Décision n° 2025.0281/DC/SEM du 26 novembre 2025 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité TEPEZZA (téprotumumab)

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 26 novembre 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 l'autorisation de mise sur le marché délivrée à la spécialité TEPEZZA (téprotumumab) ;
Vu la demande d'autorisation d'accès précoce présentée par le laboratoire AMGEN SAS pour la spécialité TEPEZZA (téprotumumab) reçue le 18 juillet 2025 ;
Vu la demande d'inscription sur l'une des listes des spécialités remboursables déposée par le demandeur ;
Vu l'accusé d'enregistrement de demande complète notifié le 31 juillet 2025 au demandeur ;
Vu la demande d'informations complémentaires adressée par la HAS le 6 août 2025 au demandeur ;
Vu les informations complémentaires reçues le 13 août 2025 ;
Vu la notification de la HAS indiquant la prorogation du délai d'instruction de la demande d'autorisation d'accès précoce, adressée le 31 juillet 2025 au demandeur ;
Vu l'avis de la commission de la transparence du 19 novembre 2025 ;

DÉCIDE :

Article 1er

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 au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. », ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché attestant de son efficacité et de sa sécurité.

Le laboratoire AMGEN SAS a déposé une demande d'inscription de cette indication sur la liste visée à l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

La commission de la transparence (CT) a considéré que :

- L'indication visée dans la demande constitue une maladie grave, rare et invalidante, dès lors que l'ophtalmopathie basedowienne affecte 10/10 000 personnes en Europe parmi lesquels 5 à 6 % ont une forme modérée à sévère. Dans sa phase active (inflammatoire), modérée à sévère en présence d'une exophtalmie liée au remodelage (épaississement) des structures externes de l'œil, elle provoque des douleurs intra-orbitaires, des troubles oculomoteurs (diplopie), une rétraction palpébrale, et expose le patient à des risques de complications cornéennes (ulcère, abcès, kératites d'exposition, syndrome sec, perforations cornéennes…) et de compression du nerf optique qui peuvent engendrer une perte de vision voire engager le pronostic visuel des patients. La qualité de vie, les relations sociales, professionnelles et affectives sont fortement altérées par les symptômes douloureux, les troubles oculaires incapacitants et la défiguration liée à l'exophtalmie.

- Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les corticoïdes par voie intraveineuse ont une efficacité limitée sur les symptômes d'exophtalmie et de diplopie et ne sont plus considérés comme le traitement de référence dans ces formes. Par ailleurs, les données publiées sur le tocilizumab, utilisé en pratique courante pour ces patients, ne permettent pas de le considérer comme un traitement approprié au regard des données disponibles et présentées pour le téprotumumab.

- La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

- Ce médicament est présumé innovant au regard des comparateurs cliniquement pertinents car c'est une nouvelle modalité de prise en charge bloquant les récepteurs de l'IGF-1, ayant démontré sa supériorité versus placebo chez des patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère, dans deux études cliniques, dont une étude de phase II et une étude de phase III (OPTIC), randomisées en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 24 semaines, sur des critères cliniquement pertinents tels que l'inflammation, l'exophtalmie et la diplopie, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente. La supériorité d**e TEPEZZA (téprotumumab)**, a également été démontrée dans ces deux études sur le score total de qualité de vie GO-QOL (spécifique de la maladie) avec une quantité d'effet cliniquement pertinente. Les résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients avec ophtalmopathie basedowienne active modérée à sévère associée à une exophtalmie et/ou une diplopie, représentant 90 % de l'effectif de l'étude de phase II et 84 % de celui de l'étude OPTIC, sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale. Le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté dans la mesure où les formes d'ophtalmopathies basedowiennes modérées à sévères actives associées à une exophtalmie et/ou une diplopie, ciblées par la demande, représentent la quasi-totalité des patients des deux études (91 % et 84 %) et où, la corticothérapie intraveineuse n'étant pas un comparateur cliniquement pertinent dans ces formes, la comparaison au placebo est acceptable. Il est susceptible de combler un besoin insuffisamment couvert, notamment dans les formes les plus sévères.

S'appropriant les motifs de l'avis de la CT, le collège considère que les critères énoncés à l'article L. 5121-12 du code de la santé publique sont donc remplis en l'espèce.

Par conséquent, l'autorisation d'accès précoce prévue au III de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique est octroyée à la spécialité :

TEPEZZA (téprotumumab) 500 mg,
poudre pour solution à diluer pour perfusion
Boite de 1 flacon de 20 mL (CIP : 34009 551 081 2 2)

du laboratoire AMGEN SAS

dans l'indication « Traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie ».

Cette spécialité relève de la catégorie des médicaments soumis à prescription restreinte, dans les conditions prévues par son autorisation de mise sur le marché.

Article 2

La présente autorisation est subordonnée au respect du protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil des données, mentionné au IV de l'article L. 5121-12 du code de la santé publique.

Article 3

La présente autorisation est valable pour une durée de 12 mois à compter de sa date de notification. Elle peut être renouvelée dans les conditions prévues à l'article R. 5121-69-4 du code de la santé publique.

Article 4

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 26 novembre 2025.

Pour le collège :
Le président de la Haute Autorité de santé,
Pr Lionel COLLET
Signé

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

téprotumumab

TEPEZZA 500 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 novembre 2025

- **Ophtalmopathie basedowienne**
- **Adulte**

Synthèse

Avis favorable à l'autorisation d'accès précoce dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie ».

Critères d'éligibilité prévus à l'article L.5121-12 du code de la sante publique	La maladie est grave, rare et invalidante dès lors que : – dans sa phase active (inflammatoire), modérée à sévère en présence d'une exophtalmie liée au remodelage (épaississement) des structures externes de l'œil, elle provoque des douleurs intra-orbitaires, des troubles oculomoteurs (diplopie), une rétraction palpébrale, et expose le patient à des risques de complications cornéennes (ulcère, abcès, kératites d'exposition, syndrome sec, perforations cornéennes …) et de compression du nerf optique qui peuvent engendrer une perte de vision voire engager le pronostic visuel des patients ; – la qualité de vie, les relations sociales, professionnelles et affectives sont fortement altérées par les symptômes douloureux, les troubles oculaires incapacitants et la défiguration liée à l'exophtalmie ; – l'ophtalmopathie basedowienne affecte 10/10 000 personnes en Europe parmi lesquels 5 à 6 % ont une forme modérée à sévère.
	Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les corticoïdes par voie intraveineuse ont une efficacité limitée sur les symptômes d'exophtalmie et de diplopie et ne sont plus considérés comme le traitement de référence dans ces formes. Par ailleurs, les données publiées sur le tocilizumab, utilisés en pratique courante pour ces patients, ne permettent pas de le considérer comme un traitement approprié au regard des données disponibles et présentées pour le téprotumumab.
	La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.
	TEPEZZA 500 mg (téprotumumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication considérée, est susceptible d'être innovant car : – c'est une nouvelle modalité de prise en charge bloquant les récepteurs IGF-1R, ayant démontré sa supériorité versus placebo chez des patients atteints

d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère, dans deux études cliniques, dont une étude de phase II et une étude de phase III (OPTIC), randomisées en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 24 semaines, sur des critères cliniquement pertinents tels que l'inflammation, l'exophtalmie et la diplopie, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente notamment : 78 % vs 7,1 % ($p < 0,001$) de répondeurs pour le critère composite exophtalmie (réduction ≥ 2 mm) et inflammation (réduction ≥ 2 points sur le CAS) et différence moyenne de -2,28 mm ($p < 0,001$) sur la variation moyenne de l'exophtalmie (seuil de pertinence clinique : 2 mm) dans l'étude OPTIC ;
- la supériorité du téprotumumab a également été démontrée dans ces deux études sur le score total de qualité de vie GO-QOL (spécifique de la maladie) avec une quantité d'effet cliniquement pertinente : amélioration de 13,79 points vs 4,43 points soit une différence moyenne de 9,36 points ($p < 0,001$) (seuil de pertinence clinique : 6 points).
- les résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients avec ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère active associée à une exophtalmie et/ou une diplopie, représentant 90 % de l'effectif de l'étude de phase II et 84 % de celui de l'étude OPTIC, sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale ;
- le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté dans la mesure où les formes d'optalmopathies basedowiennes modérées à sévères actives associées à une exophtalmie et/ou une diplopie, ciblées par la demande, représentent la quasi-totalité des patients des deux études (91 % dans l'étude de phase II et 84 % dans l'étude de phase III) et où la corticothérapie intraveineuse n'étant pas un traitement approprié dans ces formes, la comparaison au placebo est acceptable ;
- il est susceptible de combler un besoin insuffisamment couvert, notamment dans les formes les plus sévères.

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 16

3.2.3 Phase d'extension ouverte de l'étude OPTIC : étude OPTIC-X 21

3.2.4 Qualité de vie 22

3.3 Profil de tolérance 24

3.3.1 Données issues des études cliniques 24

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR) 25

3.3.3 Données issues du RCP 26

3.4 Synthèse des données d'utilisation en France 26

3.4.1 Données collectées dans le cadre de l'accès compassionnel 26

3.4.2 Données de l'étude SIGHT 27

3.5 Modification du parcours de soins 27

3.6 Programme d'études 28

4. Discussion 28

5. Conclusions de la Commission de la Transparence : 31

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante 32

5.2 Absence de traitement approprié 32

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement 32

5.4 Caractère présumé innovant notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent 32

5.5 Recommandations 33

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 – Novembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	**Inscription** **Demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM**
Indication concernée par l'évaluation	– **Indication de l'AMM :** « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. » – **Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire** : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au **stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.** »
DCI (code ATC) **Présentations concernées**	Téprotumumab (L04AG13) **TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion** – 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)	Date initiale (procédure centralisée) : 19/06/2025 Spécificités : plan de gestion des risques européen (PGR)
Conditions et statuts	**Conditions de prescription et de délivrance** – Liste I – Médicament réservé à l'usage hospitalier. – Prescription réservée aux spécialistes en endocrinologie-diabétologie-nutrition, en médecine interne ou en ophtalmologie. – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. – **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 ». Depuis juillet 2022, un accès très précoce est en cours dans l'indication « ophtalmopathies basedowiennes ». **A noter qu'une décision de refus d'accès précoce pré-AMM a été publiée en février 2025,** dans l'indication suivante : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie besedowienne modérée à sévère ».[1]
Posologie dans l'indication évaluée	« La dose est calculée en fonction du poids corporel du patient. La dose recommandée est de 10 mg/kg de poids corporel pour la première administration, puis 20 mg/kg de poids corporel pour les 7 administrations suivantes effectuées toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse. Pour les 2 premières perfusions, la solution diluée est administrée par perfusion intraveineuse pendant une durée d'au moins 90 minutes. Si le médicament est bien toléré, les perfusions 3 à 8 peuvent être administrées en 60 minutes toutes les trois semaines (voir RCP). Une réponse clinique est attendue après l'administration de 8 doses de traitement. Ne pas administrer de

[1] 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).

	doses supplémentaires en l'absence de réponse avec ce schéma de traitement. » Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmaco-thérapeutique	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 l'Europe : TEPEZZA (téprotumumab) est en cours d'évaluation au Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie. Pour les Etats-Unis : TEPEZZA (téprotumumab) a une AMM aux Etats-Unis dans une indication différente de celle revendiquée pour l'AMM en Europe : *« TEPEZZA is indicated for the treatment of Thyroid Eye Disease regardless of Thyroid Eye Disease activity or duration ».*
Rappel des évaluations précédentes	Refus d'accès précoce pré-AMM par le collège de la HAS, en application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 20 février 2025[1].
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 19 novembre 2025. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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 1re cause d'exophtalmie chez l'adulte[2].

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-1R[3]. 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

[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.

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 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 Avtivity Score* (CAS)], validé par les recommandations de *l'European Group on Graves' Orbitopathy* (EUGOGO) 2021[5], 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 ≥ 3/7. Au cours du suivi, les 7 items sont complétés par 3 items pour l'évaluation de la progression[5].

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

[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.
[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.

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◦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 classifier 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 2[5].

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 patients[5].

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

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'OB[2].

L'OB a un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Les symptômes tels que l'exophtalmie pouvant entraîner une défiguration, 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.

[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.

Les complications plus sévères telles que la neuropathie optique (chez 4 à 8 % des patients[7]) 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 sévères[2].

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 2017[8].

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 femmes[5]. La majorité des cas sont des atteintes mineures et non progressives. Les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients[5] atteints d'une OB. L'OB se manifeste généralement entre 30 et 50 ans avec une sévérité plus importante après 50 ans[9].

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 sévérité[2].

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 intention[2].

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 aggravation[10], 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].

[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.

[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 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 2021[5], le traitement de l'OB active modérée à sévère de première intention repose sur la corticothérapie administrée par voie intraveineuse (methylprednisolone) à fortes doses, plus ou moins associée à du mycophénolate mofétil administré par voie orale. En pratique, le mycophénolate de mofétil n'est pratiquement pas utilisé (avis d'experts).

Dans les recommandations de *l'American Thyroid Association* (ATA) et de *l'European Thyroid Association* (ETA) de 2022[11], 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 progressive[11] (non active sur l'exophtalmie), en l'absence de contre-indications ;

D'autres traitements peuvent être utilisés hors AMM, en seconde intention, en l'absence de réponse aux corticothérapies (2e 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]. Dans la pratique française, le tocilizumab est actuellement préféré aux corticoïdes par voie IV dans les formes avec exophtalmie et/ou diplopie, toutefois, les données actuellement publiées sur ce médicament sont de faible niveau de preuve.

– 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 diplopie[2]. 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 l'indication de l'AMM

➔ **Traitements médicamenteux**

Dans les formes actives modérées à sévères d'OB avec exophtalmie et/ou diplopie, les corticoïdes (méthylprednisolone) à fortes doses administrée par voie IV ne représentent plus le traitement de référence. Dans ces formes, on a actuellement recours au tocilizumab utilisé hors AMM et dont les données publiées à ce jour sont de faible niveau de preuve.

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La radiothérapie orbitaire peut être utilisée pour la prise en charge des patients atteints d'une OB modérée à sévère uniquement pour les OB actives avec diplopie progressive.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical peut être considéré comme insuffisamment couvert dans le cas des OB actives modérées à sévères avec exophtalmie et/ou diplopie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de TEPEZZA (téprotumumab) dans le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie repose essentiellement sur 3 études cliniques :

- une étude multicentrique de phase II (TED01RV) 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) 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** ;
- L'étude d'extension ouverte de l'étude OPTIC (OPTIC-X).

Ces études ont été examinées précédemment par la Commission dans le cadre de la demande d'accès précoce pré-AMM dans le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère[1]. Pour ce présent dossier, le laboratoire a complété la présentation de ces études par des analyses post-hoc dans le sous-groupe des patients ayant une forme modérée à sévère de l'OB **au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie.**

Le laboratoire a également déposé les données d'une étude de phase III (OPTIC-J) chez des patients japonais atteints d'ophtalmopathie basedowienne au stade actif. Cette étude ne sera pas décrite dans cet avis compte tenu de la spécificité de la population incluse.

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 **active** 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 (1er 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 au critère composite défini par une diminution de l'exophtalmie ≥ 2 mm[12] et une réduction du CAS ≥ 2 points, sans détérioration de l'exophtalmie ou du CAS dans l'autre œil[13], à la semaine 24.

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

1- variation moyenne du score global du questionnaire Graves' Ophtalmopathy Quality of Life (GO-QOL)14 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 intention de traitement modifiée (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.

Rappel des résultats sur la population totale de l'étude

– Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

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 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 %) et la phase de suivi de 48 semaines supplémentaire (85 %).

Les causes principales d'arrêt de traitement ont été la survenue d'un événement indésirable (12 % dans le groupe téprotumumab vs 2 % dans le groupe placebo) ou un manque d'efficacité (0 % vs 4 %).

L'âge moyen des patients était de 52,9 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (74 %).

Le pourcentage de fumeurs était de 33 %, plus élevé dans le groupe placebo (26 % dans le groupe téprotumumab vs 41 % 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).

---

[12] 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.

[13] C'est-à-dire une augmentation CAS ≥ 2 points ou exophtalmie ≥ 2 mm

[14] ***Graves' Ophtalmopathy 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.

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 (%)			
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 (99 %) avait reçu un traitement antérieur. Les plus fréquemment utilisés étaient les hormones thyroïdiennes (55 %) et les dérivés imidazolés (40 %).

– Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le pourcentage moyen de répondeurs (CAS et exophtalmie)[15] : **69 % dans le groupe téprotumumab versus 20 % dans le groupe placebo (OR = 8,86 ; $IC_{95\%}$ = [3,29 ; 23,82] ; 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).

[15] 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.

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)	**10,86 (3,207)**	
[$IC_{95\%}$], p	**[4,483 ; 17,241], p = 0,001**	
Critère n°2 : variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion		
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)	**-2,31 (0,269)**	
[$IC_{95\%}$], p	**[-2,843 ; -1,772], p < 0,001**	
Critère n°3 : variation de la moyenne du score CAS, a 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)	**-1,59 (0,245)**	
[$IC_{95\%}$], p	**[-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 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)	**14,30 (3,841)**	
[$IC_{95\%}$], p	**[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 MC du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, points (écart-type)	12,92 (2,836)	6,60 (2,656)
Différence, points (écart-type)	**6,32 (3,810)**	
[$IC_{95\%}$], p	**[-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 répondeurs[16] a été de 45 % (n = 19/42) dans le groupe téprotumumab et de 22 % (n =10/45) dans le groupe placebo.

Analyse en sous-groupe (post-hoc)

Une analyse en sous-groupe a été réalisée dans le périmètre restreint de l'indication de l'AMM revendiqué pour le remboursement, soit chez les patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne m**odérée à sévère** au **stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie.**

Cette analyse n'était pas prévue au protocole et la randomisation n'a pas été stratifiée sur ce critère.

Par conséquent, les résultats dans ce sous-groupe sont donnés à titre indicatif.

– Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Parmi les patients inclus dans la population ITT de l'étude TED01RV, un peu plus de la moitié (56 %) avait une exophtalmie à l'inclusion ≥ 3 mm au-dessus de la limite supérieure de la normale **et** une diplopie. Presque la totalité des patients (91 %) avait une exophtalmie à l'inclusion ≥ 3 mm au-dessus de la limite supérieure de la normale **ou** une diplopie (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Effectifs des patients ayant une exophtalmie et/ou une diplopie à l'inclusion (ITT) – Etude TED01RV

	Groupe placebo (n = 45)	Groupe téprotumumab (n = 42)	Total (n = 87)
Patients avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale. n (%)	30 (66,7)	29 (69,0)	59 (67,8)
Patients avec une diplopie à l'inclusion (score ≥ 1). n (%)	31 (68,9)	38 (90,5)	69 (79,3)
Patients avec une exophtalmie à l'inclusion ≥ 3 mm au-dessus de la limite supérieure de la normale **et** une diplopie à l'inclusion. n (%)	22 (48,9)	27 (64,3)	49 (56,3)
Patients avec une exophtalmie à l'inclusion ≥ 3 mm au-dessus de la limite supérieure de la normale **ou** une diplopie à l'inclusion. n (%)	39 (86,7)	40 (95,2)	79 (90,8)

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, l'exophtalmie était de 23,5 mm en moyenne (min de 16,0 mm) et la diplopie était présente chez 97 % des patients (intermittente chez 44 %, inconstante chez 19 % et constante chez 24 % des patients).

[16] 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).

– Résultats exploratoires sur le critère de jugement principal

A titre indicatif, à la semaine 24, le pourcentage de répondeurs au critère composite incluant le CAS et l'exophtalmie a été de 73 % (29/40) dans le groupe téproptumumab et de 23 % (9/39) dans le groupe placebo.

– Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires

Les résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires sont présentés dans le Tableau 5. Ils sont cohérents avec ceux de l'analyse sur la population totale de l'étude.

Tableau 5 : Résultats des critères de jugement secondaires (en dehors de la qualité de vie) chez les patients avec exophtalmie et/ou diplopie (ITT) – Etude TED01RV

	Groupe placebo (n = 39)	Groupe téprotumumab (n = 40)
Variation de la moyenne des moindres carrés de l'exophtalmie dans l'œil étudié entre la semaine 24 et l'inclusion, mm (écart-type)	-0,21 (0,202)	-2,52 (0,207)
Variation de la moyenne des moindres carrés du score CAS de l'œil étudié à la semaine 24 par rapport à l'inclusion, point (écart-type)	-1,88 (0,180)	-3,43 (0,184)

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 supplémentaire de 48 semaines sans nouvelle administration.

Dates de recrutement (1er 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 pour l'exophtalmie, la réponse étant définie 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 pour la 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-QOL14 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 intention de traiter (ITT) : tous les patients randomisés. La population ITT était utilisée pour l'analyse des critères d'efficacité.

Rappel des résultats dans la population totale de l'étude

– Effectifs et caractéristiques des patients inclus

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 % dans chaque groupe) et le retrait du consentement (2 % 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 % dans le groupe téprotumumab vs 9,5 % dans le groupe placebo).

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

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 % dans le groupe téprotumumab et 62 % 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 (54 % dans le groupe téprotumumab et 62 % dans le groupe placebo) et les hormones thyroïdiennes pour la prise en charge de l'hypothyroïdie (respectivement 6 % et 33 %).

– Résultats sur le critère de jugement principal

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le pourcentage de patients répondeurs pour l'exophtalmie (diminution ≥ 2 mm)[17] : 83 % dans le groupe téprotumumab versus 9,5 % dans le groupe placebo, soit une différence moyenne de 73 % 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 au critère composite incluant l'exophtalmie et le score CAS (voir Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés (ITT) - étude OPTIC

Critère de jugement	Téprotumumab (n = 41)	Placebo (n = 42)
Critère n°1 : pourcentage de patients répondeurs au critère composite incluant l'exophtalmie et le score CAS, à la semaine 24		
n (%) répondeurs	32 (78,0)	3 (7,1)
Différence, % (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	70,82 (7,62) [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) [$IC_{95\%}$], p	36,03 (9,51) [17,39 ; 54,67], p < 0,001	
Critère n°3 : variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion		
Exophtalmie moyenne à l'inclusion, mm	22,62	23,20
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC), mm (écart-type)	-2,82 (0,191)	-0,54 (0,192)
Différence, mm (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	-2,28 (0,244) [-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) [$IC_{95\%}$], p	39,29 (12,11) [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 MC du score GO-QOL, points (écart-type)	13,79 (2,074)	4,43 (2,102)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	9,36 (2,651) [4,08 ; 14,64], p < 0,001	

[17] 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).

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

Les patients répondeurs au critère de jugement principal et ayant terminé la phase en double aveugle, ont été suivis pendant 48 semaines supplémentaires, sans nouvelle administration du traitement de l'étude.

Ainsi, parmi les 79 patients ayant terminé la phase en double aveugle (39 patients dans le groupe téprotumumab et 40 patients dans le groupe placebo), 34 patients du groupe téprotumumab et 4 patients du groupe placebo considérés comme répondeurs sont entrés dans la phase de suivi. 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 réponse[18] à la semaine 72 chez 19/34 (56 %) patients déjà répondeurs au téprotumumab à la semaine 24 (2/4 patients dans le groupe placebo).

Analyse en sous-groupe (post-hoc)

Une analyse en sous-groupe a été réalisée dans le périmètre restreint de l'AMM revendiqué pour le remboursement, soit **chez les patients adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie**. Cette analyse n'était pas prévue au protocole et la randomisation n'a pas été stratifiée sur ce critère. Par conséquent, les résultats dans ce sous-groupe sont donnés à titre indicatif dans le Tableau 7.

– Effectifs et principales caractéristiques de patients inclus

Parmi les 83 patients de la population ITT, une grande majorité (84 %), avaient une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale **et/ou** une diplopie à l'inclusion (Tableau 7).

Tableau 7 : Proportion de patients représentée dans les sous-groupes (ITT) – Etude OPTIC

	Groupe placebo (n = 42)	Groupe téprotumumab (n = 41)	Total (n = 83)
Patients avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale, n (%)	22 (52,4)	21 (51,2)	43 (51,8)
Patients avec une diplopie à l'inclusion (score ≥ 1), n (%)	28 (66,7)	28 (68,3)	56 (67,5)
Patients présentant une exophtalmie à l'inclusion ≥ 3 mm au-dessus de la limite supérieure de la normale **et/ou** une diplopie à l'inclusion, n (%)	37 (88,1)	33 (80,5)	70 (84,3)

Le score d'activité clinique (CAS) moyen était de 5,3 (± 0,9), l'exophtalmie était de 23,35 mm en moyenne (min de 17,0 mm), traduisant une activité et une sévérité importante de la maladie, et la diplopie était présente chez 80 % des patients (intermittente chez 23 %, inconstante chez 34 % et constante chez 23 % des patients).

[18] 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.

– Résultats exploratoires sur le critère de jugement principal

Dans le sous-groupe des patients adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie, le pourcentage de patients répondeurs pour l'exophtalmie (diminution ≥ 2 mm) à la semaine 24 a été de 82 % dans le groupe téprotumumab (27/33) et de 11 % (4/37) dans le groupe placebo.

– Résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires

Les résultats exploratoires sur les critères de jugement secondaires dans le sous-groupe des patients adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie sont présentés dans le Tableau 8. Ils sont cohérents avec ceux observés dans la population totale de l'étude.

Tableau 8 : Résultats des critères de jugement secondaires chez les patients avec exophtalmie et/ou diplopie (ITT) – Etude OPTIC

	Groupe placebo (n = 37)	Groupe téprotumumab (n = 33)
Pourcentage de patients répondeurs (critère composite incluant l'exophtalmie et le score CAS) à la semaine 24, n (%)	3 (8,1)	27 (81,8)
Pourcentage de patients ayant un score CAS 0 ou 1 à la semaine 24, n (%) (n/m)	7 (18,9)	20 (60,6)
Variation de la moyenne des moindres carrés de l'exophtalmie dans l'œil étudié à la semaine 24 et l'inclusion, mm (écart-type)	-0,65 (0,21)	-3,02 (0,23)
Pourcentage de patients répondeurs pour la diplopie*, n (%)	8 (28,6)	19 (67,9)

* Les résultats pour la diplopie sont identiques à ceux observés sur la population totale de l'étude OPTIC, car ce critère était évalué uniquement chez les patients avec une diplopie également dans l'analyse principale de l'étude OPTIC.

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

Objectif et schéma de l'étude

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 étaient :

- 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 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 moyen 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 et la qualité de vie étaient exploratoires.

Effectifs et principales caractéristiques des patients inclus

Au total, 51 patients ont été inclus dans l'étude OPTIC-X (14 patients[19] ayant reçu le téprotumumab pendant l'étude OPTIC et 37 patients[20] ayant reçu placebo). La majorité des patients a terminé l'étude OPTIC-X (94 %).

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 %).

Résultats exploratoires

A titre indicatif, le pourcentage de patients répondeurs pour l'exophtalmie (diminution ≥ 2 mm) à la semaine 24 de l'étude OPTIC-X a été de : 54 % (7/13) chez les patients ayant reçu le téprotumumab dans l'étude OPTIC et de 89 % (33/37) chez les patients ayant reçu le placebo dans cette étude.

3.2.4 Qualité de vie

3.2.4.1 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' Ophtalmopathy Quality of Life* (GO-QOL) (voir Tableau 9). Une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre le téprotumumab et le placebo sur :

- la variation de la moyenne des moindres carrés du score global GO-QOL[14], à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne entre les groupes de 10,86 points (écart-type = 3,207), $IC_{95\%}$ = [4,483 ; 17,241], p < 0,001.

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

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

- la variation de la moyenne des moindres carrés du score du sous-domaine « fonction visuelle » du GO-QOL[21], à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne entre les groupes 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.

Tableau 9 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés relatifs à la qualité de vie (ITT) - étude TED01RV

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 (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	17,28 (2,410)	6,42 (2,242)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], 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 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**	
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 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 (NS)**	

3.2.4.2 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 téprotumumab et le placebo, 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) en faveur du téprotumumab (voir Tableau 10).

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

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

Tableau 10 : 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 du score GO-QOL, points (écart-type)	13,79 (2,074)	4,43 (2,102)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**9,36 (2,651) [4,08 ; 14,64], p < 0,001**	

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

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues des études cliniques

3.3.1.1 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).

Le profil de tolérance du téproptumumab dans le sous-groupe des patients adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie (90,8 % de l'effectif) a été similaire à celui observé dans la population totale de l'étude.

3.3.1.2 Etude OPTIC

Des EI ont été rapportés chez 85 % des patients du groupe téprotumumab et 69 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : troubles gastro-intestinaux (respectivement 44 % et 21 %), fatigue (respectivement 12 % et 2 %), spasmes musculaires (respectivement 32 % et 9,5 %), vertiges (respectivement 7 % et 0 %), dysgueusie (respectivement 10 % et 0 %) et alopécie (respectivement 19,5 % et 12 %).

Des EI graves ont été rapporté chez 5 % des patients du groupe téprotumumab et 2 % 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 perfusion[22] ont été rapportés chez 15 % des patients du groupe téprotumumab et 9,5 % des patients du groupe placebo. Une hyperglycémie a été rapportée chez 5 % des patients du groupe téprotumumab et aucune dans le groupe placebo.

Des troubles auditifs ont été rapportés chez 5 patients (12 %) 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.

Le profil de tolérance du téproptumumab dans le sous-groupe des patients adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec une exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale et/ou une diplopie (84,3 % de l'effectif) a été similaire à celui observé dans la population totale de l'étude.

3.3.1.3 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 % des patients. Les plus fréquents ont été : troubles auditifs (23,5 %), spasmes musculaires (43 %), troubles gastro-intestinaux (22 %) et troubles cutanés, notamment une alopécie (12 %).

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 6 %.

Aucun décès n'a été rapporté.

3.3.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

TEPEZZA (téprotumumab) fait l'objet d'un plan de gestion des risques européen (version 1.0 du 24 avril 2025) dont les risques importants et potentiels, ainsi que les informations manquantes sont listés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Résumé des risques importants de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques de TEPEZZA (téprotumumab) (version 1.0 du 24 avril 2025)

Risques importants identifiés	– Hyperglycémie – Exacerbation de la maladie inflammatoire de l'intestin – Réactions liées à la perfusion – Déficience auditive
Risques importants potentiels	– Apparition récente de maladie inflammatoire de l'intestin

[22] survenant dans les deux heures suivant l'administration du traitement.

	– Toxicité embryofœtale
Informations manquantes	– Tolérance chez les patients retraités (traités de nouveau)

3.3.3 Données issues du RCP

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquents sont les contractures musculaires (27,6 %), la diarrhée (14,5 %), l'alopécie (13 %), l'hyperglycémie (13 %), la fatigue (12,5 %), les nausées (10,5 %) et les céphalées (10,5 %).

Les effets indésirables graves les plus importants qui ont été rapportés sont l'acidocétose diabétique (0,7 %), la surdité de transmission (< 1 %), la surdité (1 %), la surdité unilatérale (< 1 %), la diarrhée < 1 %), la réaction liée à la perfusion (< 1 %), le diabète (3 %) et la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (< 1 %) (voir rubrique 4.4 du RCP).

3.4 Synthèse des données d'utilisation en France

3.4.1 Données collectées dans le cadre de l'accès compassionnel

Les autorisations d'accès compassionnel (AAC) et d'accès très précoce octroyées à TEPEZZA (téprotumumab) ont fait l'objet d'une collecte de données conformément au protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) validé par l'ANSM.

Le rapport de synthèse présentant les données disponibles sur la période allant du 15 juin 2021 au 18 février 2025 a été fourni par le laboratoire.

3.4.1.1 Principales caractéristiques

Au total, 91 patients ont bénéficié du téprotumumab dans le cadre de l'accès compassionnel et de l'accès très précoce du 15 juin 2021 au 18 février 2025. Le traitement était toujours en cours pour 24,1 % de ces patients au moment de l'analyse. L'âge moyen des patients était de 56 ans. Les femmes représentaient au moins 45 % de la cohorte, en sachant que la donnée du sexe était manquante pour 31 % des patients. Au moment de l'analyse, 38 patients (42 %) avaient une forme active de la maladie, 2 (2 %) une forme chronique, et l'information était non renseignée pour 51 (56 %) patients.

Le médicament a été prescrit par 29 professionnels de santé répartis sur 25 centres en France, dont 72 % étaient des endocrinologues et 28 % des spécialistes en médecine interne.

En moyenne, les patients ont reçu 22 flacons de téprotumumab, ce qui est cohérent avec la posologie indiquée dans le RCP pour un poids moyen de 70 kg chez un adulte en France.

En raison du nombre limité de données disponibles à la date du présent rapport (données sur 5 patients uniquement, du fait de la mise en place récente de la plateforme de collecte de données), les données d'efficacité du traitement n'ont pas été fournies.

3.4.1.2 Données de pharmacovigilance

Entre le 15 juin 2021 et le 18 février 2025, 79 EI ont été recensés (19 graves et 60 non graves).

Les EI les plus fréquemment rapportés ont été :

- Spasmes musculaires (10 cas non graves) ;
- Hyperglycémie (8 cas non graves) ;
- Douleurs abdominales (8 cas non graves).

Parmi les EI classés comme graves, ont été rapportés : 2 cas de coma (1 jugé comme non lié et 1 dont la cause n'a pas été clairement identifiée) et 1 cas de chaque EI suivant : thrombocytopénie, micropénis, surdité neurosensorielle, trouble de la trompe d'Eustache, trompe d'Eustache patuleuse, acouphènes, ophtalmopathie endocrinienne pyrexie, asthénie, herpès buccal, anomalie de l'audiogramme, arthralgie, arthropathie psoriasique, cancer du sein, altération de l'état de conscience, lésion rénale aiguë, dysfonction érectile.

Aucun décès n'a été signalé durant cette période.

3.4.2 Données de l'étude SIGHT

L'étude SIGHT est une étude de cohorte rétrospective portant sur des patients hospitalisés pour une ophtalmopathie basedowienne entre le 1er janvier 2019 et le 31 décembre 2023, réalisée à partir des données hospitalières françaises issues du PMSI. Cette étude visait à quantifier le nombre de patients traités pour une ophtalmopathie basedowienne et à décrire leurs caractéristiques ainsi que leur prise en charge hospitalière.

Sur les 59 patients traités par téprotumumab entre 2019 et 2023, près de 95 % des patients avaient un code diagnostic d'exophtalmie et/ou de diplopie, 93 % avaient un code diagnostic d'exophtalmie et 13 % un code diagnostic de diplopie. Le pourcentage de patients ayant une diplopie est probablement sous-estimé, car l'exhaustivité des symptômes ophtalmologiques n'est généralement pas codée dans le PMSI dès lors qu'un code ophtalmologique est déjà renseigné.

Parmi les 27 patients pour lesquels on dispose d'un recul d'au moins un an, les patients recevaient en médiane trois flacons de téprotumumab par administration, ce qui est cohérent avec la posologie indiquée dans le RCP pour un poids moyen de 70 kg chez un adulte en France, et les administrations étaient réalisées toutes les trois semaines en médiane, conformément au RCP.

3.5 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, les 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.

Une hyperglycémie peut survenir chez les patients traités par téprotumumab. Les événements associés à l'hyperglycémie incluent une augmentation du glucose sanguin, le diabète, l'intolérance au glucose et une augmentation de l'hémoglobine glycosylée. L'hyperglycémie et les événements associés doivent être pris en charge à l'aide de médicaments destinés au contrôle glycémique, si nécessaire. Les patients doivent être évalués pour détecter une hyperglycémie et des symptômes associés avant chaque perfusion, et faire l'objet d'une surveillance pendant toute la durée du traitement par téprotumumab. Les patients ayant une hyperglycémie ou un diabète préexistant doivent avoir un contrôle de la glycémie approprié avant et pendant le traitement par téprotumumab (voir rubrique 4.8 du RCP). Une 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 par audiométrie avant le début du traitement (première perfusion), pendant le traitement (vers la troisième ou quatrième

perfusion) et après la fin du traitement par téprotumumab. Si un patient montre des modifications subjectives de l'audition au cours du traitement, il est recommandé d'effectuer des évaluations audiométriques supplémentaires en fonction des besoins. Il est conseillé de surveiller l'audition de tous les patients pendant 6 mois après la fin du traitement. Un suivi prolongé peut être nécessaire pour les patients qui développent des modifications de l'audition, à la discrétion du médecin traitant.

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.

3.6 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).	Septembre 2026
HZNP-TEP-304	Evaluer l'efficacité et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo dans l'OB chronique chez des patients japonais.	Février 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.	juillet 2026

4. Discussion

L'indication initialement sollicitée dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM (OB de l'adulte modérée à sévère) positionnait l'utilisation du téprotumumab en 1re intention notamment dans les formes actives. Toutefois, seules des données versus placebo avaient été fournies alors que la méthylprednisolone IV (± mycophénolate mofétil) est le traitement de référence (bien qu'utilisé hors AMM) actuellement recommandé en 1re intention dans les formes actives.

Dans sa nouvelle demande, le laboratoire sollicite une autorisation d'accès précoce post-AMM pour TEPEZZA (téprotumumab) dans le traitement des adultes atteints d'OB modérée à sévère dans un périmètre restreint par rapport à celui de l'AMM, limité **au stade actif de l'OB avec exophtalmie et/ou diplopie**.

La demande du laboratoire repose principalement sur les données des études cliniques phase II TED01RV et phase III OPTIC réalisées chez des patients adultes ayant une OB modérée à sévère, précédemment examinées par la Commission de la transparence, et des analyses post-hoc effectuées dans le sous-groupe de patients ayant une forme active de la maladie avec exophtalmie et/ou une diplopie.

Pour rappel, TED01RV est une phase II versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, 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).

OPTIC est une étude de phase III versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique, d'une durée de 24 semaines, réalisées chez 83 adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif. Les patients non répondeurs à l'issue de l'étude OPTIC ou initialement répondeurs puis en rechute pouvaient être inclus dans une étude d'extension (OPTIC-X). La durée de l'étude d'extension était de 24 semaines de traitement pour les patients en rechute et de 48 semaines pour les patients non-répondeurs dont 24 semaines de traitement et 24 semaines de suivi.

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).

Les patients inclus dans les études TED01RV 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 : 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. 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 TED01RV 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' Ophtalmopathy 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)[23] à la semaine 24 :**
  - TED01RV (CJP[24]) : 69 % versus 20 % (p < 0,001)
  - OPTIC : 78 % versus 7 % (p < 0,001)
- **pourcentage de patients répondeurs (exophtalmie)[25] à la semaine 24 :**
  - OPTIC (CJP) : 83 % versus 9,5 % (p < 0,001)
- **variation de la moyenne des moindres carrés de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion :**
  - TED01RV : -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 % (p < 001)
- **pourcentage de répondeurs (diplopie) à la semaine 24 :**
  - OPTIC : 68 % (19/28) versus 29 % (8/28) (p = 0,001)

[23] 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)

[24] CJP : critère de jugement principal.

[25] 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).

- **variation de la moyenne des moindres carrés du score global GO-QOL (score de 0 à 100) à la semaine 24 :**
  - TED01RV : +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 TED01RV 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 répondeurs[23] 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 %).

Pour les études TED01RV et OPTIC, le laboratoire a réalisé des analyses non prévues au protocole dans le sous-groupe de patients correspondant à l'indication sollicitée pour la demande d'accès précoce post-AMM soit dans le sous-groupe des patients ayant une OB au stade actif de la maladie avec exophtalmie et/ou diplopie. Ces patients représentaient une très grande majorité de l'effectif de ces études, 91 % dans l'étude TED01RVb et 84 % dans l'étude OPTIC. Pour l'ensemble des critères de jugement évalués, les résultats de ces analyses exploratoires ont été cohérents avec ceux observés dans la population totale de l'étude.

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 (32 % et 9,5 % dans le groupe placebo), des troubles auditifs (12 % et 0 % dans le groupe placebo ; surdité, hypoacousie, acouphène), une alopécie (19,5 % et 12 % dans le groupe placebo) et une hyperglycémie (5 % et 0 % dans le groupe placebo). Des troubles gastrointestinaux (diarrhée, nausée) ont été observés de façon fréquente dans les deux groupes (44 % vs 21 %).

Le profil de tolérance du téprotumumab à long terme (72 semaines) a été similaire à celui de l'analyse principale (24 semaines). Des événements 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 %), troubles gastro-intestinaux (22 %) et troubles cutanés, notamment une alopécie (12 %) et hyperglycémie (5,9 %)].

La supériorité du téprotumumab a été démontrée par rapport au placebo chez les adultes atteints d'OB active modérée à sévère sur l'activité de la maladie (score CAS), l'exophtalmie, la diplopie et la qualité de vie, toutefois, l'analyse des résultats doit prendre en compte les éléments suivants :

- On ne dispose pas de précision du stade de gravité de l'OB dans les critères d'inclusion de l'étude TED01RV 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)[26] et recommandations de l'ATA/ETA (2022)[11]]. Toutefois, l'analyse des caractéristiques des patients inclus montrent que la quasi-totalité des patients des deux études (91 % et 84 %) avaient une exophtalmie et/ou une diplopie témoignant de la sévérité de l'atteinte des patients inclus.

- Il convient de noter 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.
- 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 supériorité du téprotumumab a été démontrée sur le score total d'une échelle de qualité de vie spécifique de la maladie (*Graves' Ophtalmopathy Quality of Life*), toutefois, dans l'étude de phase II TED01RV la supériorité a été démontrée sur le sous-domaine « fonction visuelle » mais pas sur le sous-domaine « apparence » (les données des sous-domaines ne sont pas disponibles dans l'étude OPTIC).
- 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.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, malgré les limites concernant de transposabilité des résultats, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et la qualité de vie.

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 500 mg (téprotumumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans l'indication concernée.

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

[26] 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.

5.1 Maladie grave, rare ou invalidante

La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare et invalidante dans la mesure où :

La maladie est grave, rare et invalidante dès lors que :

- dans sa phase active (inflammatoire), modérée à sévère en présence d'une exophtalmie liée au remodelage (épaississement) des structures externes de l'œil, elle provoque des douleurs intra-orbitaires, des troubles oculomoteurs (diplopie), une rétraction palpébrale, et expose le patient à des risques de complications cornéennes (ulcère, abcès, kératites d'exposition, syndrome sec, perforations cornéennes …) et de compression du nerf optique qui peuvent engendrer une perte de vision voire engager le pronostic visuel des patients ;
- la qualité de vie, les relations sociales, professionnelles et affectives sont fortement altérées par les symptômes douloureux, les troubles oculaires incapacitants et la défiguration liée à l'exophtalmie ;
- l'ophtalmopathie basedowienne affecte 10/10 000 personnes en Europe parmi lesquels 5 à 6 % ont une forme modérée à sévère.

5.2 Absence de traitement approprié

Il n'existe pas de traitement approprié dans l'indication considérée dans la mesure où les corticoïdes par voie intraveineuse ont une efficacité limitée sur les symptômes d'exophtalmie et de diplopie et ne sont plus considérés comme le traitement de référence dans ces formes. Par ailleurs, les données publiées sur le tocilizumab, utilisés en pratique courante pour ces patients, ne permettent pas de le considérer comme un traitement approprié au regard des données disponibles et présentées pour le téprotumumab. dans la mesure où les corticoïdes par voie intraveineuse ont une efficacité limitée sur les symptômes d'exophtalmie et de diplopie et ne sont plus considérés comme le traitement de référence dans ces formes et où les données publiées sur le tocilizumab ne permettent pas de le considérer comme un traitement approprié au regard des données disponibles et présentées pour le téprotumumab.

5.3 Impossibilité de différer la mise en œuvre du traitement

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée puisqu'il s'agit d'une maladie grave pour laquelle il n'existe plus de traitement approprié.

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

Ce médicament est présumé innovant dans l'indication considérée, est susceptible/n'est pas susceptible d'être innovant car :

- c'est une nouvelle modalité de prise en charge bloquant les récepteurs IGF-1R, ayant démontré sa supériorité versus placebo chez des patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère, dans deux études cliniques, dont une étude de phase II et une étude de phase III (OPTIC), randomisées en double-aveugle, multicentriques, d'une durée de 24 semaines, sur des critères cliniquement pertinents tels que l'inflammation, l'exophtalmie et la diplopie, avec une quantité d'effet cliniquement pertinente notamment : 78 % vs 7,1 % ($p < 0,001$) de répondeurs pour le critère composite exophtalmie (réduction ≥ 2 mm) et inflammation (réduction ≥ 2

points sur le CAS) et différence moyenne de -2,28 mm (p < 0,001) sur la variation moyenne de l'exophtalmie (seuil de pertinence clinique : 2 mm) dans l'étude OPTIC ;

- la supériorité du téprotumumab a également été démontrée dans ces deux études sur le score total de qualité de vie GO-QOL (spécifique de la maladie) avec une quantité d'effet cliniquement pertinente : amélioration de 13,79 points vs 4,43 points soit une différence moyenne de 9,36 points (p < 0,001) (seuil de pertinence clinique : 6 points).
- les résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients avec ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère active associée à une exophtalmie et/ou une diplopie, représentant 90 % de l'effectif de l'étude de phase II et 84 % de celui de l'étude OPTIC, sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale ;
- le médicament dispose d'un plan de développement clinique adapté dans la mesure où les formes d'optalmopathies basedowiennes modérées à sévères actives associées à une exophtalmie et/ou une diplopie, ciblées par la demande, représentent la quasi-totalité des patients des deux études (91 % dans l'étude de phase II et 84 % dans l'étude de phase III) et où la corticothérapie intraveineuse n'étant pas un traitement approprié dans ces formes, la comparaison au placebo est acceptable ;
- il est susceptible de combler un besoin insuffisamment couvert, notamment dans les formes les plus sévères.

5.5 Recommandations

La Commission donne un avis favorable à l'autorisation d'accès précoce de TEPEZZA 500 mg (téprotumumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, dans le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

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.

➔ **La Commission recommande une durée d'autorisation de l'accès précoce d'un an.**

Le cas échéant, pour un renouvellement ultérieur, le rapport de synthèse déposé doit être le plus récent possible en tenant compte du dépôt du dossier 3 mois avant la fin de l'autorisation et du gel de base accepté de 2 mois avant l'envoi du dossier. La nouvelle période couverte doit débuter à la suite de celle du rapport de synthèse précédent.

© Haute Autorité de santé – novembre 2025