



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 12 février 2025

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. TEPEZZA - Examen — Pré-AMM — Première demande

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons passer à l'évaluation de TEPEZZA.

(M. le Dr Emmanuel Heron et Mme le Dr Julia Meney rejoignent la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Meney et le Docteur Héron en situation de conflit d'intérêts.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Madame Meney et Monsieur Heron, bienvenue, merci de nous aider à évaluer le dossier de TEPEZZA qui va nous être présenté par notre chef de projet. Il y a une contribution écrite de l'association Vivre sans thyroïde. Vous aurez ensuite la parole pour nous présenter votre expertise et votre évaluation.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM concernant le produit TEPEZZA, qui est le téprotumumab 500 milligrammes, solution à diluer pour perfusion, administré par voie intraveineuse toutes les 3 semaines dans l'indication suivante. TEPEZZA est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. TEPEZZA a bénéficié d'un accès compassionnel préalable dans une indication plus large qui était l'ophtalmopathie basedowienne. Au total, 89 patients ont été traités dans ce cadre depuis 2021.

Concernant la stratégie thérapeutique dans l'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère, je laisserai ensuite la parole à nos experts pour revenir plus en détail sur cette partie-là. Je voudrais juste préciser que deux stades sont définis, un stade inflammatoire et un stade chronique. Le traitement recommandé en première intention au stade inflammatoire repose sur l'administration des corticoïdes par voie IV à forte dose hors AMM mais recommandé en Europe. Le traitement de référence au stade chronique repose sur la chirurgie.

Concernant les données disponibles, l'évaluation de TEPEZZA repose sur trois études cliniques, une étude de phase 2 qui a été réalisée versus placebo chez des patients atteints d'ophtalmopathie au stade actif, une étude de phase 3 OPTIC, qui a été réalisée versus placebo chez des patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif et une étude de phase 4 réalisée au stade chronique.

La première étude est l'étude de phase 2, randomisée en double aveugle, comparative versus placebo, réalisée chez 88 patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne active. Il est à noter que nous n'avons pas de précision du stade de gravité modéré à sévère dans les critères d'inclusion, ce qui ne correspond pas à l'indication revendiquée. Il est à noter également que le pourcentage de fumeurs a été plus élevé dans le groupe placebo, ce qui peut induire un biais de confusion sachant que le tabagisme est un facteur de risque pour l'aggravation de cette maladie.

Le critère de jugement principal dans cette étude était le pourcentage de patients répondeurs à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, qui est défini par une diminution de l'exophtalmie supérieure ou égale à 2 millimètres et une réduction du score d'activité clinique CAS

supérieure ou égale à 2 points. Ce pourcentage a été de 69 % dans le groupe téprotumumab versus 20 % dans le groupe placebo, avec une différence significative.

Le résultat était également significatif sur les quatre premiers critères de jugement secondaires et hiérarchisés, notamment la variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion. La différence entre les deux groupes a été de -2,31 millimètres et a été statistiquement significative. Il est à noter qu'un seuil de 2 millimètres est considéré comme cliniquement pertinent et que l'exophtalmie moyenne à l'inclusion a été de 23 millimètres dans les deux groupes.

La qualité de vie a été un critère de jugement secondaire hiérarchisé dans cette étude et a été testée par la variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion. La différence a été significative entre les deux groupes et a été de dix points, sachant qu'un seuil de six points est considéré comme cliniquement pertinent.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des troubles gastro-intestinaux, des spasmes musculaires et une hyperglycémie.

La deuxième étude disponible est l'étude OPTIC. C'est une étude de phase 3 de supériorité randomisée en double aveugle versus le placebo qui a inclus 83 patients atteints d'ophtalmopathie active modérée à sévère. Le critère de jugement principal était le pourcentage de patients répondeurs à la semaine 24, qui est défini par une diminution d'exophtalmie supérieure ou égale à 2 millimètres par rapport à l'inclusion.

La différence a été significative entre les deux groupes et a été de 73 %. La supériorité a été également démontrée sur les cinq critères de jugement secondaire hiérarchisés, notamment le pourcentage de patients qui ont une diminution de l'exophtalmie supérieure ou égale à 2 millimètres et une réduction du score CAS supérieure ou égale à 2 points, avec une différence de 70 % entre les deux groupes, et en termes de variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion, avec une différence de 2,28 millimètres entre les deux groupes.

La qualité de vie a été également un critère hiérarchisé, testé par la variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion, avec une différence significative de 10 points entre les deux groupes.

La tolérance était similaire à celle de l'étude de phase 2, avec des effets indésirables d'intérêt particulier, de type troubles auditifs, hyperglycémies et alopecies observés avec le téprotumumab.

La troisième étude disponible est une étude de phase 4, randomisée en double aveugle, comparative versus le placebo, réalisée chez 62 patients atteints d'ophtalmopathie au stade chronique. Le critère de jugement principal était la variation de la moyenne de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. La différence a été significative entre les deux groupes et a été de -1,48 millimètre, sachant que cette différence est inférieure au seuil de 2 millimètres cliniquement pertinent.

Les résultats ont été également significatifs en termes de pourcentage de patients répondeurs à la semaine 24, avec une différence de 36 % entre les deux groupes. La qualité de vie a été un critère hiérarchisé et a été testée par la variation des sous-domaines, fonction visuelle et apparence du score GO-QOL à la semaine 24 par rapport à l'inclusion.

La différence a été significative seulement sur le sous-domaine fonction visuelle, avec une différence de 6 points entre les deux groupes. Le profil de tolérance a été similaire aussi à celui observé dans les études OPTIC et l'étude de phase 2.

Concernant les points de discussion, au stade actif, on peut noter qu'on n'a pas de données comparatives versus le traitement de référence, qui est le corticoïde par voie IV, certes utilisé hors AMM mais recommandé en Europe en première intention.

Au stade chronique, nous n'avons pas de données sur le nombre de patients qui ont nécessité une chirurgie après le traitement par TEPEZZA, qui est un traitement de référence au stade chronique, compte tenu de la durée courte de l'étude et de suivi.

On peut noter également que la définition du stade modéré à sévère a été conforme aux anciennes recommandations de l'EUGOGO de 2008 et aux recommandations de l'association de la thyroïde 2022, mais ne sont pas conformes aux nouvelles recommandations de l'EUGOGO 2021.

Un symptôme de sévérité a été requis en 2008, versus deux symptômes en 2021. On peut noter que le profil de tolérance est marqué par les troubles auditifs, l'hyperglycémie et l'alopécie qui nécessitent une surveillance avant et pendant le traitement. On n'a pas de données robustes à long terme pour suivre notamment la réversibilité ou l'irréversibilité des troubles auditifs.

Nous avons sollicité pour ce dossier l'expertise du Docteur Héron, spécialiste en médecine interne à l'hôpital des Quinze-Vingts, et l'expertise du Docteur Meney, ophtalmologiste à l'hôpital des Quinze-Vingts. Nous avons reçu une contribution de l'association Vivre sans thyroïde.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Nous allons d'abord écouter la contribution de l'association.

Mme PICKAERT, membre de la CT.- Je vais la présenter. C'est une contribution de Vivre sans thyroïde. Je voudrais mentionner que cette contribution est soutenue par une enquête de qualité de vie avec une orbitopathie que l'association a réalisée à l'automne dernier. 100 patients concernés ont répondu.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients, l'impact est fort, c'est un impact physique, psychologique, relationnel, fonctionnel et professionnel. Pour l'impact physique, il s'agit de symptômes oculaires, douleurs, sécheresse, vision trouble, photophobie, altérations esthétiques importantes, complications graves pouvant conduire à la cécité.

Il y a également des impacts psychologiques et relationnels avec une estime de soi grandement altérée, une stigmatisation sociale, une altération de la vie affective et/ou sexuelle, de l'anxiété, de la dépression, isolement social, augmentation du risque suicidaire.

Il y a également des conséquences fonctionnelles, des difficultés dans les actes du quotidien, la mobilité, qu'elle soit à pied ou à vélo, en véhicule, et les loisirs, mais aussi des conséquences professionnelles avec des arrêts de travail prolongés, avec pour certains des pertes de revenus et une retraite anticipée, et en conséquence des charges financières élevées liées aux traitements, aux consultations spécialisées, aux adaptations nécessaires (des lunettes adaptées, des masques nocturnes).

Pour les proches et les aidants, l'impact est aussi physique avec une fatigue importante à raison de l'implication de l'aidant. C'est un impact psychologique aussi, puisque les proches et les aidants sont très impactés sur leur vie affective et sexuelle aussi, avec une anxiété, un isolement social et des conséquences financières si le patient et/ou l'aidant doivent arrêter de travailler. Les traitements ont déjà été mentionnés, en tout cas sur la typologie de traitement.

L'association mentionne les points suivants sur l'efficacité des traitements actuels. Elle indique que l'efficacité est inconstante, avec plusieurs lignes thérapeutiques successives, des délais d'action trop longs, une efficacité sur l'exophtalmie et la diplopie qui est absente ou minime, et une absence d'effet également sur les formes inactives, ce qui est un problème car la chirurgie des séquelles n'est pas disponible partout et, quand elle l'est, ce sont des interventions pénibles avec des résultats incertains. Concernant les effets indésirables des traitements actuels, ils sont fréquents et sévères, avec donc des complications métaboliques, cardiovasculaires, digestives accompagnées de troubles psychiques, et aussi un risque infectieux aggravé.

Les inconvénients des traitements actuels sont une prise en charge lourde pour les patients, avec des traitements prolongés, des suivis répétés, un recours à plusieurs lignes thérapeutiques, un accès limité à la chirurgie, réservée aux cas stabilisés avec des résultats incertains.

Concernant le médicament en question, le TEPEZZA, l'association est très enthousiaste en disant qu'il est indiqué aussi bien pour les patients en phase active que pour les patients en phase séquentielle.

L'enquête indique une efficacité inédite sur l'exophtalmie, qui n'a jamais été observée avec les autres traitements, une efficacité partielle sur la diplopie mais qui est meilleure qu'avec les autres traitements, une amélioration rapide et significative sur les symptômes inflammatoires, une meilleure tolérance par rapport à la cortisone IV avec l'absence d'effets psychotropes, un schéma posologique plus confortable aussi, avec 8 injections tous les 3 semaines contre 12 en hebdomadaire avec la corticothérapie intraveineuse.

Pour l'expérience et les inconvénients du TEPEZZA, il y a moins d'effets indésirables à court et moyen terme. Les effets secondaires ont été signalés, mais sans arrêt de traitement pour l'association. Ces effets indésirables sont les crampes, la sécheresse cutanée, l'altération des cheveux et ongles, la fatigue et les troubles au digestif, notamment la constipation, l'aggravation possible de diabète préexistant, des troubles auditifs également mentionnés mais indiqués comme étant réversibles pour la plupart.

Pour conclure par rapport à la justification de l'accès précoce, l'association indique que la maladie est invalidante car elle impacte fortement la qualité de vie, avec une efficacité qui est insuffisante des traitements actuels. C'est une innovation majeure puisque l'action est rapide, significative sur l'exophtalmie et les symptômes inflammatoires, avec une tolérance bien meilleure que celle des traitements existants. L'association insiste sur la prise en charge précoce essentielle, car les symptômes sont irréversibles s'ils ne sont pas traités rapidement et le traitement par ailleurs est plus efficace en phase active. S'il est pris plus tôt, il pourrait éviter ou retarder le recours à la chirurgie.

Un tout dernier point qui est intéressant également porte sur le recueil des données en cas d'accès précoce. L'association mentionne que le recueil téléphonique est essentiel, notamment pour ceux qui ne peuvent plus lire et que pour les autres un questionnaire papier est possible.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je vous donne la parole. Faites-vous une présentation commune ou complémentaire ?

M. le Dr HERON.- Cela va être assez rapide. Sur les principaux points qui étaient à prendre en compte pour cette présentation, le caractère grave, rare de la maladie a été souligné par ce que l'on a déjà entendu, et la gravité culmine avec le risque de cécité par ulcère cornéen à compression optique majoritairement.

En termes de rareté, c'est une maladie assez rare dans sa forme active, sévère, modérée. Là, le chiffre qui est donné est d'environ 9 à 16, donc une prévalence de 9 à 16 pour 10 000 dans deux études européennes concernant l'orbitopathie dysthyroïdienne en général. Les formes sévères et modérées, c'est un pourcentage de 5 % à 6 %. Le caractère invalidant ressort bien de l'enquête de l'association, marqué par des troubles polymorphes allant de douleurs, sécheresses oculaires, à des troubles plus gênants, bien sûr les troubles oculomoteurs lorsqu'il y a une diplopie permanente, qui peut empêcher la lecture, la conduite, etc., les activités du quotidien.

Il y a aussi le caractère défigurant, avec son retentissement social, psychologique, etc., qui a été également bien exprimé et qui est effectivement très important dans cette pathologie. Oui, la maladie est assez rare, invalidante et potentiellement grave.

Y a-t-il des traitements appropriés ? Il y a un certain nombre de recommandations, notamment européennes, par EUGOGO et également par l'ETA. En première intention, dans la forme active sévère à modérée, c'est la corticothérapie, comme cela a été dit déjà, et maintenant sous forme de bolus de méthylprednisolone, avec un schéma à 500 milligrammes par semaine pendant 6 semaines, une réévaluation du patient et puis, si la réponse est incomplète, à nouveau 6 semaines à demi dose, 250 milligrammes par semaine. C'est le protocole de base.

En 2021, EUGOGO a ajouté dans ses recommandations le mycophénolate mofetil à 720 milligrammes par jour. En pratique, on ne le fait pas. Le niveau de preuve est extrêmement faible. Chez les patients chez qui on a utilisé ce traitement, on ne voit pas très bien ce que cela apporte.

En deuxième intention, il y a également des traitements qui sont recommandés depuis presque 20 ans maintenant et qui ont montré leur efficacité. Il y a la radiothérapie orbitaire, avec un protocole d'en général 20 grays sur 10 jours, mais on peut aussi le faire un peu moins, de préférence en association à une corticothérapie, classiquement par oral, et l'intraveineux serait plutôt recommandé dans les dernières recommandations de EUGOGO. En tout cas, il y a une synergie entre les deux.

Chez des patients qui n'ont pas répondu à la corticothérapie de première intention, il y a à peu près 60 % de patients qui vont répondre et devenir inactifs au niveau de leur orbitopathie. De façon non rare, on peut observer des effets sur les troubles oculomoteurs, les ductions et la diplopie avec ce traitement.

EUGOGO propose également, en deuxième intention, une corticothérapie orale avec l'azathioprine qui a seulement un effet d'épargne cortisonique dans une étude, ou la cyclosporine qu'on n'utilise jamais à cause des effets secondaires, pour notre part, et également le rituximab et le tocilizumab qui sont les deux molécules les plus intéressantes en deuxième intention, avec des effets essentiellement sur le score d'activité clinique et pas d'effets réellement documentés sur les troubles oculomoteurs ou sur l'exophtalmie, encore qu'il y a quelques éléments dans des études récentes avec le tocilizumab qui sembleraient indiquer peut-être qu'on peut avoir un gain sur l'exophtalmie. Cela mériterait d'être étudié sur des études de plus longue durée.

Il y a d'ailleurs des essais en cours, notamment avec le tocilizumab sous-cutané, donc cela va être intéressant à suivre. En deuxième intention, pour EUGOGO 2021, il y a le téprotumumab notamment lorsqu'il y a une exophtalmie importante ou des troubles oculomoteurs importants.

C'est ce produit-là qui est recommandé maintenant en première intention dans les recommandations de l'ETA européenne et américaine en 2022, s'il y a à nouveau une exophtalmie ou une diplopie permanente. Si ce n'est pas le cas et qu'il y a simplement une inflammation sans exophtalmie importante et une diplopie soit transitoire, soit pas très fixée, ce sont les corticoïdes qui restent indiqués en première intention.

Y a-t-il des alternatives thérapeutiques ? En phase inflammatoire, sur l'exophtalmie, il n'y a pas d'alternative. C'est vrai que c'est un médicament qui a bien démontré dans les études de phase 2-3 son efficacité. En phase inactive, on s'intéresse aux troubles séquellaires de type exophtalmie, troubles oculomoteurs et anomalies palpébrales. Le traitement de référence est la chirurgie. On ne sait pas du tout, on n'a pas comparé l'un et l'autre, on ne peut pas se prononcer sur le bénéfice/risque du téprotumumab par rapport à la chirurgie.

Mme le Dr MENEY.- Concernant le téprotumumab et le caractère présumé innovant de la spécialité, nous avons trouvé que par rapport aux études, les caractéristiques des patients qui ont été dans les études de phase 2 et 3 correspondaient aux patients français naïfs, donc ils n'auraient pas eu de protocole EUGOGO avant d'être traités.

Concernant le choix du comparateur, comme on l'a déjà dit, il y avait des recommandations de traitement par corticothérapie, donc c'est discutable de ne pas s'être comparé à la corticothérapie. Je ne suis pas sûre que cela se fera un jour. Effectivement, aux États-Unis, il

n'y a jamais eu de recommandation de traitement par corticothérapie auparavant, donc c'est là qu'ils ont eu les premières études.

Au niveau de la pertinence clinique du critère de jugement principal et des critères secondaires, on a trouvé qu'ils étaient pertinents. Le score d'activité clinique est l'élément le plus important de l'évaluation, associé au score de sévérité avec l'exophtalmie, la diplopie et également le questionnaire de qualité de vie, donc tous ces critères sont pertinents. Les critères principaux sur les études les plus importantes sont le score d'activité clinique et l'exophtalmie. Ce sont effectivement les plus importants, à mon avis, et il y a quand même la diplopie qui arrive après, puisqu'en termes de handicap pour la conduite, pour le travail, etc., cela change un peu la donne.

Concernant la quantité d'effet observée, les études ont montré une réduction significative du score d'activité clinique et une réduction de l'exophtalmie, selon les études d'environ 2,5 jusqu'à 2,85 cm, ce qui est significatif sur le plan clinique, et ce qui est une réduction d'exophtalmie qui pourrait être obtenue avec une décompression orbitaire d'efficacité modérée.

L'efficacité dans les courbes est quand même assez rapide. Le produit a une efficacité rapide comparable à celle de la cortisone, donc c'est satisfaisant, en aigu, de pouvoir traiter les patients rapidement.

Au niveau des effets secondaires, on note de l'hypoacousie dans 10 % des cas. Il y a plusieurs études qui ont étudié l'hypoacousie qui serait probablement une hypoacousie provoquée par le TEPEZZA, mais chez des patients qui auraient déjà des troubles auditifs préexistants, cela peut s'évaluer par des audiogrammes. On note également les crampes et l'hyperglycémie.

Il est à noter quand même qu'on a peu de données à long terme et qu'il y a probablement des récurrences au-delà de 1 an. C'est l'étude que j'ai mise en référence qu'on n'avait pas dans la bibliographie et qui vient de sortir. On sait qu'il y a des récurrences, on n'en a pas encore trop documenté sur de la bibliographie solide, mais il y a des récurrences au-delà de 1 an avec potentiellement des retraitements. Les patients ont l'air d'être répondeurs, mais ce n'est pas absolu et il peut y avoir des récurrences alors que les patients n'ont plus de problèmes thyroïdiens, qu'ils ont été thyroïdectomisés entre temps et qu'ils ont une thyroïde équilibrée.

Il s'agit d'une nouvelle modalité de prise en charge qui peut apporter un changement substantiel aux patients pour la prise en charge concernant la réduction de l'exophtalmie et la diplopie et la qualité de vie. Le plan de développement a été adapté. Les études cliniques sont transposables et les résultats cliniquement significatifs. Il comble un besoin non ou insuffisamment couvert, puisque les traitements existants sont moins efficaces sur la réduction de la diplopie et de l'exophtalmie. Effectivement, il y a des patients qui sont résistants à la corticothérapie avec de nombreuses récurrences, etc., donc le médicament est présumé innovant.

Nous trouvons qu'en cas d'orbitopathie basedowienne active modérée à sévère, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être retardée, puisque c'est durant cette phase que surviennent l'essentiel des symptômes et des complications irréversibles (exophtalmie,

diplopie, compression du nerf optique, ulcère de corps cécitant). La mise en œuvre du traitement à la phase active ne peut donc pas être différée.

Nous avons terminé la présentation.

(M. le Pr Michel Clanet quitte la séance. M. le Pr Étienne Lengliné assure la présidence de séance.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour votre présentation. J'avais deux mini questions. La première porte sur les critères de jugement, notamment le score CAS, qui donne une part importante à l'inflammation, notamment à la rougeur et à la douleur, alors que si j'ai bien compris, une grande partie de la gravité de la maladie est portée sur la neuropathie optique compressive ou l'atteinte de la cornée. Est-ce que c'était quelque chose qui était évalué dans l'étude ? Est-ce que la taille de l'exophtalmie ou le score CAS est un critère intermédiaire pour vous, pour des critères qui seront peut-être plus pertinents ?

Ma deuxième question est finalement la principale. Nous allons avoir à évaluer s'il y a une absence de traitement approprié. Votre présentation qui était parfaitement claire semble montrer qu'il y a un certain nombre de traitements qui sont actuellement utilisés. On a retrouvé une méta-analyse de 29 études qui avaient étudié la corticothérapie. Il y a même une tentative de comparaison indirecte versus la corticothérapie qui a été faite avec ce produit.

Au final, on n'a pas de données de l'effet de ce médicament versus la corticothérapie. Considérez-vous que c'est un traitement que vous réserveriez après des traitements qui sont disponibles, ceux que vous avez montrés, ou est-ce une situation dans laquelle vous estimez qu'il n'y a aucun traitement approprié ?

Mme le Dr MENEY.- Concernant la première question sur les compressions du nerf optique et les ulcères cornéens, à chaque consultation avec un ophtalmologue, il y a une acuité visuelle et on a toujours en tête cette histoire de compression du nerf optique à l'apex, donc elle est évaluée à chaque fois. En pratique, quand les médicaments sont testés, nous, pour toutes les études qu'on a eues, on excluait les compressions du nerf optique à l'apex parce qu'évidemment, on n'a pas testé contre placebo ce genre de complications gravissimes. Ils sont donc de fait exclus des études.

Dans les essais compassionnels, il nous est arrivé de l'utiliser soit conjointement à la cortisone, soit en direct, et donc il y a également une efficacité de ce type.

Nous, on l'évalue en pratique. Dans les études, c'est impossible à évaluer. Le score d'activité clinique est vraiment notre principal indicateur clinique sur l'activité de la maladie et l'activité de la maladie, c'est aussi lié à la compression du nerf optique à l'apex et à la mesure de l'exophtalmie. Elle est quand même un peu liée aussi au risque de lagophtalmie — la malocclusion des paupières — et donc au risque du cercle de corne et de persévérations. Ces deux éléments nous permettent d'évaluer également ces complications gravissimes sur papier.

La deuxième question concerne la corticothérapie. Il y a quand même une très grosse différence sur l'exophtalmie et, comme on le disait sur les risques de compression du nerf

optique et d'ulcérations cornéennes qui pourraient survenir si la maladie continuait à évoluer. Sur les patients graves, modérés à sévères, il est quand même très utile d'avoir un produit qui peut à la fois jouer sur l'inflammation, mais également réduire l'exophtalmie, réduire l'exposition cornéennes et le risque d'ulcère, réduire la taille des muscles et donc le risque de compression du nerf optique à l'apex, parce que je ne sais pas si vous voyez, mais mécaniquement, ce sont les muscles oculomoteurs qui deviennent trop gros et qui compriment le nerf optique à l'apex, donc avoir un produit qui fait réduire la taille des muscles est quand même tout à fait intéressant et protecteur.

M. le Dr HERON.- Moi, j'ai compris votre question dans le sens suivant. « Pourquoi est-ce ce score d'activité clinique qui a été évalué ? » Avec les traitements corticoïdes et ensuite les autres biothérapies, ce qu'on en attendait, c'était qu'on arrive peut-être plus vite à une phase inactive de l'orbitopathie pour ensuite passer à la phase de réhabilitation qui aide à s'intéresser à l'exophtalmie résiduelle, aux troubles oculomoteurs, etc., mais ces marqueurs-là sont les marqueurs de sévérité. Le marqueur d'inflammation, c'est le CAS qui, effectivement, s'intéresse à la rougeur, l'œdème, etc., sur un certain nombre de points oculaires.

L'inflammation, c'est une chose, mais dans les formes les plus sévères, en tout cas, ce qui handicape réellement le patient, ce sont les troubles oculomoteurs. C'est polyfactoriel, mais l'exophtalmie joue une part dans ces troubles oculomoteurs et ce sont réellement là des cibles majeures de l'efficacité thérapeutique des médicaments que l'on peut employer.

On n'atteignait pas ces cibles-là avec les corticoïdes et les biothérapies initialement développées et pour la première fois, avec un traitement médicamenteux, on a un impact très significatif, puisque l'impact sur l'exophtalmie, en moyenne, équivaut à ce que l'on obtient avec une chirurgie sur une ou deux parois de décompression. Par conséquent, pour la première fois, on peut l'obtenir avec un traitement médicamenteux.

Cliniquement, cela change effectivement la donne. Cela ne veut pas dire que cela va devenir un médicament de première intention, mais cela veut dire que c'est un médicament important chez certains patients en phase active de leur maladie, parce qu'il pose des problèmes particuliers de risque de cécité, comme le disait Julia, par risque de compression optique, parfois à cause de l'exophtalmie majeure et de complications cornéennes avec risques de perforation. On a un ou deux cas qu'on a vraiment sauvés, qui n'étaient pas opérables à cause du risque infectieux, bref, de différentes complications attendues, et qui ont été sauvées par ce traitement donc cela a vraiment été pour nous, coup par coup, un médicament extrêmement important en compassionnel.

C'est comme cela qu'il se positionne pour nous, un médicament extrêmement important, probablement pas un médicament de première intention chez tous les patients qui sont en phase active sévère à modérée, mais dans certains cas, sans retarder le traitement, parce qu'effectivement, il y a une affaire de rapidité pour éviter les complications, c'est un médicament qui commence à avoir une place extrêmement importante dans nos stratégies.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai une question concernant la pathologie pour Monsieur Héron. On a appris dans nos études que les ophtalmies basodowiennes étaient l'un des premiers symptômes de l'hyperthyroïdie. Vous n'abordez pas du tout l'hyperthyroïdie et, classiquement, quand on donne des hormones antithyroïdiennes, l'exophtalmie se réduisait. Est-ce une pathologie qui est indépendante ? Est-ce qu'on est bien là dans le cadre d'une hyperthyroïdie ou est-ce que cela n'a rien à voir ?

M. le Dr HERON.- Ce n'est pas complètement directement lié à une hyperthyroïdie. Le fait est que la dysthyroïdie principalement en cause, c'est la maladie de Basedow et donc elle entraîne une hyperthyroïdie. Après, il y a un pourcentage de cas assez faible, mais nous en avons vu quelques-uns, où l'orbitopathie dysthyroïdienne avait des caractéristiques clairement de maladie auto-immune, parce que les TRAKH sont très élevés, parce que l'aspect échographique est celui d'une thyroïde auto-immune, sont en lien avec un Basedow, et l'on a encore un patient qui est en euthyroïdie, donc ce n'est pas toujours corrélé.

Ensuite, bien sûr, dans la stratégie thérapeutique, le fait d'obtenir l'euthyroïdie est un élément extrêmement important, comme il y en a d'autres, comme l'arrêt du tabac, par exemple. Il y a d'autres choses qui sont extrêmement importantes, mais bien sûr, un patient en euthyroïdie ne s'arrête pas pour autant d'évoluer si son orbitopathie est active et donc c'est là qu'effectivement, on va avoir besoin de tous ces autres traitements médicamenteux et de thérapie.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Moi, je voulais revenir justement sur ce que vous venez de dire sur le tabac puisque sur l'un des essais, il y avait un gros déséquilibre qui favorisait le groupe traité, puisqu'il y avait moins de personnes qui fumaient dans le groupe téprotumumab que dans le groupe placebo.

Le laboratoire nous a répondu que l'essai dépendait des centres, mais la randomisation est rapportée et stratifiée uniquement sur le tabagisme. Il y a eu un problème aussi de déclaration des patients. Ma question est la suivante. Est-ce un facteur pronostic ou non ? Cela peut-il être un modificateur d'effet ou non ? Le laboratoire a dit également que ce n'était pas un facteur important dans cette maladie et il me semble que vous venez de dire le contraire.

Mme le Dr MENEY.- Je n'ai pas envie de répondre exactement à cela. J'aurais tendance à répondre que oui, cela peut modifier, mais simplement, il y a plusieurs études maintenant, la bibliographie commence à être très fournie et elles montrent toutes la même chose sur l'efficacité avec des groupes ou avec d'autres études où ils sont équilibrés sur le tabac.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ma question est la suivante. Est-ce que le tabagisme est un facteur de mauvais pronostic et est-ce que c'est un modificateur d'effet habituel dans cette pathologie ?

M. le Dr HERON.- Dans le Basedow oui, c'est clairement dit, il y a un paragraphe à chaque fois dans les recommandations l'EUGOGO et d'autres qui insistent fortement sur l'arrivée du tabac et pour avoir vu pendant des années combien de fois Laurence du Pasquier — qui était l'endocrinologue qui, pendant des années, a travaillé avec Julia Meney dans la prise en charge des patients — m'a répété le souci qu'elle avait et le souci d'essayer de trouver, pour les patients fumeurs, des moyens de s'en sortir, c'est-à-dire notamment des connexions avec des

consultants antitabac, etc., cela faisait vraiment partie pour elle d'un des critères de succès dans la prise en charge thérapeutique des patients. C'est vrai dans presque toutes les maladies auto-immunes, mais j'ai l'impression que plus spécifiquement dans le Basedow.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Vous avez répondu tout à l'heure à mes questions, mais j'aimerais vous la faire reformuler pour bien comprendre. Le degré d'exophtalmie moyenne pour les patients dans les études était d'environ 24 millimètres, et le bénéfice obtenu est en moyenne d'environ 2 millimètres. Pour vous, c'est quelque chose de très significatif, parce qu'on peut supposer que les patients attendent une réponse complète, comme pour toutes les maladies. Les réponses complètes existent-elles avec un quelconque traitement chez un certain nombre de patients ?

Mme le Dr MENEY.- Pour l'instant, il n'y a pas de traitement qui réduit l'exophtalmie, à part la chirurgie orbitaire. Avec les chirurgies de décompression orbitaire, on dit aux patients qu'on ne leur rendra jamais leur regard d'avant, ce qui n'est pas forcément vrai. Parfois, ils arrivent à retrouver un peu le regard d'avant, mais on ne peut jamais leur promettre. Avec une décompression orbitaire sur une ou deux parois, on peut gagner 2,5 millimètres, 3 millimètres. Avec une décompression orbitaire trois parois sur des exophtalmies majeures — on parle d'exophtalmie de 28, 29 pour les mesures — parfois, on arrive à gagner 6 millimètres. Cela peut arriver, mais ce sont des chirurgies très lourdes avec des risques importants de diplopie, etc. Pour beaucoup de patients, en passant de 23 à 21, ils retrouvent un aspect socialement satisfaisant.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord. 2 millimètres de différence, cela peut entraîner un bénéfice cliniquement significatif pour le patient, à votre sens ?

Mme le Dr MENEY.- Oui.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Le chef de projet voulait apporter des précisions ou poser des questions.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, je voulais poser une question par rapport à la différence observée sur l'exophtalmie dans l'étude chez les patients chroniques. Cette différence est de 1,48 millimètre, donc inférieure au seuil de 2 millimètres. Le laboratoire, dans les réponses qu'il a faites aux questions du CHMP, avait argumenté sur le fait que le seuil de 2 millimètres était valable surtout pour la phase active et qu'en phase chronique, on peut être moins exigeant sur ce seuil de variation minimale cliniquement pertinente. Êtes-vous d'accord avec ce point de vue ?

Mme le Dr MENEY.- Sur l'argumentaire, pas tellement. Après, sur le fait qu'une réduction de 1,5 millimètre soit quand même un bénéfice sur les patients, cela peut se défendre, mais qu'on soit moins exigeant en actif, de toute façon, on est toujours exigeant pour avoir le meilleur résultat possible. Je n'ai pas trop d'autre réponse à apporter. Je pense qu'il y a quand même assez peu, pour l'instant, de données qui sous-tendent l'utilisation en chronique. Il faudrait qu'on ait plus d'études, avec des cohortes plus grosses pour avoir vraiment une idée. C'est mon avis.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- D'accord, merci.

M. le Dr HERON.- L'autre chose, juste pour ajouter un point, c'est que quand on est en phase chronique, on a le « temps ». Le patient peut ne pas avoir le temps parce qu'il est pressé d'avoir un résultat, mais on n'est pas comme en phase active en train de développer quelque chose qui peut s'aggraver, qui peut conduire à des complications éventuellement irréversibles, etc. On est par définition dans une phase de fibrose, on ne comprend pas très bien comment le téprotumumab peut agir dans cette phase-là. Cela reste quand même un point d'interrogation.

Deuxièmement, pour répondre à la question numéro 4 des critères qu'on a présentés, est-ce qu'il faut se dépêcher de traiter le patient ? Dans la phase chronique, non. Il faut d'ailleurs prendre le temps de discuter vraiment longuement avec le patient des bénéfices, des risques, etc. Je pense qu'on n'est pas du tout dans le cas de figure de la phase active pour ce qui est de l'intérêt de l'accès très rapide au téprotumumab.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- D'accord, merci. Juste avant de vous libérer, j'ai une toute dernière, toute petite question. Vous avez dit tout à l'heure que pour vous, y compris dans le l'aigu, ce n'était pas un traitement de première intention pour tout le monde et que c'était à réserver à certains patients. Selon vous, à quels patients le réserveriez-vous ? Vous ne l'avez pas précisé ou alors j'ai mal compris.

M. le Dr HERON.- Spontanément, ce sont des patients qui ont une exophtalmie ou, pour le dire autrement, une compression orbitaire importante. C'est-à-dire que, comme le disait Julia Meney tout à l'heure, ce sont des patients qui ont de gros muscles avec apparemment, radiologiquement, une compression débutante ou un risque de compression proche du nerf optique.

Ce sont des patients pour lesquels il y a une contre-indication classiquement au rituximab parce que dans les études avec le rituximab, il y a justement eu des compressions optiques en cours de traitement. Là, il y a une frilosité et une contre-indication. Avec le téprotumumab qu'on a utilisé dans ces cas de figure et que d'autres en France, par exemple, utilisent puisqu'on en parle dans les RCP et qu'on échange sur le sujet, cela a l'air de bien se passer et c'est une indication un peu croissante.

Après, c'est juste que c'est plus rare, mais dans des exophtalmies très importantes avec une exposition cornéenne et un risque de complication de type ulcère de cornée, perforation, perte oculaire, c'est un traitement probablement de choix.

Mme le Dr MENEY.- Je pense que pour des patients qui auraient vraiment une exophtalmie et une diplopie importante, à la fois pour traiter en aigu et pour peut-être donner une chance supplémentaire à la phase « séquellaire » qui arrivera après, c'est intéressant de leur proposer ce traitement.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- D'accord, merci. Nous vous remercions beaucoup pour votre expertise. Nous allons vous demander de vous déconnecter.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Par rapport à la corticothérapie, on n'a pas la réponse. Est-ce que ce sont les formes corticorésistantes ? Est-ce qu'on débute directement ce traitement ou est-ce qu'on essaie d'abord une corticothérapie ?

Mme le Dr MENEY.- Je pense que ce n'est pas mal d'avoir la possibilité de débiter en première intention chez certains patients sans corticothérapie.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Vous parlez des mêmes patients que ceux que vous venez d'identifier, ceux qui ont une compression ?

Mme le Dr MENEY.- Ceux qui sont très exophtalmes et qui diploptent beaucoup dès le début, puisque c'est plus efficace d'emblée. Il y a un certain nombre de patients à qui on aimerait bien pouvoir le proposer en première intention, ceux qui sont très exophtalmes et qui diploptent beaucoup, et notamment ceux qui peuvent avoir un début de compression et qui pourraient être à risque de compression.

M. le Dr HERON.- Chez certains patients, il y a réellement une question de grande urgence. La corticothérapie, classiquement, reste un traitement de première intention dans les tableaux de compression optique tel que c'est décrit dans les recommandations, mais la corticothérapie met un certain temps à agir.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ce ne sont pas des patients que vous opérez ?

M. le Dr HERON.- Les protocoles ne sont pas les mêmes, ce sont des bolus itératifs sur plusieurs jours. Si vous devez attendre une semaine, deux semaines, etc., vous n'avez pas forcément le temps d'attendre ça dans certains cas.

Nous avons parfois des patients qui arrivent dans des tableaux où l'urgence thérapeutique nous fera probablement préférer d'emblée le téprotumumab pour cette action que l'on sait assez rapide et très significative sur l'exophtalmie et le paramètre qu'on cible dans certains cas urgents.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous allons vous demander de vous déconnecter. Nous allons débattre et voter les critères de l'accès précoce.

(M. le Dr Emmanuel Heron et Mme le Dr Julia Meney quittent la séance.)

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Certains ont-ils des remarques ? Ce que j'ai compris, c'est que l'étude n'avait pas été menée dans la population pour laquelle ils considèrent qu'il y a une indication et qu'elle n'a pas été menée versus des traitements qui sont faits habituellement et notamment la corticothérapie, même s'ils attendent un effet principalement sur l'exophtalmie pour lequel la corticothérapie est jugée comme peu efficace.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont parlé tout à l'heure du téprotumumab et du tocilizumab qui serait efficace sur l'exophtalmie.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Ils ont surtout un certain nombre de recommandations avec plusieurs lignes de traitements, d'immunosuppresseurs, de rituximab, de ce tocilizumab pour lequel on ne sait pas du tout comment ce médicament se positionne.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans les études, tous les patients avaient une exophtalmie.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Oui, mais il a bien dit que pour lui, l'indication de ce traitement, c'était plutôt des patients qui avaient des exophtalmies les plus à risque de compression.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Il parle essentiellement des formes sévères. Or, dans l'indication sollicitée par le laboratoire, il y a les formes modérées à sévères. On est un peu gêné.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Pour le coup, il y a aussi la différence qui a été faite entre la phase aiguë et la phase chronique, pour lequel il a été dit que le besoin a été couvert notamment par la chirurgie dans la phase chronique et qu'il n'y avait pas d'urgence à différer un éventuel traitement dans la phase chronique.

Je vous propose que nous votions les critères. Est-ce qu'on sépare phase aiguë et phase chronique ou est-ce qu'on vote globalement l'indication ?

Mme le Pr VIAUX-SAVEY, membre de la CT.- J'avais juste une petite question. Dans l'indication, ils disent vraiment pour les traitements des atteintes ophtalmiques basedowiennes, mais justement, ils disaient là que c'était aussi dans d'autres indications. Ce n'était pas tout à fait du Basedow.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Non, c'est dans l'ophtalmopathie basedowienne. C'est l'indication et c'est la population d'inclusion de l'étude.

Je vous propose de séparer entre phase aiguë et phase chronique. Vous votez pour ou contre l'AP et en fonction, on revotera les critères.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- La distinction, c'était plus entre modéré et sévère.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans l'étude, ils n'ont pas séparé. Ils ont inclus des patients modérés et sévères dans les études cliniques. Les résultats sont chez tous les patients modérés et sévères. Ils n'ont pas séparé les stades modérés et sévères. C'est vrai, l'expert le réserve pour les sévères, mais dans l'étude, ils ont regroupé modérés et sévères.

Mme le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans l'étude, ont-ils séparé phase active et phase chronique ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui. Il y a une étude de phase active et une étude de phase chronique avec des résultats significatifs pour les deux.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Est-ce que cela vous convient de faire comme cela, pour ou contre l'accès précoce pour les phases actives et les phases chroniques ? En fonction, on reviendra sur les critères.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Pour le premier vote, nous avons 9 voix pour et 10 voix contre. Pour la forme chronique, nous avons 1 voix pour et 18 voix contre.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Il faut voter les quatre critères. Nous faisons de même, pour chacune des indications. Ce ne sont pas forcément les mêmes critères, ce n'est pas la même stratégie, on peut considérer qu'il y a un traitement approprié, plus ou moins. Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Pour le premier vote, sur le premier critère (le caractère invalidant), nous avons 19 voix pour. Sur le critère de traitement approprié, nous avons 8 voix pour, 11 voix contre. Sur la question de différer, nous avons 13 voix pour, 6 voix contre. Sur le critère du caractère innovant, nous avons 8 voix pour, 11 voix contre. C'est donc un refus.

Pour le deuxième vote, sur le caractère invalidant, nous avons 19 voix pour. Sur le traitement approprié, nous avons 19 voix contre. Sur la possibilité de différer, nous avons 19 voix contre. Sur le caractère innovant, nous avons 7 voix pour, 12 voix contre. C'est un refus également.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup. Nous passons à l'audition.

M. le Pr NIAUDET, membre de la CT.- Ce n'est pas vraiment cohérent avec les premiers votes.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Si, le premier vote était un avis défavorable dans les deux indications, mais nous n'avions pas le détail, simplement.