléments, le collège conclut que les critères énoncés aux 1°, 2°, et 4° du I de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique ne sont pas remplis pour l'indication « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère ».

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

Article 2

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

Fait le 20 février 2025.

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

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

téprotumumab

TEPEZZA 500 mg,

Solution à diluer pour perfusion

Accès précoce pré-AMM

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

Ophtalmopathie basedowienne
Adulte

Synthèse

Avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. »**Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la santé publique**

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère au stade actif ou chronique est une complication de la maladie de Basedow, pouvant engendrer une perte de vision dans les cas sévères voire engager le pronostic visuel des patients en cas de développement d'un ulcère cornéen ou de neuropathie optique par compression du nerf optique. La prévalence de l'OB est estimée à 10 personnes sur 10 000 en Europe en 2017 et les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients.

Dans l'OB modérée à sévère au stade actif, il existe des traitements appropriés dans la mesure où les corticoïdes par voie IV considérés comme le traitement de référence, sont utilisés en pratique et recommandés en première intention dans les recommandations européennes et américaines (*de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021 et de l'American Thyroid Association (ATA)/European Thyroid Association (ETA) de 2022*). Les corticoïdes disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

Dans l'OB modérée à sévère au stade chronique, il existe un traitement approprié à savoir la chirurgie de réhabilitation, considérée comme le traitement de référence.

Dans l'OB modérée à sévère au stade actif, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisque l'objectif initial du traitement consiste à réduire la durée du stade actif de la maladie en bloquant le processus inflammatoire à médiation immunitaire, afin d'améliorer les symptômes oculaires, de réduire le risque de complications graves et de diminuer les dommages au niveau orbitaire et palpébral et ainsi réduire le besoin de chirurgie de réhabilitation.

Dans l'OB modérée à sévère au stade chronique, la mise en œuvre du traitement peut être différée puisque la maladie n'est plus active (inflammatoire)

et la chirurgie peut être alors discutée avec le patient pour corriger les complications de l'OB telles que l'exophtalmie, la rétraction palpébrale et la diplopie.

Dans l'OB modérée à sévère au stade actif, TEPEZZA 500 mg (téprotumumab), solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'être innovant car :

- les données disponibles, uniquement versus placebo, ne permettent pas de démontrer que ce traitement apporte un changement substantiel aux patients par rapport au traitement de référence dans la prise en charge actuelle de l'OB modérée à sévère au stade actif reposant sur l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse (IV) en 1^{re} intention ;
- le plan de développement n'est pas adapté puisqu'aucune étude clinique d'efficacité comparant le téprotumumab aux corticoïdes IV n'est prévue dans le plan de développement clinique malgré sa faisabilité ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Dans l'OB modérée à sévère au stade chronique, TEPEZZA 500 mg (téprotumumab), solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'être innovant car :

- les données disponibles, uniquement versus placebo obtenues chez un faible nombre de patients exposés au traitement pendant une courte période, ne permettent pas de démontrer que ce médicament apporte un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'OB modérée à sévère au stade chronique qui repose sur la chirurgie de réhabilitation ;
- le plan de développement n'est pas adapté puisqu'aucune étude clinique d'efficacité n'est prévue pour comparer les performances du téprotumumab par rapport à celles de la chirurgie pour réduire les dommages orbitaires et palpébraux dus à l'OB ou pour évaluer l'intérêt du téprotumumab pour diminuer le recours à la chirurgie ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	10
3. Synthèse des données	10
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.2.1 Etude de phase II TED01RV	10
3.2.2 Etude de phase III OPTIC	15
3.2.3 Phase d'extension ouverte de l'étude OPTIC : étude OPTIC-X	18
3.2.4 Etude de phase IV HZNP-TEP-403	20
3.2.5 Qualité de vie	22
3.3 Profil de tolérance	24
3.4 Modification du parcours de soins	26
3.5 Programme d'études	26
4. Discussion	26
5. Conclusions de la Commission de la Transparence :	30
5.1 Maladie grave, rare ou invalidante	30
5.2 Absence de traitement approprié	31
5.2.1 Au stade actif	31
5.2.2 Au stade chronique	31
5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement	31
5.3.1 Au stade actif	31
5.3.2 Au stade chronique	31
5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent	31
5.4.1 Au stade actif	31
5.4.2 Au stade chronique	32
5.5 Recommandations	32

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – [Date]

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM
Indication concernée par l'évaluation	Indication sollicitée par le laboratoire : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. » L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication sollicitée par le laboratoire (date : 11/02/2025) : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	DCI (L04AG13) TEPEZZA (téprotumumab) 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion – Boîte de 1 flacon de 20 mL contenant 500 mg de téprotumumab (UCD : 3 400 890 006 897)
Laboratoire	AMGEN SAS
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	TEPEZZA (téprotumumab) ne bénéficie pas d'une AMM en France dans l'indication faisant l'objet de la demande d'accès précoce. Une demande d'AMM a été déposée auprès des autorités compétentes.
Conditions et statuts	– Statuts particuliers TEPEZZA (téprotumumab) a fait l'objet d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives depuis juin 2021 puis d'autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis juillet 2021 dans l'indication « ophtalmopathies basedowiennes ».
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose est établie en fonction du poids corporel du patient. La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel pour la dose initiale, suivie de 20 mg/kg de poids corporel pour 7 doses supplémentaires administrées toutes les trois semaines sous la forme d'une perfusion intraveineuse. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain, inhibiteur du récepteur IGF-1R (Insuline-like Growth Factor).
Mécanisme d'action	Le mécanisme d'action du téprotumumab chez les patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne n'a pas été entièrement caractérisé. Le téprotumumab se lie à l'IGF-1R et bloque son activation et sa signalisation.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour les Etats-Unis : TEPEZZA (téprotumumab) a une AMM aux Etats-Unis dans une indication différente de celle revendiquée pour l'AMM en Europe : « <i>TEPEZZA is indicated for the treatment of Thyroid Eye Disease regardless of Thyroid Eye Disease activity or duration</i> ». TEPEZZA (téprotumumab) a fait l'objet du statut <i>Breakthrough Therapy</i>¹ de la FDA.
Autres indications de l'AMM	Sans objet.

¹ Procédure permettant d'accélérer le développement et l'évaluation de médicaments destinés à traiter des maladies graves sur la base de données cliniques préliminaires qui peuvent démontrer un gain substantiel par rapport aux thérapeutiques disponibles et sur un critère d'évaluation cliniquement pertinent.

- Calendrier d'évaluation
 - Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025.
- Contributions de parties prenantes : oui
- Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

L'ophtalmopathie basedowienne, également appelée l'orbitopathie basedowienne (OB), est une affection auto-immune associée dans 90 % des cas à une maladie de Basedow, une forme d'hyperthyroïdie auto-immune, qui constitue la 1^{ère} cause d'exophtalmie chez l'adulte².

L'OB peut plus rarement se manifester, en cas d'hypothyroïdie, d'euthyroïdie ou de thyroïdite d'Hashimoto (5 – 10 % des cas).

Bien que la cause exacte de l'OB ne soit pas entièrement élucidée, plusieurs mécanismes immunologiques et facteurs génétiques ou environnementaux ont été identifiés. Ils ont pour conséquence une atteinte des tissus orbitaires, et plus particulièrement les compartiments graisseux et musculaires.

Il existe une réaction auto-immune complexe avec perte de la tolérance immunitaire envers certains auto-antigènes exprimés par la thyroïde et les fibroblastes orbitaires : Thyroid-Stimulating Hormone Receptor (TSH-R) et Insulin-like Growth Factor 1 Receptor (IGF-1-R) surexprimés chez les patients atteints d'une OB. Cela induit à une activation des cellules T (lymphocytes T) et des cellules B qui sont à l'origine de la synthèse d'auto-anticorps anti-TSH-R [TSH receptor antibody (Trab)] et/ou d'auto-anticorps anti-IGF-1R³. Cette activation conduit à une accélération de la différenciation des fibroblastes orbitaires en adipocytes et en myofibroblastes à l'origine d'une expansion et d'un remodelage des tissus (épaississement des muscles oculomoteurs et prolifération des cellules graisseuses dans la cavité orbitaire). L'activation du complexe IGF-1R/TSH-R conduit également à la libération de cytokines pro-inflammatoires par les fibroblastes orbitaires exacerbant le remodelage tissulaire, et à la production d'acide hyaluronique et autres glycosaminoglycanes, contribuant au processus œdémateux observé dans l'OB^{3,4}.

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

L'OB est une pathologie qui évolue sur plusieurs années, en deux phases :

- la phase inflammatoire (stade actif de la maladie) : elle dure en moyenne 12 à 18 mois avec possibilité de poussées congestives rythmées par des périodes de rémission spontanée.
- la phase séquellaire (stade chronique) en lien avec le développement d'une fibrose des muscles orbitaires.

L'OB peut se manifester par de nombreux signes cliniques. Les symptômes suivants peuvent être observés : rétraction palpébrale, œdèmes, proptose (exophtalmie), diplopie, douleurs intra-orbitaires et hyperhémie conjonctivale. Des complications graves peuvent parfois survenir comme une

² Lun AY, Le Bras M, Scharbarg E, Morcel P, Hadjadj S, Lebranchu P, et al. Graves' orbitopathy: diagnosis, epidemiology and treatments. Rev Med Interne 2022;43:242-51.

³ Jain AP, Jaru - Ampornpan P, Douglas RS. Thyroid eye disease: Redefining its management—A review. Clin Experiment Ophthalmol 2021;49:203-11.

⁴ Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. Ther Clin Risk Manag. nov 2019;Volume 15:1305-18.

neuropathie optique compressive ou des lésions cornéennes (ulcère, abcès, kératites d'exposition, syndrome sec, perforations cornéennes ...)² qui peuvent engendrer une perte de vision dans les cas sévères voire engager le pronostic visuel des patients.

Le diagnostic de l'OB repose sur des signes cliniques, sur le bilan biologique pour rechercher une anomalie de sécrétion des hormones thyroïdiennes et sur l'imagerie pour évaluer l'atteinte des muscles oculaires.

Deux éléments sont essentiels pour la classification de l'OB et pour l'orientation de la prise en charge : le score d'activité clinique et la sévérité de l'OB.

Le score d'activité clinique [ou *Clinical Activity Score (CAS)*], validé par les recommandations de l'*European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)* 2021⁵, permet d'évaluer l'activité inflammatoire de l'OB selon 7 items (chaque item valant un point) (cf. Tableau 1). L'OB est considérée comme active, c'est-à-dire inflammatoire, lorsque le score est $\geq 3/7$. Au cours du suivi, les 7 items sont complétés par 3 items pour l'évaluation de la progression⁵.

Tableau 1 : score d'activité clinique (CAS) – European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021

Evaluation de l'activité (examen initial)	
Douleur rétrobulbaire spontanée	1
Douleur à la mobilisation bulbaire	1
Rougeur palpébrale	1
Hyperhémie conjonctivale	1
Œdème de la caroncule et/ou des plis semi-lunaires	1
Œdème palpébral	1
Œdème conjonctival (chémosis)	1
Signes de progression (lors des contrôles)	
Augmentation de l'exophtalmie de > 2 mm en 1-3 mois	1
Diminution de la motilité oculaire de $> 8^\circ\text{C}$ en 1-3 mois	1
Diminution de l'acuité visuelle de > 1 dixième en 1-3 mois	1

Concernant la sévérité de l'OB, le score de l'EUGOGO (2021), le plus utilisé en Europe, permet de classer l'OB en trois stades (minime, modérée à sévère, ou menaçant le pronostic visuel) (cf. Tableau 2).

Le stade minime correspond aux patients dont les symptômes de l'OB ont un impact mineur sur la vie quotidienne, qui ne justifie pas un traitement par les immunomodulateurs ou un traitement chirurgical. Ces patients ont généralement un symptôme ou plus parmi les symptômes cités dans le tableau 2⁵.

Le stade modéré à sévère correspond à une OB ne menaçant pas le pronostic visuel mais ayant un impact sur la vie quotidienne. Ces patients ont généralement deux symptômes ou plus parmi les symptômes cités dans le tableau 2. Une prise en charge par immunomodulateurs ou par chirurgie peut être envisagée chez ces patients⁵.

Le dernier stade correspond à une atteinte du nerf optique et/ou un ulcère de la cornée qui menace le pronostic visuel.

⁵ Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. Eur J Endocrinol 2021;185:G43-67.

Tableau 2 : classification de la sévérité de l'OB selon l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021

Atteinte minime	Atteinte modérée à sévère	Menace du pronostic visuel
Rétraction palpébrale < 2 mm	Rétraction palpébrale ≥ 2 mm	Atteinte du nerf optique et/ou ulcère de cornée
Atteinte des tissus mous orbitaires minime	Atteinte de tissus mous orbitaires modérée à sévère	
Exophtalmie < 3 mm au-dessus des normes pour le sexe et l'ethnie	Exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus des normes pour le sexe et l'ethnie	
Absence de diplopie ou atteinte intermittente	Diplopie constante ou inconstante	
Kératite répondant aux topiques		

Des examens complémentaires (scanner ou IRM orbitaire) peuvent donner de plus amples informations pour juger de l'activité de l'OB².

L'OB a un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Les symptômes tels que l'exophtalmie, la diplopie et les douleurs oculaires limitent la capacité de travail et entraînent souvent des difficultés sociales et psychologiques. De nombreux patients rapportent un stress psychologique élevé, une anxiété liée à l'apparence et un risque accru de dépression. En outre, la douleur et l'inconfort oculaires affectent la capacité des patients à accomplir des tâches quotidiennes^{2,6}.

Les formes modérées à sévères de l'OB sont à l'origine de troubles visuels importants et de lésions irréversibles à long terme, pouvant aller jusqu'à une perte partielle ou totale de la vision.

Les complications plus sévères telles que la neuropathie optique (chez 4 à 8 % des patients⁷) et les lésions cornéennes (kératite d'exposition, ulcère, abcès, perforations cornéennes...) peuvent engager le pronostic visuel des patients et font l'objet d'une prise en charge en urgence.

Le tabagisme majore le risque de survenue d'une OB et expose à des formes plus sévères².

Épidémiologie

L'OB est une complication relativement rare de la maladie de Basedow. La prévalence est estimée à 10 personnes sur 10 000 personnes en Europe en 2017⁸.

L'OB est plus fréquente chez les femmes que les hommes. L'incidence est estimée à 0,54–0,9 cas/100 000 par an chez les hommes et à 2,67–3,3 cas/100 000 par an chez les femmes⁵. La majorité des cas sont des atteintes mineures et non progressives. Les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients⁵ atteints d'une OB. L'OB se manifeste généralement entre 30 et 50 ans avec une sévérité plus importante après 50 ans⁹.

⁶ Delfino LC, Zunino A, Sapia V, Croome M del CS, Ilera V, Gauna AT. Related quality of life questionnaire specific to dysthyroid ophthalmopathy evaluated in a population of patients with Graves' disease. Arch Endocrinol Metab. 16 févr 2017;61(4):374-81.

⁷ Dayan CM, Dayan MR. Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity? Br J Ophthalmol 2007;91:409-10.

⁸ Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. Orphanet J Rare Dis. 2017;12:72.

⁹ Wang Y, Patel A, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. Ther Clin Risk Manag. nov 2019;Volume 15:1305-18.

2.2 Prise en charge actuelle

L'OB nécessite une prise en charge multidisciplinaire pouvant impliquer un endocrinologue, un ophtalmologue, un interniste, voire un chirurgien spécialisé dans les pathologies orbitaires.

La prise en charge intègre des mesures générales et des mesures spécifiques guidées par l'état inflammatoire ou séquellaire de l'OB ainsi que par sa sévérité².

Les mesures générales sont communes à tous les patients atteints d'OB et consistent notamment à restaurer l'euthyroïdie. Les antithyroïdiens de synthèse sont à privilégier en première intention².

Il est également essentiel d'informer le patient sur les risques du tabagisme qui contribue à la progression rapide de l'OB et à son aggravation¹⁰, et de lui proposer une aide pour le sevrage tabagique.

D'autres mesures symptomatiques doivent être proposées aux patients (lubrifiants, protection solaire par le port de verres teintés pour prévenir la photophobie...)^{2,11}.

Les traitements médicamenteux doivent être proposés en fonction du niveau d'activité clinique de l'OB et de son degré de sévérité.

Prise en charge des ophtalmopathies basedowiennes actives (ou inflammatoires)

– Ophtalmopathie minime

Chez les patients atteints d'une OB minime active, les recommandations préconisent une surveillance régulière, un traitement symptomatique local et l'utilisation du sélénium pendant 6 mois^{2,5}.

– Ophtalmopathie modérée à sévère

Chez les patients atteints d'une OB modérée à sévère, l'objectif initial du traitement est de réduire la durée du stade actif de la maladie en bloquant le processus inflammatoire à médiation immunitaire, de diminuer les dommages au niveau orbitaire, d'améliorer les symptômes oculaires et de réduire le besoin de chirurgie de réhabilitation.

Dans les recommandations de l'*European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) de 2021⁵, le traitement de l'OB active modérée à sévère de première intention repose sur la corticothérapie administrée par voie intraveineuse (méthylprednisolone) à fortes doses, plus ou moins associée à du mycophénolate mofétil administré par voie orale.

Dans les recommandations de l'*American Thyroid Association* (ATA) et de l'*European Thyroid Association* (ETA) de 2022¹¹, le traitement de l'OB active modérée à sévère de première intention repose sur la corticothérapie administrée par voie intraveineuse, chez les patients n'ayant pas de proptose (exophtalmie) et de diplopie. Selon ces mêmes recommandations :

- le téprotumumab doit être préféré en cas d'exophtalmie et/ou de diplopie ;
- la radiothérapie doit être préférée chez les patients ayant une diplopie progressive¹¹, en l'absence de contre-indications ;

D'autres traitements peuvent être utilisés hors AMM, en seconde intention, en l'absence de réponse aux corticothérapies (2^{ème} cycle de méthylprednisolone en monothérapie par voie IV, corticoïdes par voie orale associés à la ciclosporine ou à l'azathioprine, radiothérapie orbitaire associée aux corticoïdes par voie orale ou IV, rituximab, tocilizumab, téprotumumab), selon les recommandations de l'EUGOGO (2022)⁵.

¹⁰ Bartalena L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:371–9.

¹¹ Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid* 2022;11:e220189.

– Ophtalmopathie sévère avec menace du pronostic visuel

En cas d'ophtalmopathie sévère avec pronostic visuel engagé (par compression postérieure du nerf optique ou exposition cornéenne), le traitement consiste à administrer une corticothérapie par voie IV à fortes doses. En l'absence d'amélioration clinique, une chirurgie décompressive doit être proposée^{2,5,11}.

Ophtalmopathie basedowienne inactive (ou chronique)

Chez les patients atteints d'une OB chronique, des chirurgies de réhabilitation peuvent être discutées pour corriger les complications de l'OB telles que la rétraction palpébrale secondaire à l'exophtalmie ou la diplopie². Ces chirurgies sont généralement réalisées dans le même ordre : La décompression orbitaire osseuse visant à diminuer l'exophtalmie, la chirurgie oculomotrice visant à corriger le strabisme et la diplopie puis la chirurgie palpébrale visant à corriger la rétractation des paupières.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) médicamenteux dans le périmètre de l'évaluation (indication de l'AMM) sont les traitements de 1^{re} intention de l'OB modérée à sévère. Il s'agit de la méthyprednisolone à fortes doses administrée par voie IV plus ou moins associée au mycophénolate mofétil pour le traitement des OB actives.

Les corticoïdes par voie IV sont utilisés hors AMM, cependant, plusieurs études ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces traitements, dont des études prospectives randomisées versus les corticoïdes oraux. Bien que ces études aient comporté plusieurs limites (nombre faible de patients inclus, études réalisées avec des doses et des schémas d'administration différents de corticoïdes, études monocentriques...), les résultats suggèrent une amélioration de la motilité oculaire chez environ 57 % des patients¹². Les données sur l'exophtalmie et la diplopie sont très limitées.

A titre indicatif, une comparaison indirecte entre le téprotumumab et les corticoïdes est publiée¹³. Néanmoins, on ne peut pas tirer de conclusion formelle compte-tenu des nombreuses limites identifiées (l'ajustement réalisé n'ayant pas pris en compte l'ensemble des facteurs pronostiques et des modificateurs d'effet, nombre faible de patients après l'ajustement, l'hétérogénéité des schémas d'administration de méthyprednisolone IV et des durées de suivi entre les études...).

Dans la mesure où les corticoïdes IV sont recommandés (EUGOGO 2021 et ETA/ATA 2022)^{5,11}, ils sont retenus comme CCP.

Il n'existe pas de CCP médicamenteux pour les OB chroniques.

Traitements non-médicamenteux

La radiothérapie orbitaire (pour les OB actives avec diplopie progressive) et les chirurgies de réhabilitation (pour les OB chroniques) peuvent être réalisées pour la prise en charge des patients atteints d'une OB modérée à sévère. Elles sont retenues comme CCP.

¹² Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity. J Clin Endocrinol Metab. févr 2011;96(2):320-32

¹³ Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, Barbesino G, Ugradar S, Batten R, et al. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. JAMA Ophthalmol. 1 avr 2022;140(4):328.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives médicamenteuses disponibles utilisées hors AMM (OB actives) ou par des traitements non médicamenteux (OB actives et chroniques). Il persiste donc un besoin médical de disposer de médicaments validés, efficaces et bien tolérés, dans l'OB modérée à sévère active ou chronique.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TEPEZZA (téprotumumab) repose sur 3 études cliniques réalisées chez des patients atteints d'OB :

- Une étude multicentrique de phase II (TED01RV, NCT01868997) versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 88 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB au **stade actif**.
- Une étude de phase III (OPTIC, NCT03298867) versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 83 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB **modérée à sévère au stade actif**.
- Une étude de phase IV (HZNP-TEP-403, NCT04583735) versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez 62 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB au **stade chronique**.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude de phase II TED01RV

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, comparative versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des patients adultes atteints d'OB **actif** dont l'objectif était de démontrer la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs (critère composite incluant le score d'activité clinique CAS et l'exophtalmie) après 24 semaines de traitement.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- adultes âgés de 18 à 75 ans,
- diagnostic clinique de la maladie de Basedow associée à **une forme active d'OB** avec un score d'activité clinique (CAS) ≥ 4 pour l'œil le plus atteint (œil étudié),
- OB diagnostiquée depuis moins de 9 mois,
- **patients n'ayant pas reçu de traitement médical ou chirurgical à l'exception de traitements de support locaux et de la prise de corticoïdes oraux uniquement si la dose cumulative maximale était inférieure à 1000 mg de méthylprednisolone ou équivalent** (le délai minimum entre la dernière prise de corticoïdes et la randomisation était de 6 semaines),

- euthyroïdie, ou hypothyroïdie ou hyperthyroïdie légères définies par des taux de thyroxine libre et de triiodothyronine libre < 50 % respectivement au-dessous ou au-dessus des limites normales.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée due à une neuropathie optique, telle que définie par la diminution de la vision (de 2 lignes sur le tableau de Snellen) durant les 6 derniers mois, à l'apparition d'un nouveau défaut du champ visuel ou un défaut de la vision des couleurs secondaire à l'atteinte du nerf optique,
- décompensation cornéenne ne répondant pas au traitement,
- traitement antérieur par corticoïdes oraux ou intraveineux (IV) ou par immunosuppresseurs dans les 3 mois précédant la randomisation (hors corticoïdes oraux permis à une dose cumulative < 1000 mg a minima 6 semaines avant la randomisation)
- traitement par rituximab,
- antécédent d'irradiation orbitaire,
- diabète non contrôlé.

Critère d'exclusion :

En cas de nécessité d'une intervention chirurgicale liée à la neuropathie optique ou une autre situation clinique, le patient devait arrêter l'étude.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 24 semaines avec un suivi de 12 mois supplémentaire, sans traitement pendant au moins les 12 premières semaines (sauf si médicalement indiqué).

Dates de recrutement (1^{er} patient inclus – dernière visite) : 24/06/2013 – 23/03/2016.

L'analyse principale a eu lieu le 06/04/2016.

Traitements reçus

Un total de 88 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1:1) pour recevoir :

- **Groupe téprotumumab** : téprotumumab à une dose initiale de 10 mg/kg par voie IV suivie d'une administration de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).
- **Groupe placebo** : placebo par voie IV toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).

A noter qu'un patient a retiré son consentement avant l'administration de la première dose de traitement par téprotumumab.

La randomisation a été stratifiée selon le statut fumeur du patient.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs défini par le pourcentage de patients ayant une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm¹⁴, et une réduction du CAS ≥ 2 points et sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil¹⁵, à la semaine 24.

Les critères de jugement secondaires hiérarchisés selon l'ordre suivant étaient :

¹⁴ Une diminution d'au moins 2 mm de l'exophtalmie est considérée comme cliniquement significative. Cette réduction d'au moins 2 mm correspond au bénéfice attendu de la résection chirurgicale de l'une des parois osseuses de l'orbite, telle que pratiquée en chirurgie ophtalmologique lors d'une décompression orbitaire.

¹⁵ C'est-à-dire une augmentation CAS ≥ 2 points ou exophtalmie ≥ 2 mm

1. variation moyenne du score global du questionnaire *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life* (GO-QOL)¹⁶ à S24 par rapport à l'inclusion,
2. variation moyenne de l'exophtalmie dans l'œil étudié à S24 par rapport à l'inclusion.
3. variation moyenne du CAS de l'œil étudié à S24 par rapport à l'inclusion,
4. variation moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à S24 par rapport à l'inclusion,
5. variation moyenne du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL à S24 par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement secondaires sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population d'analyse :

Population dite en *Intent to Treat* (ITT) : tous les patients randomisés ayant reçu au moins une dose de traitement. La population ITT était utilisée pour l'analyse principale des critères d'efficacité.

Population de l'étude

Au total, 88 patients ont été randomisés dans l'étude. Parmi ces patients, 87 ont reçu au moins une dose de traitement et ont été inclus dans la population dite en intention de traiter (ITT) (n = 42 dans le groupe téprotumumab et n = 45 dans le groupe placebo).

Un patient a retiré son consentement avant l'administration de la première dose de traitement.

La majorité des patients a terminé la période principale de l'étude de 24 semaines de traitement (87,4 %) et la phase de suivi de 48 semaines supplémentaire (85,1 %).

Les causes principales d'arrêt de traitement ont été la survenue d'un événement indésirable (11,9 % dans le groupe téprotumumab vs 2,2 % dans le groupe placebo) ou un manque d'efficacité (0 % vs 4,4 %).

L'âge moyen des patients était de 52,9 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (73,6 %).

Le pourcentage de fumeurs était de 33,3 %, plus élevé dans le groupe placebo (25,6 % dans le groupe téprotumumab vs 40,9 % dans le groupe placebo).

La maladie de Basedow était diagnostiquée depuis 3 ans en moyenne (écart-type = 4,88) et l'OB était diagnostiquée depuis 5 mois en moyenne (écart-type = 2,2).

L'OB était au stade actif chez l'ensemble des patients. Le score d'activité clinique (CAS) était ≥ 4 chez l'ensemble des patients, à l'exception d'un patient qui avait un score CAS de 2 dans le groupe téprotumumab et l'exophtalmie était de 23,24 mm en moyenne (min de 16,0 mm) (voir Tableau 3), traduisant une activité et une sévérité importante de la maladie.

Tableau 3 : score d'activité clinique et exophtalmie à l'inclusion – population de tolérance - étude TED01RV

	Groupe placebo (N = 44)	Groupe téprotumumab (N = 43)	Total (N = 87)
CAS, n (%)			

¹⁶ *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life* (GO-QOL) est un auto-questionnaire de 16 questions et comprenant 2 sous-échelles (fonction visuelle et apparence). Ce questionnaire est utilisé pour mesurer les limitations visuelles à la diplopie et/ou la baisse d'acuité visuelle ainsi que les limitations psychosociales dues à un changement d'apparence. Ce score varie de 0 à 100 où un score plus élevé indique un meilleur état de santé. Une différence d'au moins 6 points sur l'une ou l'autre des deux sous-échelles est considérée comme cliniquement pertinente.

0 ou 1	0	0	0
2	0	1 (2,3)	1 (1,1)
3	0	0	0
4	6 (13,6)	10 (23,3)	16 (18,4)
5	23 (52,3)	18 (41,9)	41 (47,1)
6	13 (29,5)	12 (27,9)	25 (28,7)
7	2 (4,5)	2 (4,7)	4 (4,6)
Exophtalmie moyenne, mm			
Moyenne (écart-type)	22,91 (2,670)	23,57 (3,359)	23,24 (3,031)
Médiane	22,50	23,00	23,00
Min - Max	(16,0 - 29,0)	(17,0 - 33,0)	(16,0 - 33,0)

Traitements antérieurs

La majorité des patients (98,9 %) avait reçu un traitement antérieur. Les plus fréquemment utilisés étaient les hormones thyroïdiennes (55,2 %) et les dérivés imidazolés (40,2 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le pourcentage de répondeurs (CAS et exophtalmie)¹⁷ : 69 % dans le groupe téprotumumab versus 20 % dans le groupe placebo (OR = 8,86 ; IC_{95%} = [3,293 ; 23,825] ; p < 0,001, population ITT).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le téprotumumab a été supérieur au placebo sur les 4 premiers critères de jugement secondaires hiérarchisés (voir Tableau 4).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes sur le dernier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la variation de la moyenne des MC du sous-domaine apparence du score GO-QOL à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (p = 0,101) (voir Tableau 4).

Tableau 4 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés - étude TED01RV (ITT)

Critère de jugement	téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)
Critère n°1 : variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score GO-QOL moyen à l'inclusion, points (écart-type)	34,52 (7,376)	34,53 (6,788)
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	17,28 (2,410)	6,42 (2,242)
Différence, points (écart-type) [IC95%], p	10,86 (3,207) [4,483 ; 17,241], p = 0,001	
Critère n°2 : variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion		

¹⁷ Le pourcentage de patients répondeurs est défini par le pourcentage de patients ayant une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm et une réduction du CAS ≥ 2 points et sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil, à la semaine 24.

Exophtalmie moyenne à l'inclusion, mm	23,38	23,10
Variation de la moyenne des MC de l'exophtalmie, mm (écart-type)	-2,46 (0,200)	-0,15 (0,188)
Différence, mm (écart-type) [IC _{95%}], p	-2,31 (0,269) [-2,843 ; -1,772], p < 0,001	

Critère n°3 : variation de la moyenne du score CAS, à la semaine 24

Score CAS moyen à l'inclusion (écart-type)	5,1 (0,97)	5,2 (0,74)
La variation de la moyenne des MC du score CAS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (écart-type)	-3,43 (0,181)	-1,85 (0,172)
Différence (écart-type) [IC _{95%}], p	-1,59 (0,245) [-2,073 ; -1,098], p < 0,001	

Critère n°4 : variation de la moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, à la semaine 24

Score moyen du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	16,9 (4,377)	17,8 (4,346)
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, points (écart-type)	21,10 (2,900)	6,80 (2,656)
Différence, points (écart-type) [IC _{95%}], p	14,30 (3,841) [6,66 ; 21,94], p < 0,001	

Critère n°5 : variation de la moyenne du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, à la semaine 24

Score moyen du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	17,62 (4,531)	16,73 (3,816)
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, points (écart-type)	12,92 (2,836)	6,60 (2,656)
Différence, points (écart-type) [IC _{95%}], p	6,32 (3,810) [-1,255 ; 13,901], p = 0,101	

Résultats au de la phase de suivi supplémentaire de 48 semaines (résultats exploratoires)

Au cours de cette période, les patients ne devaient pas recevoir de traitement pendant au moins les 12 premières semaines de cette période sauf urgence (ex : décompression orbitaire).

Les patients ayant reçu un traitement de l'OB ont été considérés comme non-répondeurs (n = 4 dans le groupe téprotumumab vs n = 6 dans le groupe placebo).

A titre indicatif, à la semaine 72, le pourcentage des patients répondeurs¹⁸ a été de 45,2 % (n = 19/42) dans le groupe téprotumumab et de 22,2 % (n = 10/45) dans le groupe placebo.

¹⁸ Critère composite incluant le score CAS et l'exophtalmie. Les patients répondeurs sont les patients ayant une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm et une réduction du CAS ≥ 2 points et sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil (c-à-dire une augmentation CAS ≥ 2 points ou exophtalmie ≥ 2 mm).

3.2.2 Etude de phase III OPTIC

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, réalisée chez des adultes atteints d'OB **active modérée à sévère**, dont l'objectif était de démontrer la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- patients âgés de 18 à 80 ans,
- diagnostic clinique de la maladie de Basedow associée à **une forme active d'OB** avec un score d'activité clinique (CAS) ≥ 4 pour l'œil le plus atteint (œil étudié),
- **OB modérée à sévère** au stade actif associée à l'un ou plusieurs des symptômes suivants : rétractation de la paupière ≥ 2 mm, atteinte modérée ou sévère des tissus mous, exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie constante ou inconstante,
- OB diagnostiquée depuis moins de 9 mois,
- Euthyroïdie, ou hypothyroïdie ou hyperthyroïdie légères définies par des taux de thyroxine libre et de triiodothyronine libre < 50 % respectivement au-dessous ou au-dessus des limites normales,
- **patients ne nécessitant pas une intervention chirurgicale ophtalmologique immédiate** et n'ayant pas prévu d'avoir une chirurgie correctrice/une irradiation au cours de l'étude.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée due à une neuropathie optique, définie par une diminution de la vision de 2 lignes sur l'échelle de Snellen, l'apparition d'un nouveau défaut du champ visuel ou un défaut de la vision des couleurs secondaire à une atteinte du nerf optique au cours des 6 derniers mois,
- décompensation cornéenne ne répondant pas au traitement,
- diminution du CAS ≥ 2 points ou diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm entre la sélection et l'inclusion,
- antécédent d'irradiation orbitaire ou de chirurgie pour une OB,
- traitement par corticoïdes (IV ou oraux) avec une dose cumulative ≥ 1 g de méthylprednisolone dans le traitement de l'OB. Un traitement antérieur par corticoïdes (IV ou oraux) avec une dose cumulée < 1 g de méthylprednisolone ou équivalent dans le traitement de l'OB et un traitement antérieur par collyres stéroïdiens étaient autorisés s'ils avaient été interrompus au moins 4 semaines avant la sélection,
- traitement antérieur par rituximab ou tocilizumab ou traitement par tout autre agent immunosuppresseur non stéroïdien 3 mois avant la sélection,
- traitement antérieur par sélénium et biotine dans les 3 semaines avant la sélection.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 24 semaines, avec un suivi de 48 semaines supplémentaire sans nouvelle administration.

Dates de recrutement (1^{er} patient inclus – dernière visite) : 04/10/2017 – 13/02/2019.

L'analyse principale a eu lieu le 19/02/2019.

Traitements reçus

Un total de 83 patients a été randomisé (ratio d'allocation 1 :1) pour recevoir :

- **Groupe téprotumumab (n= 41) :** téprotumumab à une dose initiale de 10 mg/kg par voie IV suivie d'une administration de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).
- **Groupe placebo (n = 42) :** placebo par voie IV toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).

La randomisation a été stratifiée selon le statut fumeur du patient.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24, la réponse étant définie par une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm).

Les critères de jugement secondaires, évalués à la semaine 24, hiérarchisés selon l'ordre suivant, étaient :

1. pourcentage de patients répondeurs, défini par le pourcentage de patients ayant une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm et une réduction du CAS ≥ 2 points et sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm ou ≥ 2 points), à la semaine 24,
2. pourcentage de patients ayant un score CAS à 0 ou 1 dans l'œil étudié (absence de symptômes ou symptômes inflammatoires minimaux), à la semaine 24,
3. variation moyenne de l'exophtalmie dans l'œil étudié entre la semaine 24 et l'inclusion,
4. pourcentage de patients répondeurs en termes de diplopie, la réponse étant définie par le pourcentage de patients ayant à l'inclusion une diplopie de grade > 0 dans l'œil étudié et pour lesquels une réduction ≥ 1 du grade est observée à la semaine 24, sans détérioration (aggravation ≥ 1 grade) dans l'autre œil,
5. variation moyenne du score global GO-QOL¹⁶ sur l'ensemble de la période par rapport à l'inclusion.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population d'analyse

Population en *Intent to Treat* (ITT) : tous les patients randomisés. La population ITT était utilisée pour l'analyse des critères d'efficacité.

Population de l'étude

Au total, 83 patients ont été randomisés et inclus dans la population ITT (n = 41 dans le groupe téprotumumab et n = 42 dans le groupe placebo). La majorité des patients (95,1 % vs 95,2 %) ont terminé la phase de traitement de 24 semaines. Les raisons principales d'arrêt de traitement ont été la survenue d'un événement indésirable (2,4 % dans chaque groupe) et le retrait du consentement (2,4 % dans chaque groupe).

L'âge moyen des patients était de 50,2 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (72,3 %).

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes à l'exception du pourcentage des patients âgés de 65 ans ou plus (22,0 % dans le groupe téprotumumab vs 9,5 % dans le groupe placebo).

Le pourcentage des patients fumeurs était de 22,0 % vs 19,0 %.

La maladie de Basedow était diagnostiquée depuis 2,8 ans en moyenne (écart-type = 4,88) et l'OB était diagnostiquée depuis 6,3 mois en moyenne (écart-type = 2,3).

A l'inclusion, l'exophtalmie moyenne dans l'œil étudié était de 22,62 mm dans le groupe téprotumumab et de 23,20 mm dans le groupe placebo. Le score CAS moyen était de 5,1 dans le groupe téprotumumab et de 5,3 dans le groupe placebo.

Traitements antérieurs

Aucun patient n'a reçu de glucocorticoïdes par voie IV avant l'inclusion. La majorité des patients avaient reçu un traitement antérieur par dérivés imidazolés (56,1 % dans le groupe téprotumumab et 61,9 % dans le groupe placebo) dans le cadre de la prise en charge de la maladie de Basedow. Des hormones thyroïdiennes ont été utilisées pour traiter l'hypothyroïdie chez 39 % des patients du groupe téprotumumab et 31 % des patients du groupe placebo.

Traitements concomitants pendant l'étude

Les traitements concomitants les plus fréquemment utilisés ont été : les dérivés imidazolés pour la prise en charge de la maladie de Basedow (53,7 % dans le groupe téprotumumab et 61,9 % dans le groupe placebo) et les hormones thyroïdiennes pour la prise en charge de l'hypothyroïdie (respectivement 6,3 % et 33,3 %).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal. Le pourcentage de patients répondeurs (exophtalmie)¹⁹ a été de 82,9 % dans le groupe téprotumumab versus 9,5 % dans le groupe placebo, soit une différence de 73,45 % entre les deux groupes (IC_{95%} = [58,89 ; 88,01], p < 0,001).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

Le téprotumumab a été supérieur au placebo sur l'ensemble des critères de jugement secondaires hiérarchisés, notamment le pourcentage de patients répondeurs (critère composite incluant l'exophtalmie et le score CAS) (voir Tableau 5).

Tableau 5 : résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés - étude OPTIC (ITT)

Critère de jugement	téprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)
Critère n°1 : pourcentage de patients répondeurs (critère composite incluant l'exophtalmie et le score CAS), à la semaine 24		
n (%) répondeurs	32 (78,0)	3 (7,1)
Différence, % (écart-type)	70,82 (7,62)	
[IC _{95%}], p	[55,89 ; 85,75], p < 0,001	
Critère n°2 : pourcentage de patients ayant un score CAS 0 ou 1, à la semaine 24		
n (%) répondeurs	24 (58,5)	9 (21,4)
Différence, % (écart-type)	36,03 (9,51)	
[IC _{95%}], p	[17,39 ; 54,67], p < 0,001	
Critère n°3 : variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion		

¹⁹ défini par une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm).

Exophtalmie moyenne à l'inclusion, mm	22,62	23,20
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) de l'exophtalmie, mm (écart-type)	-2,82 (0,191)	-0,54 (0,192)
Différence, mm (écart-type)	-2,28 (0,244)	
[IC _{95%}], p	[-2,77 ; -1,80] ; p < 0,001	
Critère n°4 : pourcentage de patients répondeurs en termes de diplopie, à la semaine 24		
Nombre de patients ayant une diplopie à l'inclusion	28	28
n (%) répondeurs	19 (67,9)	8 (28,6)
Différence, % (écart-type)	39,29 (12,11)	
[IC _{95%}], p	[15,55 ; 63,02] ; p = 0,001	
Critère n°5 : variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score global GO-QOL moyen à l'inclusion, points	63,26	60,92
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	13,79 (2,074)	4,43 (2,102)
Différence, points (écart-type)	9,36 (2,651)	
[IC _{95%}], p	[4,08 ; 14,64], p < 0,001	

Résultats de la phase de suivi de supplémentaires de 48 semaines sans traitement (résultats exploratoires)

Les patients répondeurs ayant terminé la phase en double aveugle, ont été suivis pendant 48 semaines supplémentaires, sans nouvelle administration du traitement de l'étude. Au total, 79 patients ont terminé la phase en double aveugle (39 patients dans le groupe téprotumumab et 40 patients dans le groupe placebo). Parmi ces patients, 34 patients du groupe téprotumumab et 4 patients du groupe placebo ont été considérés comme répondeurs selon la définition du critère de jugement principal et ont été suivis pendant 48 semaines supplémentaires. Vingt patients du groupe téprotumumab et 3 patients du groupe placebo ont terminé la phase de suivi.

A noter que les patients non répondeurs à la semaine 24 ou en rechute pouvaient être inclus dans une étude d'extension OPTIC-X (cf. chapitre 3.2.3).

Les résultats de suivi à long terme ont montré un maintien de la réponse²⁰ à la semaine 72 chez 19/34 (55,9 %) patients déjà répondeurs au téprotumumab à la semaine 24 (2/4 patients dans le groupe placebo).

3.2.3 Phase d'extension ouverte de l'étude OPTIC : étude OPTIC-X

Objectif et schéma de l'étude

²⁰ Le maintien de la réponse en termes d'exophtalmie était défini chez les patients répondeurs à la semaine 24 comme une réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie dans l'œil étudié par rapport à l'inclusion et sans détérioration (augmentation ≥ 2 mm) dans l'autre l'œil et sans traitement supplémentaire pour l'OB au moment de la visite de suivi. Les patients pour lesquels les valeurs de l'exophtalmie étaient manquantes à une visite ont été considérés comme non-répondeurs.

Il s'agit d'une étude d'extension de l'étude OPTIC, non comparative, ouverte, multicentrique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab chez les patients non répondeurs à la semaine 24 dans l'étude OPTIC ou en rechute durant la période de suivi de l'étude OPTIC.

Les principaux critères d'inclusion ont été :

- patients ayant terminé la période de 24 semaines en double aveugle de l'étude OPTIC,
- **patients non-répondeurs à la semaine 24 de l'étude OPTIC** : la non-réponse étant définie par une diminution de l'exophtalmie < 2 mm dans l'œil étudié,
- ou les patients répondeurs à la semaine 24 (OPTIC) mais en rechute au cours de la période de suivi de 48 semaines, la rechute étant définie par :
 - une augmentation de l'exophtalmie ≥ 2 mm dans l'œil étudié depuis la semaine 24, ou
 - une augmentation du CAS ≥ 2 points depuis la semaine 24 avec un CAS absolu ≥ 4 dans l'œil étudié après la visite de la semaine 24.

En plus de l'un des points ci-dessus, l'investigateur devait prendre en compte la symptomatologie afin de confirmer la rechute (par exemple, nouvelle apparition d'une vision double),

La durée de l'étude était de 24 semaines de traitement pour les patients en rechute et de 48 semaines pour les patients non-répondeurs (24 semaines de traitement et 24 semaines de suivi).

L'analyse principale a eu lieu le 8 juin 2020.

Traitements reçus

Tous les patients ont reçu le téprotumumab, par voie IV, à une dose initiale de 10 mg/kg, suivie d'une administration de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 perfusions au total).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs à la semaine 24, réponse étant définie par une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm).

Les critères de jugement secondaires et la qualité de vie étaient exploratoires.

Population de l'étude

Au total, 51 patients ont été inclus dans l'étude OPTIC-X (14 patients²¹ ayant reçu le téprotumumab pendant l'étude OPTIC et 37 patients²² ayant reçu placebo). La majorité des patients ont terminé l'étude OPTIC-X (94,1 %).

Les caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion étaient comparables à celles des patients dans l'étude OPTIC.

L'âge moyen des patients inclus était 50,6 ans et la majorité des patients était âgée de moins de 65 ans (84,3 %).

Résultats exploratoires

²¹ Parmi ces patients, 5 étaient non-répondeurs et 9 ont rechuté durant la phase de suivi de l'étude OPTIC

²² Parmi ces patients, 36 étaient non-répondeurs et 1 patient a rechuté durant la phase de suivi de l'étude OPTIC

A titre indicatif, le pourcentage des patients répondeurs à la semaine 24 de l'étude OPTIC-X était de : 53,8 % (n = 7/13) chez les patients ayant reçu le téprotumumab dans l'étude OPTIC et de 89,2 % (n = 33/37) chez les patients ayant reçu le placebo.

3.2.4 Etude de phase IV HZNP-TEP-403

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude multicentrique de phase IV, versus placebo, randomisée en double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB **au stade chronique**.

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

- patients adultes ayant une OB depuis 2 ans à 10 ans et un diagnostic de l'OB stable au stade chronique, définie par un score CAS ≤ 1 dans les deux yeux depuis au moins un an avant la sélection ou remplissant les conditions suivantes :
 - absence de progression de l'exophtalmie depuis au moins un an,
 - et absence de progression de la diplopie depuis au moins un an chez les patients ayant des antécédents de diplopie,
 - et absence de nouveaux symptômes inflammatoires depuis au moins un an.
- augmentation de l'exophtalmie ≥ 3 mm par rapport à sa valeur avant le diagnostic de l'OB et/ou augmentation de l'exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale.
- euthyroïdie ou hypothyroïdie ou hyperthyroïdie légères définies par des taux de thyroxine libre et de triiodothyronine libre < 50 % au-dessous ou au-dessus des limites normales,
- patients ne nécessitant pas une intervention chirurgicale ophtalmologique immédiate et n'ayant pas prévu d'avoir une chirurgie correctrice/une irradiation au cours de l'étude.

Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants :

- diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée due à une neuropathie optique, définie par une diminution de la vision de 2 lignes sur l'échelle de Snellen, à l'apparition d'un nouveau défaut du champ visuel ou un défaut de la vision des couleurs secondaire à une atteinte du nerf optique au cours des 6 derniers mois,
- traitement antérieur par corticoïdes (IV, oraux ou collyre) dans les 3 semaines avant la sélection,
- traitement antérieur par rituximab ou tocilizumab, respectivement au cours des 12 et 6 mois, avant la première perfusion du traitement de l'étude.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude était de 24 semaines avec un suivi ouvert de la tolérance de 30 jours.

A la fin de la phase de traitement en double aveugle (semaine 24), les patients non-répondeurs (définis par une diminution de l'exophtalmie < 2 mm dans l'œil étudié) avaient la possibilité être inclus dans une phase ouverte de 24 semaines afin de recevoir 8 perfusions de téprotumumab. Les patients répondeurs ou non-répondeurs à la semaine 24 qui ne choisissaient pas d'être traités par téprotumumab entraient dans une phase de suivi de 30 jours.

L'étude a débuté le 12/08/2021 (1er patient inclus) et l'analyse principale a eu lieu le 30/03/2023.

Traitements reçus

Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir :

- **Groupe téprotumumab** : téprotumumab par voie IV à une dose initiale de 10 mg/kg suivie d'une administration de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections),
- **Groupe placebo** : placebo par voie IV toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la variation de l'exophtalmie dans l'œil étudié à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

Les critères de jugement secondaires, évalués à la semaine 24, hiérarchisés selon l'ordre suivant, étaient :

1. pourcentage de patients répondeurs à S24, la réponse étant définie par une réduction de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié et sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm),
2. variation des sous-domaines « fonction visuelle » et « apparence » du score GO-QOL par rapport à l'inclusion,
3. variation de la diplopie à S24 par rapport à l'inclusion,
4. pourcentage de patients répondeurs au critère de diplopie binoculaire²³,
5. pourcentage de patients répondeurs complets²⁴ au critère de diplopie binoculaire,

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Population de l'étude

Au total, 62 patients randomisés ont été inclus dans la population ITT (n = 42 dans le groupe téprotumumab et n = 20 dans le groupe placebo).

La majorité des patients (92,9 % dans le groupe téprotumumab et 95,0 % dans le groupe placebo) ont terminé la phase de traitement de 24 semaines. Les raisons principales d'arrêt du traitement ont été : patients perdus de vue (respectivement 4,8 % et 0 %), survenue d'un événement indésirable (respectivement 0 % et 5,0 %) et retrait du consentement (respectivement 2,4 % et 0 %).

L'âge moyen des patients était de 48,7 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (80,6 %).

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes à l'exception du pourcentage des patients âgés de 65 ans ou plus (11,9 % dans le groupe téprotumumab et 20,0 % dans le groupe placebo).

L'OB a été diagnostiquée depuis 5,18 ans en moyenne (écart-type = 1,79).

A l'inclusion, l'exophtalmie moyenne dans l'œil étudié était de 24,6 mm dans le groupe téprotumumab et de 24,0 mm dans le groupe placebo. La majorité des patients (71 %) n'avait pas de diplopie à l'inclusion.

Tous les patients avaient un score CAS ≤ 1 , à l'inclusion.

A la fin de la phase de traitement en double aveugle (semaine 24), les patients non-répondeurs (définis par une diminution de l'exophtalmie < 2 mm dans l'œil étudié) pouvaient être inclus dans une phase ouverte de 24 semaines afin de recevoir 8 perfusions de téprotumumab. Au total, 12 patients de

²³ défini comme le pourcentage de patients présentant une diplopie binoculaire > 0 à l'inclusion et ayant une réduction du grade ≥ 1 à la semaine 24.

²⁴ défini comme le pourcentage de patients présentant une diplopie binoculaire > 0 à l'inclusion et égal à 0 à la semaine 24.

chaque groupe ont été inclus dans la phase de suivi à long terme. Les résultats de cette phase ne seront pas détaillés compte-tenu du biais d'attrition (nombre très faible de patients suivis).

Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le critère de jugement principal. La variation de la moyenne des moindres carrés de l'exophtalmie a été de -2,41 mm dans le groupe téprotumumab versus -0,92 mm dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,48 mm entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [-2,28 ; -0,69]$, $p = 0,0004$).

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le pourcentage de répondeurs pour l'exophtalmie : 61,9 % dans le groupe téprotumumab versus 25,0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 36,9 % entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [5,4 ; 59,2]$, $p = 0,01$).

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le placebo et téprotumumab, sur la variation moyenne des moindres carrés du score du sous-domaine « fonction visuelle » du questionnaire GO-QOL, entre la semaine 24 et l'inclusion, variation moyenne qui était de 8,73 points dans le groupe téprotumumab et de 2,41 points dans le groupe placebo soit une différence de 6,31 points entre les deux groupes ($IC_{95\%} = [0,57 ; 12,06]$; $p = 0,0318$).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le téprotumumab et le placebo sur le co-critère variation du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL par rapport à l'inclusion²⁵, ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

3.2.5 Qualité de vie

3.2.5.1 Etude TED01RV

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude TED01RV dans des analyses hiérarchisées à l'aide du questionnaire *Graves' Ophthalmopathy Quality of Life* (GO-QOL). Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le placebo et téprotumumab, sur :

- la variation de la moyenne des moindres carrés du score global GO-QOL¹⁶, à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne de 10,86 points (écart-type = 3,207), $IC_{95\%} = [4,483 ; 17,241]$, $p < 0,001$.
- la variation de la moyenne des MC du score du sous-domaine « fonction visuelle » du GO-QOL²⁶, à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne de 14,30 points (écart-type = 3,841), $IC_{95\%} = [6,66 ; 21,94]$; $p < 0,001$.

Ces différences sont supérieures au seuil minimum de pertinence clinique (différence de 6 points).

En revanche, aucune différence significative entre le téprotumumab et le placebo n'a été mise en évidence sur la variation de la moyenne des moindres carrés du score du sous-domaine « apparence » du GO-QOL à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

²⁵ La différence entre les deux groupes était significative seulement pour le sous-domaine « fonction visuelle ».

²⁶ Le score varie de 0 à 100 où un score plus élevé indique un meilleur état de santé.

Tableau 6 : résultats sur les critères de jugement hiérarchisés relatifs à la qualité de vie - étude TED01RV (ITT)

Critères de jugement hiérarchisés (qualité de vie)	téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)
Variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score GO-QOL moyen à l'inclusion, points (écart-type)	34,52 (7,376)	34,53 (6,788)
Variation de la moyenne des moindres carrés du score GO-QOL, points (écart-type)	17,28 (2,410)	6,42 (2,242)
Différence, points (écart-type) [IC95%], p	10,86 (3,207) [4,483 ; 17,241], p = 0,001	
Variation de la moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, à la semaine 24		
Score moyen du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	16,9 (4,377)	17,8 (4,346)
Variation de la moyenne des moindres carrés du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, points (écart-type)	21,10 (2,900)	6,80 (2,656)
Différence, points (écart-type) [IC95%], p	14,30 (3,841) [6,66 ; 21,94], p < 0,001	
Variation de la moyenne du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, à la semaine 24		
Score moyen du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	17,62 (4,531)	16,73 (3,816)
Variation de la moyenne des moindres carrés du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, points (écart-type)	12,92 (2,836)	6,60 (2,656)
Différence, points (écart-type) [IC95%], p	6,32 (3,810) [-1,255 ; 13,901], p = 0,101	

3.2.5.2 Etude OPTIC

La qualité de vie des patients a été analysée dans l'étude OPTIC dans une analyse hiérarchisée à l'aide du questionnaire GO-QOL. Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le placebo et téprotumumab, sur la variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion avec une différence entre les groupes de la variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL de 9,36 points (IC_{95%} = [4,08 ; 14,64], p < 0,001).

Cette différence est supérieure au seuil minimum de pertinence clinique (6 points).

Tableau 7: résultats sur le critère de jugement hiérarchisé relatif à la qualité de vie - étude OPTIC (population ITT)

Critère de jugement	téprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)
Variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score global GO-QOL moyen à l'inclusion, points	63,26	60,92
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	13,79 (2,074)	4,43 (2,102)
Différence, points (écart-type)	9,36 (2,651)	

On ne dispose pas de données sur les sous-domaines « fonction visuelle » et « apparence » du score GO-QOL dans cette étude.

3.2.5.3 Etude HZNP-TEP-403

La qualité de vie des patients a été analysée dans cette étude dans une analyse hiérarchisée du critère variation des sous-domaines « fonction visuelle » et « apparence » du score GO-QOL.

Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le placebo et le téprotumumab, sur la variation moyenne des moindres carrés du score du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, entre la semaine 24 et l'inclusion, variation moyenne qui était de 8,73 points dans le groupe téprotumumab et de 2,41 points dans le groupe placebo, soit une différence de 6,31 points entre les deux groupes (IC_{95%} = [0,57 ; 12,06] ; p = 0,0318).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le téprotumumab et le placebo pour la variation de la moyenne des moindres carrés du score du sous-domaines « apparence » du score GO-QOL par rapport à l'inclusion.

3.3 Profil de tolérance

Etude TED01RV

Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 74,4 % des patients du groupe téprotumumab et 72,7 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : troubles gastrointestinaux (respectivement 37,2 % et 13,6 %), spasmes musculaires (respectivement 18,6 % et 4,5 %) et hyperglycémie (respectivement 11,6 % et 4,5 %).

Le pourcentage des patients ayant rapporté un EI grave a été de 11,6 % dans le groupe téprotumumab et de 2,3 % dans le groupe placebo. Les plus fréquents ont été : neuropathie optique (0 % et 2,3 %), encéphalopathie de Hashimoto (2,3 % et 0 %) et troubles gastro-intestinaux (4,7 % et 0 %). L'encéphalopathie de Hashimoto a été considéré comme liée au traitement par téprotumumab.

Des troubles auditifs ont été rapportés chez 3 patients du groupe téprotumumab. Ces EI ont été considérés liés au traitement chez 2 patients.

Aucun décès n'a été rapporté.

Le profil de tolérance du téprotumumab à long terme (72 semaines) a été similaire à celui de l'analyse principale (24 semaines).

Etude OPTIC

Des EI ont été rapportés chez 85,4 % des patients du groupe téprotumumab et 69,0 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : troubles gastro-intestinaux (respectivement 43,9 % et 21,4 %), fatigue (respectivement 12,2 % et 2,4 %), spasmes musculaires (respectivement 31,7 % et 9,5 %), vertiges (respectivement 7,3 % et 0 %), dysgueusie (respectivement 9,8 % et 0 %) et alopecie (respectivement 19,5 % et 11,9 %).

Des EI graves ont été rapporté chez 4,9 % des patients du groupe téprotumumab et 2,4 % des patients du groupe placebo.

Deux patients du groupe téprotumumab et un patient du groupe placebo ont rapporté un EI grave (réaction liée à l'injection et pneumothorax dans le groupe téprotumumab, trouble du champ visuel dans le groupe placebo).

Des EI d'intérêt particulier de type réaction liée à la perfusion²⁷ ont été rapportés chez 14,6 % des patients du groupe téprotumumab et 9,5 % des patients du groupe placebo. Une hyperglycémie a été rapportée chez 4,9 % des patients du groupe téprotumumab et aucune dans le groupe placebo.

Des troubles auditifs ont été rapportés chez 5 patients (12,2 %) du groupe téprotumumab et aucun dans le groupe placebo. Ces EI ont été considérés liés au traitement chez 3 patients.

Aucun décès n'a été rapporté.

Le profil de tolérance de téprotumumab à long terme (72 semaines) a été similaire à celui de l'analyse principale (24 semaines). Des EI graves ont été rapportés chez 2 patients du groupe téprotumumab (neuropathie optique et névralgie intercostale) et ont été considérés non liés au traitement.

Etude OPTIC-X

Les patients non répondeurs à la semaine 24 dans l'étude OPTIC ou en rechute durant la période de suivi de l'étude OPTIC pouvaient être inclus dans l'étude OPTIC-X au cours de laquelle ils ont reçu 8 injections de téprotumumab.

Des EI ont été rapportés chez 84,3 % des patients. Les plus fréquents ont été : troubles auditifs (23,5 %), spasmes musculaires (43,1 %), troubles gastro-intestinaux (21,6 %) et troubles cutanés, notamment une alopecie (11,8 %).

Un EI grave rapporté chez un patient (hémorragie cérébrale) n'a pas été considéré comme lié au traitement.

Le pourcentage de patients ayant rapporté une hyperglycémie a été de 5,9 %.

Aucun décès n'a été rapporté.

Etude HZNP-TEP-403

Des EI ont été rapportés chez 80,5 % des patients du groupe téprotumumab et 80,0 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés ont été : troubles auditifs (respectivement 22,0 % et 10,0 %) notamment une hypoacousie (respectivement 9,8 % et 0 %), fatigue (respectivement 22 % et 10 %), spasmes musculaires (respectivement 41,5 % et 10,0 %), troubles cutanés notamment une alopecie (respectivement 4,9 % et 0 %) et sécheresse cutanée (respectivement 12,2 % et 0 %). Les troubles digestifs (diarrhée) ont été observés chez 20 % des patients dans les deux groupes.

Un EI grave a été rapporté dans chaque groupe (surdité de transmission dans le groupe téprotumumab et acidocétose diabétique dans le groupe placebo).

Une hyperglycémie a été rapportée chez 14,6 % des patients du groupe téprotumumab et 10,0 % des patients du groupe placebo).

Aucun décès n'a été rapporté.

Le profil de tolérance de téprotumumab à long terme (  48 semaines) a été similaire à celui de l'analyse principale (  24 semaines).

²⁷ survenant dans les deux heures suivant l'administration du traitement.

3.4 Modification du parcours de soins

TEPEZZA (téprotumumab) doit être administré par perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 24 semaines avec un total de 8 injections, ce qui réduit le nombre de perfusions et les espace par rapport aux corticoïdes IV qui sont administrés toutes les semaines pendant 12 semaines.

Cependant, des réactions à la perfusion peuvent survenir pendant l'une des perfusions ou dans les 90 minutes qui suivent une perfusion. Les patients doivent être étroitement surveillés tout au long de la perfusion et pendant 90 minutes après la fin de celle-ci.

Un taux de glucose sanguin élevé et d'éventuels symptômes d'hyperglycémie doivent être recherchés chez les patients avant la perfusion et cette surveillance doit être maintenue au cours du traitement par téprotumumab. Les patients ayant une hyperglycémie ou ceux atteints d'un diabète préexistant doivent être sous contrôle glycémique approprié avant et pendant le traitement par téprotumumab (voir rubrique 4.8 du RCP). La surveillance de la glycémie est recommandée pendant 6 mois après la fin du traitement par téprotumumab.

Le téprotumumab peut entraîner une déficience auditive sévère, y compris une perte auditive qui, dans certains cas, peut être permanente. L'audition des patients doit être évaluée au début du traitement par téprotumumab, puis toutes les 6 semaines pendant le traitement, puis à 6 mois et à 24 mois après l'arrêt du traitement.

Le téprotumumab peut provoquer une exacerbation d'une maladie entérique inflammatoire préexistante. Les patients atteints d'une maladie entérique inflammatoire doivent donc être surveillés afin de détecter toute poussée de la maladie.

3.5 Programme d'études

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

Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HZNP-TEP-402	Evaluer l'efficacité et la tolérance de 3 schémas de perfusion IV de téprotumumab (4 – 8 – 16 perfusions) au stade actif (inflammatoire) ou inactif (chronique).	Fin 2026
HZNP-TEP-304	Evaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo dans l'OB chronique chez des patients japonais.	2027
HZNP-TEP-305	Evaluer l'efficacité et la tolérance sous-cutanée du téprotumumab par rapport au placebo dans l'OB active modérée à sévère.	Fin 2026

4. Discussion

Le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce pré-AMM de TEPEZZA (téprotumumab) dans le traitement des adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère. L'indication sollicitée ne fait pas la distinction entre les formes actives ou chroniques. Le laboratoire étaye sa demande par des données obtenues dans les formes actives ou chroniques.

Sur la base de ces données, l'ANSM a considéré le rapport bénéfice risque de TEPEZZA (téprotumumab) comme positif dans l'indication « traitement des adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère ».

La demande du laboratoire repose principalement sur les données de deux études cliniques multicentriques, versus placebo, randomisées, en double aveugle, réalisées chez des adultes atteints d'**OB modérée à sévère au stade actif** [étude de phase III OPTIC (n = 83) et son extension OPTIC-X] ou au **stade chronique** [étude de phase IV (TEP-403)].

Le laboratoire a également fourni une étude multicentrique de phase II TED01RV versus placebo, randomisée, en double-aveugle, réalisée chez 88 adultes ayant une OB active sans précision du stade de sévérité. Compte tenu des caractéristiques des patients inclus (CAS ≥ 4 et exophtalmie moyenne de 23 mm avec un minimum de 16 mm), les résultats de cette étude ont été retenus, cependant, il n'y a pas de caractérisation précise de la sévérité de l'OB en fonction des critères définis par les recommandations européennes de l'EUGOGO (2021).

Dans l'ensemble des études, le téprotumumab a été administré à la dose initiale de 10 mg/kg par voie IV suivie d'une administration de 20 mg/kg toutes les 3 semaines pendant 24 semaines (8 injections).

Au stade actif

Les patients inclus dans les études TED01RVb et OPTIC avaient une OB active depuis moins de 9 mois (en moyenne respectivement depuis 5 et 6,8 mois) et n'avaient pas reçu de corticothérapie IV à forte dose. A l'inclusion, les patients devaient avoir notamment un score CAS ≥ 4 dans les deux études. Dans l'étude OPTIC, les patients devaient avoir l'un au moins des symptômes suivants : rétraction de la paupière ≥ 2 mm, atteinte modérée ou sévère des tissus mous, exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie constante ou inconstante. Dans les deux études, l'exophtalmie moyenne était de 23 mm environ et dans l'étude OPTIC, environ deux tiers des patients avaient une diplopie.

Les analyses présentées ci-après ont été effectuées de façon robuste dans le cadre d'une procédure hiérarchisée. Dans les études TED01RVb ou OPTIC, la supériorité du téprotumumab a été démontrée par rapport au placebo sur des critères cliniques ayant évalué l'activité (score CAS) ou des manifestations cliniques de l'OB (exophtalmie, diplopie) qui sont des critères cliniquement pertinents. La supériorité du téprotumumab par rapport au placebo a été également démontrée sur le critère de qualité de vie GO-QOL (*Graves' Ophthalmopathy Quality of Life*). Les quantités d'effet observées sont cliniquement pertinentes. En particulier, des différences de l'ordre de 2,3 mm ont été observées pour l'exophtalmie sachant qu'une variation ≥ 2 mm est considérée cliniquement pertinente selon les recommandations EUGOGO (2021). En ce qui concerne la qualité de vie, des différences moyennes de l'ordre de 10 points ont été observées pour le score GO-QOL sachant que le seuil de différence minimale cliniquement pertinente est de 6 points.

Les principaux résultats obtenus dans les groupes téprotumumab et placebo ont été respectivement :

- **pourcentage de patients répondeurs (CAS + exophtalmie)²⁸ à la semaine 24 :**
 - TED01RVb (CJP²⁹) : 69 % versus 20 % (p < 0,001)
 - OPTIC : : 78,0 % versus 7,1 % (p < 0,001)
- **pourcentage de patients répondeurs (exophtalmie)³⁰ à la semaine 24 :**
 - OPTIC (CJP) : 82,9 % versus 9,5 % (p < 0,001)
- **variation moyenne de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :**

²⁸ défini par le pourcentage de patients ayant une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm et une réduction du CAS ≥ 2 points et sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil (c'est-à-dire une augmentation CAS ≥ 2 points ou exophtalmie ≥ 2 mm)

²⁹ CJP : critère de jugement principal.

³⁰ défini par une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm).

- TED01RVb : : -2,46 mm vs -0,15 mm soit une différence moyenne de -2,31 mm ($p < 0,001$)
- OPTIC : : -2,82 mm vs -0,54 mm soit une différence moyenne de -2,28 mm ($p < 0,001$)
- **pourcentage de patients ayant un score CAS 0 ou 1 à la semaine 24 :**
 - OPTIC : 58,5 % versus 21,4 % ($p < 0,001$)
- **pourcentage de répondeurs (diplopie) à la semaine 24 :**
 - OPTIC : 67,9 % (19/28) versus 28,6 % (8/28) ($p = 0,001$)
- **variation moyenne des moindres carrés du score global GO-QOL (score de 0 à 100) à la semaine 24 :**
 - TED01RVb : +17,28 points (34,52 à l'inclusion) vs +6,42 points (34,53 points à l'inclusion), soit une différence moyenne de 10,86 points ($p < 0,001$)
 - OPTIC : +13,79 points (63,26 points à l'inclusion) vs + 4,43 points (60,92 points à l'inclusion), soit une différence moyenne de 9,36 points ($p < 0,001$).

Une différence significative entre le téprotumumab et le placebo a également été observée dans l'étude TED01RVb sur le sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à la semaine 24 mais pas sur le sous-domaine « apparence » de ce score.

Les résultats de suivi à long terme de l'étude TED01RVb (48 semaines, sans traitement pendant au moins 12 semaines) suggèrent une diminution du pourcentage de répondeurs²⁸ passant de 70 % à la semaine 24 à 45 % à la semaine 48.

Les résultats de suivi à long terme de l'étude OPTIC (48 semaines supplémentaires après arrêt du traitement) chez les patients initialement répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24 (34 patients du groupe téprotumumab et 4 patients du groupe placebo) ont montré une rechute chez 10 patients/34 (29 %).

Les principaux événements indésirables rapportés chez les patients traités par téprotumumab après 24 semaines de traitement dans l'étude OPTIC ont été des spasmes musculaires (31,7 % et 9,5 % dans le groupe placebo), des troubles auditifs (12,2 % et 0 % dans le groupe placebo ; surdité, hypacousie, acouphène), une alopécie (19,5 % et 11,9 % dans le groupe placebo) et une hyperglycémie (4,9 % et 0 % dans le groupe placebo). Des troubles gastrointestinaux ont été observés de façon fréquente dans les deux groupes (diarrhée, nausée).

Le profil de tolérance du téprotumumab à long terme (72 semaines) a été similaire à celui de l'analyse principale (24 semaines). Des  v nements indésirables graves rapportés chez 2 patients du groupe téprotumumab (neuropathie optique et névralgie intercostale) n'ont pas été considérés liés au traitement.

Les patients non répondeurs à la semaine 24 dans l'étude OPTIC ou en rechute durant la période de suivi de l'étude OPTIC pouvaient être inclus dans l'étude OPTIC-X au cours de laquelle ils ont reçu 8 injections de téprotumumab ($n = 51$). Le profil de tolérance du téprotumumab a été similaire à celui observé dans l'étude OPTIC [troubles auditifs (23,5 %), spasmes musculaires (43,1 %), troubles gastro-intestinaux (21,6 %) et troubles cutanés, notamment une alopécie (11,8 %) et hyperglycémie (5,9 %)].

L'analyse des résultats doit prendre en compte les éléments suivants :

- La transposabilité des résultats à la pratique clinique n'est pas assurée dans la mesure où dans l'étude TED01RV on ne dispose pas de précision du stade de gravité de l'OB (modérée à sévère) dans les critères d'inclusion et dans l'étude OPTIC, la définition du stade de gravité de

l'OB est non conforme aux dernières recommandations européennes de l'EUGOGO (2021)⁵ qui considèrent qu'il faut au moins 2 symptômes de l'OB alors qu'il fallait au moins un symptôme dans les études OPTIC et HZNP-TEP-403 [recommandations anciennes de l'EUGOGO (2008)³¹ et recommandations de l'ATA/ETA (2022)¹¹]. De plus, on ne dispose pas de données sur les caractéristiques des patients inclus permettant de définir la sévérité de l'OB (rétractation palpébrale, exophtalmie, diplopie et atteinte des tissus mous).

Il convient de noter également le pourcentage élevé de patients fumeurs dans le groupe placebo par rapport au groupe téprotumumab de l'étude TED01RV, dont les risques peuvent contribuer à la progression rapide de l'OB et à son aggravation. Cette différence sur un facteur de stratification de la randomisation est inexpliquée et peut avoir introduit un biais de confusion dans l'estimation de l'effet sur cette étude.

- L'indication sollicitée permettrait l'utilisation du téprotumumab en 1^{re} intention, toutefois, on ne dispose pas de données versus la méthylprednisolone IV ($\pm$ mycophénolate mofétil) qui est le traitement de référence (hors AMM) actuellement recommandé en 1^{re} intention. Il convient de noter cependant que la corticothérapie IV est recommandée dans les OB sans exophtalmie et sans diplopie dans les recommandations ATA/ETA (2022), contrairement au téprotumumab qui a montré son efficacité sur ces deux paramètres en plus d'une efficacité sur l'inflammation.
- Les données des phases de suivi de 48 semaines supplémentaires suggèrent une rechute pour environ 30 % patients dans l'étude OPTIC.
- On ne dispose pas de données robustes sur la prolongation du traitement au-delà de 8 injections (24 semaines) et sur les modalités de retraitement.
- La survenue de troubles auditifs et d'une hyperglycémie nécessitent une surveillance étroite du patient. Par ailleurs, l'alopécie peut être très préjudiciable pour les patients, notamment les femmes, d'autant plus que les patients font déjà face à une apparence dégradée liée à l'exophtalmie et la rétractation palpébrale.
- On ne dispose de données d'efficacité et de tolérance robustes à plus long terme, notamment pour suivre la réversibilité ou l'irréversibilité des troubles auditifs et de l'alopécie.

Au stade chronique

Les patients inclus (n = 62 dont 40 dans le groupe téprotumumab) avaient une OB depuis 2 à 10 ans, stable au stade chronique (CAS $\leq$ 1) dans les 2 yeux depuis au moins 1 an et une augmentation de l'exophtalmie $\geq$ 3 mm par rapport à sa valeur avant le diagnostic de l'OB et/ou augmentation de l'exophtalmie $\geq$ 3 mm au-dessus de la normale. A l'inclusion, les patients avaient une exophtalmie moyenne de 24 mm et 29 % des patients avaient une diplopie.

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur la variation de la moyenne des moindres carrés de l'exophtalmie (CJP) : -2,41 mm dans le groupe téprotumumab versus -0,92 mm dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de -1,48 mm entre les deux groupes (p = 0,0004), non cliniquement pertinente ($\leq$ 2 mm).

Toutefois, un pourcentage important de patients avait atteint ce seuil de pertinence clinique dans le groupe téprotumumab : 61,9 % groupe téprotumumab versus 25,0 % dans le groupe placebo, soit une différence de 36,9 % entre les deux groupes (p = 0,01).

³¹ Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, Mourits M, Perros P, Boboridis K, Boschi A, Currò N, Daumerie C, Kahaly GJ, Krassas GE, Lane CM, Lazarus JH, Marinò M, Nardi M, Neoh C, Orgiazzi J, Pearce S, Pinchera A, Pitz S, Salvi M, Sivelli P, Stahl M, von Arx G, Wiersinga WM; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol. 2008 Mar;158(3):273-85.

Une différence significative entre le téprotumumab et le placebo a été observée sur le sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à la semaine 24 mais pas sur le sous-domaine « apparence » de ce score.

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé chez les patients atteints d'OB modérée à sévère active, marqué par la survenue de spasmes musculaires (41,5 % et 10,0 % dans le groupe placebo), de troubles auditifs (22,0 % et 10,0 %) notamment une hypoacousie (9,8 % et 0 %), fatigue (22 % et 10 %), hyperglycémie (14,6 % et 10,0 %), troubles cutanés notamment une alopecie (4,9 % et 0%). Les troubles digestifs (diarrhée) ont été observés chez 20 % dans patients dans les deux groupes.

La portée des résultats est limitée par les éléments suivants :

- le nombre faible de patients inclus dans cette étude de phase IV et le très faible nombre de patients suivis à plus long terme (n = 24 patients à 48 semaines),
- l'absence de données pour évaluer l'efficacité du téprotumumab sur la réduction les dommages orbitaires et palpébraux dus à l'OB comparativement à la chirurgie de réhabilitation,
- l'absence de données sur le recours à la chirurgie après un traitement par téprotumumab compte-tenu de la durée limitée de l'étude,
- le risque de survenue de troubles auditifs ou d'une hyperglycémie qui nécessite une surveillance étroite du patient,
- la durée limitée de cette étude (24 semaines seulement) chez des patients ayant une OB chronique et l'absence de données d'efficacité et de tolérance robustes à plus long terme, notamment pour suivre la réversibilité ou l'irréversibilité des troubles auditifs et de l'alopecie.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence :

L'appréciation des critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique sur lesquels la HAS doit se prononcer ne préjuge pas de l'avis de la Commission de la Transparence qui pourrait être rendu dans le cadre d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et/ou la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités de TEPEZZA (téprotumumab) dans l'indication concernée.

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

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où l'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère au stade actif ou chronique est une complication de la maladie de Basedow, pouvant engendrer une perte de vision dans les cas sévères voire engager le pronostic visuel des patients en cas de développement d'un ulcère cornéen ou de neuropathie optique par compression du nerf optique. La prévalence de l'OB est estimée à 10 personnes sur 10 000 en Europe en 2017 et les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients.

5.2 Absence de traitement approprié

5.2.1 Au stade actif

Il existe des traitements appropriés dans l'OB modérée à sévère au stade actif, dans la mesure où les corticoïdes par voie IV considérés comme le traitement de référence, sont utilisés en pratique et recommandés en première intention dans les recommandations européennes et américaines (*de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) 2021 et de l'American Thyroid Association (ATA)/European Thyroid Association (ETA) de 2022*). Les corticoïdes disposent de données d'efficacité et de tolérance satisfaisantes ne suggérant pas de perte de chance pour le patient, au regard de l'apport prévisible du traitement faisant l'objet de la demande d'accès précoce.

5.2.2 Au stade chronique

Il existe des traitements appropriés dans l'OB modérée à sévère au stade chronique, à savoir la chirurgie de réhabilitation, considérée comme le traitement de référence.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

5.3.1 Au stade actif

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée au stade actif puisque l'objectif initial du traitement consiste à réduire la durée du stade actif de la maladie en bloquant le processus inflammatoire à médiation immunitaire, afin d'améliorer les symptômes oculaires, de réduire le risque de complications graves et de diminuer les dommages au niveau orbitaire et palpébral et ainsi réduire le besoin de chirurgie de réhabilitation.

5.3.2 Au stade chronique

La mise en œuvre du traitement peut être différée au stade chronique puisque la maladie n'est plus active (inflammatoire) et la chirurgie peut être alors discutée avec le patient pour corriger les complications de l'OB telles que l'exophtalmie, la rétraction palpébrale et la diplopie.

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

5.4.1 Au stade actif

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- les données disponibles, uniquement versus placebo, ne permettent pas de démontrer que ce traitement apporte un changement substantiel aux patients par rapport au traitement de référence dans la prise en charge actuelle de l'OB modérée à sévère au stade actif reposant sur l'administration de corticoïdes par voie intraveineuse (IV) en 1^{re} intention ;
- le plan de développement n'est pas adapté puisqu'aucune étude clinique d'efficacité comparant le téprotumumab aux corticoïdes IV n'est prévue dans le plan de développement clinique malgré sa faisabilité ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.4.2 Au stade chronique

Ce médicament n'est pas susceptible d'être innovant car :

- les données disponibles, uniquement versus placebo obtenues chez un faible nombre de patients exposés au traitement pendant une courte période, ne permettent pas de démontrer que ce médicament apporte un changement substantiel aux patients dans la prise en charge de l'OB modérée à sévère au stade chronique qui repose sur la chirurgie de réhabilitation ;
- le plan de développement n'est pas adapté puisqu'aucune étude clinique d'efficacité n'est prévue pour comparer les performances du téprotumumab par rapport à celles de la chirurgie pour réduire les dommages orbitaires et palpébraux dus à l'OB ou pour évaluer l'intérêt du téprotumumab pour diminuer le recours à la chirurgie ;
- et il n'est pas susceptible de combler un besoin médical insuffisamment couvert.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis défavorable à l'autorisation d'accès précoce de TEPEZZA (téprotumumab) dans l'indication « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. »

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