



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Inscription - TEPEZZA 500 mg (CT-21515)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à l'audition de TEPEZZA.

(Le Dr Isabelle Gaillard, Mégane Caillon, le Dr Miriam Ladsous et le Dr Nathalie Varoqueaux rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames d'AMGEN. Nous nous réunissons avec un peu d'avance, et c'est tant mieux, pour l'audition concernant TEPEZZA. Le dossier va être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises avec le *timer* sur l'écran pour votre présentation, et nous aurons 10 minutes d'échange.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez en audition le laboratoire AMGEN dans le cadre d'une demande d'agrément aux collectivités de la spécialité TEPEZZA 500 milligrammes, le teprotumumab en solution à diluer pour perfusion. Je vous rappelle l'indication de l'AMM de ce médicament : c'est le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. Pour rappel, une demande d'accès précoce pré-AMM avait été refusée dans cette indication en février 2025.

Dans le cadre de la demande actuelle, l'indication sollicitée est restreinte par rapport à celle de l'AMM aux patients au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. Dans cette même indication, la commission de la transparence, puis le collège, ont accordé un accès précoce post-AMM en novembre 2025. Pour cette demande, le laboratoire avait revendiqué initialement un SMR important, un ISP, une ASMR III dans la prise en charge.

Dans son avis du 10 décembre 2025, la commission a voté un SMR important dans l'indication sollicitée, c'est-à-dire les patients au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie, et un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM. Elle a considéré que TEPEZZA était un traitement de première intention chez les patients au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. Elle n'a pas reconnu d'ISP pour cette spécialité.

Concernant l'amélioration du service médical rendu, la commission a voté une ASMR IV dans la prise en charge de l'ophtalmopathie basedowienne de l'adulte modérée et sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie, sur la base des arguments suivants. Le teprotumumab a été supérieur au placebo dans deux études cliniques, une étude de phase II et l'étude de phase III OPTIC : sur des critères cliniquement pertinents avec une quantité d'effets pertinente chez des adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne active modérée à sévère. Notamment dans l'étude OPTIC, sur le critère composite qui était le critère de jugement principal et qui évaluait à la fois l'exophtalmie et l'activité avec le score CAS, le pourcentage de répondeurs était de 78 % versus 7,1 % à la semaine 24 ; sur le critère d'exophtalmie seul évalué à la semaine 24, avec une différence de -2,28 mm en faveur du teprotumumab ; sur la qualité de vie, une amélioration de 13,8 points pour le teprotumumab versus 4,4 points pour le groupe placebo, soit une différence de 9,36 points, sachant que le seuil de pertinence clinique est, pour ce score, supérieur ou égal à 6 points. Par ailleurs, les résultats exploratoires

dans le sous-groupe des patients avec exophtalmie et/ou diplopie, qui représentaient une grande majorité des patients des deux études, étaient cohérents avec ceux de l'effectif total.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M^{me} CAILLON.- Bonjour, Monsieur le Président et Vice-présidents, mesdames et messieurs les membres de la Commission et les chefs de projet. Merci beaucoup de nous recevoir dans le cadre de cette audition. Je vais très rapidement nous présenter : je suis Directrice accès au marché chez AMGEN France, et je suis accompagnée par deux de mes collègues, Docteur Nathalie Varoqueaux, Directrice médicale, et Docteur Isabelle Gaillard, Directrice médicale maladies rares. Nous sommes également accompagnées d'une experte clinicienne Docteur Miriam Ladsous, que je laisserai se présenter un peu plus tard dans la présentation.

Le sujet a été rappelé précédemment par la cheffe de projet, que je remercie. Nous sommes ici dans le cadre de la demande d'inscription de TEPEZZA dans l'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère, mais comme cela a été rappelé, l'objet de l'audition concerne uniquement la sous-population de patients au stade actif de la maladie avec exophtalmie et/ou diplopie. C'est d'ailleurs dans cette indication qu'avec le collège, vous avez attribué en novembre dernier un accès précoce post-AMM qui a démarré il y a quelques jours. Nous sommes ici aujourd'hui, car nous sollicitons une reconnaissance du progrès thérapeutique apporté par TEPEZZA dans cette indication précise en demandant une revalorisation du niveau d'ASMR avec un passage d'une ASMR IV à une ASMR III.

Pour cela, nous vous proposons de revenir rapidement sur l'évaluation menée par la Commission et nous la mettrons en perspective par rapport à la doctrine. Nous reviendrons également sur deux sujets clés qui, pour nous, soutiennent la revalorisation du niveau de l'ASMR.

Très rapidement, sur les sujets qui ont été déjà rappelés par la cheffe de projet et évalués par la Commission et qui soutiennent déjà, selon nous, une ASMR III, il y a notamment le fait que vous avez reconnu que l'ophtalmopathie basedowienne était une maladie grave, rare et invalidante, notamment via l'octroi de l'accès précoce post-AMM. En effet, il s'agit d'une maladie grave, car elle peut engendrer une perte de vision dans les cas les plus sévères, voire engager le pronostic visuel, notamment en cas de compression du nerf optique.

Vous avez également reconnu que le besoin médical était non couvert chez ces patients, étant donné qu'à ce jour, il n'existe aucune alternative thérapeutique qui agisse à la fois sur l'exophtalmie et/ou la diplopie au stade actif de la maladie.

Sur nos résultats cliniques, cela a été rappelé, vous avez reconnu que le teprotumumab a démontré sa supériorité par rapport au placebo sur des critères cliniquement pertinents, avec une quantité d'effets statistiquement significatifs et cliniquement pertinents, et des quantités d'effets assez importantes de plus de 70 % en faveur du teprotumumab, notamment sur le critère composite.

Ces résultats ont été démontrés dans deux études robustes, une étude de phase II et une étude de phase III, avec une procédure hiérarchisée. Vous avez déjà souligné que le développement clinique était adapté et que la comparaison au placebo était acceptable du

fait que le besoin médical était non couvert dans cette indication. Ces éléments soutiennent déjà plutôt une valorisation du produit vers une ASMR de niveau III.

Néanmoins, il faut aussi d'autres critères pour justifier d'une ASMR de niveau III. Il y a également le sujet de la qualité de vie à considérer, qui est un critère très important pour la reconnaissance d'une ASMR de niveau III. Dans notre cadre, la qualité de vie a été évaluée à l'aide d'un questionnaire spécifique de la maladie, bien que nous soyons dans une maladie rare. Ce questionnaire a été validé par les différentes recommandations européennes. La qualité de vie a été évaluée dans la séquence hiérarchique, que ce soit dans notre étude de phase II, mais aussi dans notre étude de phase III, avec le critère de la qualité de vie sur le score total qui était dans la hiérarchie de notre étude de phase III pivot. Les résultats ont été significatifs sur ce score total de la qualité de vie dans les deux études cliniques, avec une différence de plus de 9 points, un seuil bien au-delà de la pertinence clinique de 5 points qui a été rappelé précédemment. Ce gain substantiel en qualité de vie, notamment sur ce score total critère hiérarchisé dans notre étude de phase III, soutient, selon nous, la reconnaissance d'une ASMR de niveau III.

Un autre critère important à prendre en compte dans le niveau d'ASMR est bien sûr la tolérance. Dans les considérants de l'ASMR IV, vous aviez noté qu'il y avait plus d'événements indésirables dans le bras teprotumumab que dans le bras placebo, ce qui est exact. Néanmoins, étant donné que nous sommes dans une étude en double aveugle, il nous semble pertinent de nous intéresser aux événements indésirables liés au traitement, étant donné que le double aveugle neutralise le biais d'attribution. Il nous semble également important de regarder les événements indésirables de grade 3 et plus, étant donné que c'est sur ces événements que va nécessiter une hospitalisation ou une prise en charge plus importante.

Si nous regardons les événements indésirables de grade 3 et plus liés au traitement dans notre étude de phase III, aucun événement de ce type n'a été retrouvé dans chacun des groupes, ce qui montre un profil de tolérance favorable pour le teprotumumab. Ce profil de tolérance a été aussi confirmé à plus long terme, à 72 semaines, soit quasiment près d'un an après la dernière dose du teprotumumab, qui confirme ce profil de tolérance favorable.

Le teprotumumab est aussi disponible en France depuis juin 2021, à travers différents accès dérogatoires, accès compassionnel, puis accès très précoce. Aucun nouveau signal n'a été rapporté durant ces quatre années.

Ensuite, il y a deux événements indésirables d'intérêt sur ce produit : l'hyperglycémie et les troubles auditifs, qui sont des événements attendus du fait du mécanisme d'action de la molécule. Ils sont désormais anticipables, car nous savons qu'ils interviennent chez des patients qui sont déjà suivis pour ces événements. Ils sont facilement suivis désormais et a priori réversibles avec les données dont nous disposons.

Nous avons mis en place des mesures additionnelles de réduction du risque dans le cadre d'un plan de gestion de risque européen, ce qui permet de suivre ces événements indésirables avec intérêt et également d'aider les professionnels de santé dans leur prise en charge.

Sur la tolérance, la voix des patients est également importante. L'association Vivre sans thyroïde avait contribué à cette évaluation et avait notamment relevé que la tolérance était

satisfaisante pour ce produit. Au vu de tous ces éléments sur la tolérance, il nous semble qu'elle ne justifie pas une dégradation du niveau d'ASMR.

Mais pour revenir sur ces deux sujets clés pour la revendication d'une ASMR de niveau III, je laisse désormais la parole à notre experte, Docteur Miriam Ladsous, pour revenir sur la qualité de vie et la tolérance.

M^{me} LADSOUS. - Merci, Mégane. Bonjour, Mesdames et Messieurs. Je suis praticien hospitalier en endocrinologie au CHU de Lille et je soigne des patients pour une orbitopathie basedowienne depuis maintenant plus de 20 ans. Je suis aussi un des membres fondateurs de la RCP nationale qui se réunit une fois par mois pour discuter des dossiers complexes et j'ai mis en place à Lille une consultation pluridisciplinaire d'orbitopathie qui nous permet d'évaluer les patients de façon conjointe avec les ophtalmologues, les chirurgiens, les radiothérapeutes et de décider ensemble des options thérapeutiques en présence du patient.

Dans ce contexte, nous avons eu l'opportunité de traiter 22 patients par TEPEZZA, soit dans le cadre de l'accès compassionnel, soit dans le cadre d'essais cliniques. Voici mes liens d'intérêt. Notamment, j'ai pu participer à un essai clinique HORIZON sur le TEPEZZA et à un essai clinique ARGENX sur l'orbitopathie avec une autre molécule.

Je ne vais pas revenir sur l'efficacité en termes de paramètres ophtalmologiques qui a été clairement démontrée par les études, mais je voulais partager avec vous mon vécu de clinicienne auprès des patients. Clairement, les patients qui souffrent de cette maladie ont une qualité de vie très altérée avec un impact lourd, familial, social, professionnel. Souvent, ils sont en arrêt de travail. Beaucoup ne peuvent pas reprendre leur activité professionnelle même après traitement de leur maladie et ils s'isolent complètement socialement. Ce qui est nouveau avec le TEPEZZA, c'est que dès la première perfusion, les patients ressentent une amélioration sur leur état, sur leur qualité de vie et nous le signalent spontanément. C'est-à-dire, quand ils viennent pour la deuxième perfusion, ils nous disent spontanément : « Docteur, je vais mieux, je n'ai plus mal ». L'effet sur la douleur est extrêmement précoce et constant. « Mes yeux sont dégonflés et je vois moins double ». Plus on leur administre de perfusions, plus l'efficacité avance et s'améliore. Chaque perfusion va apporter un bénéfice supplémentaire que les patients perçoivent.

Concrètement, qu'est-ce que cela veut dire pour eux ? Cela veut dire qu'ils peuvent reprendre leurs activités quotidiennes assez rapidement, ils peuvent reprendre la conduite automobile, ils reprennent une vie sociale, ils sortent de chez eux, ils reprennent le travail et cela est vraiment important en termes de vécu.

Deuxièmement, en ce qui concerne le profil de tolérance, on craignait surtout les effets indésirables sur l'hyperglycémie et sur les troubles auditifs. L'augmentation de la glycémie est constante chez les patients qui sont préalablement diabétiques ou intolérants aux hydrates de carbone. Mais la bonne nouvelle, c'est que cela répond parfaitement à l'incrémentation des thérapeutiques. La plupart des prescripteurs sont endocrinologues et diabétologues, ce sont des choses qu'ils savent parfaitement faire ; on augmente les doses d'insuline, on augmente les doses d'ADO et à la fin du traitement, on peut réduire les traitements parce que cela s'améliore.

Deuxièmement, les effets indésirables auditifs sont essentiellement liés à une dysfonction tubaire, c'est-à-dire au niveau de la trompe d'Eustache. Ils sont désagréables, mais ils ne sont pas graves. C'est intermittent, ce sont des sensations d'oreilles bouchées, des acouphènes et c'est complètement réversible à l'arrêt du TEPEZZA. Les baisses d'audition qui ont été décrites sont essentiellement des baisses asymptomatiques modérées sur les hautes fréquences qui ont été détectées sur les audiogrammes systématiques et qui touchent surtout des patients à risque qui ont déjà une audition altérée au préalable. Mais maintenant, on le sait, donc on fait des audiogrammes systématiquement avant le début du traitement, pendant les perfusions en fin de traitement, et si on voit un quelconque signal, à tout moment, on peut être amené à interrompre la thérapeutique. Ce n'est jamais tout de suite dès la première perfusion. Sur les 22 patients que l'on a traités à Lille, on n'a jamais dû interrompre de traitement pour des effets indésirables auditifs.

Pour moi, les effets indésirables sont gérables, ils sont minimes au regard du service rendu par ce traitement, qui est vraiment considérable de mon point de vue de clinicienne. Merci.

M^{me} CAILLON.- Au vu de tout ce qui a été dit précédemment, des éléments retenus dans votre évaluation et au regard de la doctrine de la commission, il nous semble que TEPEZZA satisfait aux critères d'une ASMR de niveau III. En effet, TEPEZZA a démontré une supériorité associée à une efficacité clinique en termes de morbidité dans un contexte de besoin médical non couvert, dans le cadre d'études de qualité jugées robustes et dans le cadre d'une maladie jugée grave par la commission.

Sur les points qui peuvent faire la différence pour une ASMR III, il nous semble qu'un gain substantiel en qualité de vie a été démontré sur le score total de ce questionnaire, avec une quantité d'effets cliniquement pertinents et statistiquement significative. Il nous semble que la tolérance est acceptable, au vu de tout ce que nous avons pu partager jusqu'alors.

Dans ce contexte nous sollicitons la reconnaissance d'une ASMR de niveau III pour TEPEZZA, dans la prise en charge de l'ophtalmopathie basedowienne de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes maintenant disponibles pour répondre à vos éventuelles questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour le respect du temps, sans aucun problème notamment, et pour votre présentation détaillée. J'ai une petite question en préambule. Je ne suis ni ophtalmologiste ni endocrinologiste, et là, en l'occurrence, c'est une question vraiment médicale. Ces patients sont-ils tous amenés à avoir une interruption du traitement ou la sanction est autre ? En cas d'interruption du traitement, comment ça se passe ? Y a-t-il des modalités d'arrêt ? Vous avez parlé de la disparition ou de l'amélioration de plusieurs effets secondaires, j'entends bien, mais finalement, tous ont-ils une interruption du traitement ?

M^{me} LADSOUS.- Le protocole utilisé dans les études, c'est huit perfusions au total à raison d'une perfusion toutes les trois semaines. Les patients ont tous ces 8 perfusions, sauf effets indésirables. Comme je vous le disais, parmi les patients que nous avons traités, nous n'avons pas dû interrompre de traitement. Parmi les 22, 7 étaient dans l'essai clinique HORIZON ;

c'était un essai qui comparait en aveugle trois quantités de perfusions totales différentes. Un tiers des patients a reçu 4 perfusions, un tiers 8, un tiers 16, et c'était en aveugle, on ne savait pas en réalité combien de perfusions ils avaient reçues. On n'a jamais dû interrompre le traitement chez aucun patient.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Ma question est peut-être bête, mais ces patients sont destinés à avoir quelle sanction thérapeutique à l'issue de ces 8 injections ?

M^{me} LADSOUS.- C'est très variable, cela dépend du résultat final. Nous avons une expérience qui est tout de même assez récente, pas forcément sur du long terme. Dans les études, ce qui a été publié en 2024, c'est que 20 % des patients à 99 semaines avaient besoin d'un autre traitement. Cet autre traitement pouvait être soit médical, soit chirurgical. Ce que l'on constate, c'est qu'au bout de 8 perfusions, ce que l'on est autorisé à faire, les patients ont largement récupéré, mais il persiste plus ou moins des petites séquelles qui ne sont pas sévères, qui ne sont surtout pas palpébrales. Certains de ces patients vont être amenés à avoir une chirurgie esthétique des paupières, notamment, s'il persiste des réactions palpébrales qui, sur un plan fonctionnel, sont gênantes, mais cela fait partie des 20 % de traitements complémentaires reçus à l'issue des 8 perfusions de teprotumumab.

C'est sûr que le nombre de perfusions nécessaires est une issue qui va être éclairée par l'étude que l'on vient de terminer et qui doit être publiée, qui vise à déterminer quel est le nombre optimal de perfusions à administrer. Peut-être que chez certains patients, 4 perfusions seront suffisantes, ils reviendront à la *baseline* et on arrête. Pour d'autres, il faudra peut-être en faire un peu plus, mais déjà avec 8, qui est le protocole standard que l'on administre actuellement, on a des résultats qui sont vraiment sensationnels par rapport aux autres traitements dont on bénéficiait avant. Cela n'a rien à voir. C'est un traitement qui marche. Je peux enfin dire aux patients que le traitement va marcher, vous allez être améliorés. S'il reste des petites séquelles à la fin, on peut corriger chirurgicalement ce qui reste plus facilement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Sylvie Chevet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour, j'ai vu dans l'essai qu'il y avait des malades qui avaient perdu du poids et je n'ai pas compris le rapport avec ce traitement.

M^{me} LADSOUS. Oui, il y a des petites pertes de poids qui sont inconstantes. Cela joue sur le tissu adipeux, où qu'il soit. C'est comme cela que l'exophtalmie régresse en partie, parce qu'il y a une régression du remodelage tissulaire au niveau de l'orbite, à la fois sur les adipocytes qui sont générés par la maladie, qui ne régressent pas avec le traitement anti-inflammatoire, mais qui régressent avec TEPEZZA, et sur l'effet sur les myofibroblastes. Il y a un effet sur le tissu adipeux, c'est comme cela qu'il y a aussi un effet sur le tissu adipeux de la trompe d'Eustache qui s'élargit et cela donne des troubles auditifs. Il y a un petit effet à la marge sur le poids en effet, sur le tissu adipeux. Ce n'est pas majeur, franchement, ils ne perdent pas beaucoup de poids, et pas tous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis Bonnet.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Je vais poser une question qui n'est peut-être pas réaliste. Parallèlement à ce traitement, il y a le traitement de la maladie de Basedow. J'ai bien compris la durée du traitement. À l'arrêt du traitement, la maladie de Basedow est supposée être contrôlée. Y a-t-il des risques de récurrence ou des choses comme cela ?

M^{me} LADSOUS.- Le seul risque est que la maladie ne soit pas complètement éteinte. La maladie de Basedow au niveau thyroïdien et l'orbitopathie évoluent de façon qui n'est pas tout à fait parallèle. Le contrôle de la maladie de Basedow est un prérequis indispensable. Par n'importe quelle technique, le traitement chirurgical n'améliore en rien l'évolution de l'orbitopathie qui va évoluer pour son propre compte.

L'orbitopathie est un phénomène inflammatoire monophasique qui dure spontanément entre 12 et 24 mois. C'est-à-dire que même si on ne fait rien, au bout de 24 mois, cela s'arrête. Il peut arriver parfois qu'après un traitement de première ligne, cela aille mieux, mais que la phase inflammatoire ne soit pas complètement éteinte. Mais cela arrive avec n'importe quel traitement de l'orbitopathie basedowienne, indépendamment de l'évolution de la maladie de Basedow elle-même. Parfois, on est obligé de refaire une deuxième ligne de traitement parce qu'il y a une nouvelle petite poussée inflammatoire.

Mais à terme, de toute façon, cela s'arrête toujours. Cette poussée inflammatoire d'orbitopathie basedowienne, dans les formes qui durent le plus longtemps, c'est 24, 36 mois maximum et cela s'arrête. Ce ne sont jamais des maladies chroniques. Ce qu'on appelle des orbitopathies chroniques sont des orbitopathies séquellaires, mais qui ne sont plus inflammatoires, qui ne vont plus évoluer, mais qui gardent des séquelles chroniques.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- Éventuellement, vous faites deux fois 8 perfusions dans une proportion de...

M^{me} LADSOUS.- Nous ne l'avons jamais fait, mais si on a le droit de le faire, ce serait une option dont on sait qu'elle marche. Dans les études, les retraitements fonctionnent aussi bien que les premiers traitements, pour arriver jusqu'à l'extinction complète de cette poussée inflammatoire d'orbitopathie. Normalement, les patients font une seule poussée inflammatoire d'orbitopathie dans leur vie. Même si la maladie de Basedow récidive sur le plan thyroïdien, c'est exceptionnel qu'il y ait une récurrence de l'orbitopathie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Eric Bonnefoy.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Vous avez indiqué neuf points d'amélioration de qualité de vie avec le score GO-QOL, mais le point de départ était de combien pour cette population ?

M^{me} CAILLON.- Je reprends les données tout de suite.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- C'était déjà relativement haut ?

M^{me} CAILLON.- Non, c'était autour de 60, sachant que cela va de 0 à 100, et c'était légèrement au-dessus de la moyenne pour les deux groupes, et c'était équilibré entre les deux groupes.

M^{me} LADSOUS.- Si je peux me permettre, en termes de qualité de vie, des études ont comparé la qualité de vie par rapport à d'autres maladies. C'est aussi handicapant qu'une maladie inflammatoire chronique intestinale. Elle est plus altérée que chez les diabétiques de type 1, par exemple. Elle est à peu près du même niveau que chez les patients atteints d'une maladie de Crohn, c'est un impact considérable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Parfait, vous avez fait une présentation excellente et répondu à nos questions. Merci à vous et bonne fin de journée.

(Le Dr Isabelle Gaillard, Mégane Caillon, le Dr Miriam Ladsous et le Dr Nathalie Varsaureaux quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires additionnels ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Les contributions des patients ne disent pas du tout la même chose sur les problèmes auditifs. C'est horrible d'avoir des acouphènes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, j'ai pensé la même chose.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'association qui avait contribué avait rapporté des témoignages de patients qui avaient un peu justifié notre inquiétude. Je ne sais pas si un des représentants voulait les rapporter. Je ne me rappelle plus si ça avait été rapporté, mais en les relisant, c'est très discordant avec ce qu'elle a rapporté, curieusement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Elle a bien dit de ce que j'ai compris, que tout disparaissait à l'arrêt du traitement.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si ce sont uniquement les problèmes tubaires, ça disparaît. Il y a les deux aspects dans ce qu'elle a dit, ça me paraissait très pertinent. Si ce sont uniquement les problèmes tubaires, ça disparaît à l'arrêt du traitement et on surveille la modification éventuelle de l'audiométrie tonale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu penses que les problèmes tubaires peuvent être responsables des acouphènes ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bien sûr.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même si ça disparaît, cela n'en demeure pas moins...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Quand tu n'as plus de diplopie, tu vois tout de même mieux. Il y a tout de même l'orbitopathie de l'autre côté.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu vois mieux, mais tu es sourd.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans la contribution des patients aussi, les témoignages de patient disent que c'est rentré dans l'ordre après, qu'il a été très gêné, mais que ça a disparu. Ça va dans le sens de ce qu'elle a dit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais vous repréciser les résultats pour la qualité de vie. Effectivement, à l'inclusion, les patients avaient un score d'environ 60 points. Ça diminuait d'environ 14 points dans le groupe TEPEZZA et d'environ 4 points dans le groupe placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Il y a donc une amélioration de la qualité de vie. Si les effets secondaires sont réversibles à l'arrêt du traitement, je ne vois pas pourquoi, en parlant avec le patient, on ne peut pas le donner. Après, l'ASMR était tout de même de IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, une ASMR III peut effectivement se discuter. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Juste un commentaire, c'est vrai qu'on a l'habitude d'avoir des pathologies dont la gravité est en termes de survie et c'est relativement facile de valoriser un III ou un IV en fonction du gain en survie. C'est vrai que sur les pathologies fonctionnelles, c'est beaucoup plus difficile. Mais j'ai une tendance à penser que, face à une augmentation de la qualité de vie bien démontrée dans une pathologie très invalidante, peut-être qu'il faut implémenter nos votes. C'est ce que je vais faire, même si je ne l'avais pas fait initialement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est entendable. Audrey.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'allais dire un peu la même chose. Finalement, en qualité de la démonstration, il y a tout de même beaucoup de critères de jugement qui sont positifs. Ils arrivent à montrer le bénéfice qui est en qualité de vie au-delà du seuil retenu pour être dit cliniquement pertinent. Je me souviens, dans des discussions antérieures, qu'on avait discuté de l'aspect quantitatif, les 2 millimètres, si c'était important ou pas. Or, c'est ultra difficile de s'en rendre compte quand on est loin de ces maladies. Mais j'ai en tête qu'on nous avait dit que quantitativement, c'était un effet important. C'est ce qu'elle redit aussi. Sur le nombre de critères, peut-être IV, effectivement, c'est un peu en dessous de ce qu'on donnerait pour les maladies qui engagent la survie, où notre raisonnement est plus par rapport à la gravité en termes de décès. Mais j'entends aussi que finalement, cet aspect fonctionnel est tout autant important pour eux dans leur pratique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je voulais juste mentionner ce qu'avait dit l'association, c'est qu'aucun patient n'a souhaité arrêter les traitements malgré les effets secondaires. Ça veut dire que le bénéfice perçu pour les patients est supérieur aux effets secondaires.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils devaient être suffisamment informés en amont. Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pour revenir sur un des points du débat et qui peut-être avait contribué à ne pas valoriser à III, il y avait tout de même eu beaucoup de discussions, il me semble, sur le fait que l'étude avait été menée contre placebo, alors que la prise en charge habituelle comportait notamment des corticoïdes. Il y a eu beaucoup de discussions sur le fait que les corticoïdes agissaient essentiellement sur une des composantes de la maladie, qui était l'inflammation, et que TEPEZZA agissait plus sur le côté exophtalmie. Mais l'inflammation contribue partiellement à l'exophtalmie, ça rendait plus compliqué, il me semble, l'évaluation de la quantité d'effets, le fait qu'on ait des données seulement contre placebo, alors que la prise en charge habituelle n'était tout de même pas de ne rien proposer aux patients avant le TEPEZZA.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais la notion que l'efficacité de la corticothérapie sur l'exophtalmie et sur la diplopie était tout de même assez légère. D'autre part, on peut bien entendre que la tolérance de la corticothérapie n'est pas non plus parfaite dans ces situations.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le TEPEZZA donne aussi le diabète, comme les corticoïdes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y avait le tocilizumab aussi qui était un comparateur potentiel, mais pas du tout bien validé, comme ce médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Clairement, le Bureau était d'avis de maintenir l'avis, mais je vais me ranger à l'évolution d'Hugues et d'André.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Moins aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Révision de l'avis du bureau, en partie du moins. Stéphanie, on va voter directement. Ils ne voulaient qu'une modification de l'ASMR. On ne revote que l'ASMR, cela nous évitera de faire deux votes.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour le HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 15 voix pour le niveau III et 7 voix pour le niveau IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci.