AVIS SUR LES MÉDICAMENTS

téprotumumab

TEPEZZA 500 mg,

poudre pour solution à diluer pour perfusion

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 4 février 2026

- **Ophtalmopathie basedowienne**
- **Adulte**
- **Secteur : Hôpital**

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement uniquement dans le traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations couvertes par l'indication AMM soit :

- **dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérées à sévères sans exophtalmie et sans diplopie ;**
- **dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérées à sévères.**

Place dans la stratégie thérapeutique	TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est un traitement de 1re intention chez les adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'a pas de place dans les autres situations couvertes par l'AMM, soit : – dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérées à sévères sans exophtalmie et sans diplopie, en l'absence de données versus les corticoïdes par voie intraveineuse (IV), – dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérées à sévères, en l'absence de comparaison à la chirurgie de réhabilitation ou de données permettant de démontrer un moindre recours à celle-ci.
Service médical rendu (SMR)	– IMPORTANT uniquement dans le traitement de l'OB de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie ; – INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations couvertes par l'AMM soit : • dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérées à sévères sans exophtalmie et sans diplopie ; • dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérées à sévères.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	**Un progrès thérapeutique dans la prise en charge uniquement chez les adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.** Compte tenu de : – la démonstration de la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB modérée à sévère au stade actif, 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'activité de la maladie, 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 activité de la maladie (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 démonstration de la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo 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) ; – des résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients avec ophtalmopathie basedowienne active modérée à sévère associée à une exophtalmie et/ou une diplopie, représentant 91 % de l'effectif de l'étude de phase II et 84 % de celui de l'étude OPTIC, qui sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale de ces études ; – d'un profil de tolérance marqué notamment par des troubles auditifs (12,2 % vs 0 % dans le groupe placebo) tels que surdité, hypoacousie et acouphènes, survenant essentiellement chez des patients ayant des troubles auditifs préexistant à la mise sous traitement par téprotumumab, et une hyperglycémie (4,9 % vs 0 %) mais acceptable compte tenu des mesures de minimisation des risques mises en place (suivi biologique pour l'hyperglycémie, prise en charge de l'hyperglycémie, audiométrie avant, pendant et après traitement et mise en place d'une contraception efficace) ; – l'observation d'une rechute à l'arrêt du traitement chez environ 30 % des patients initialement répondeurs (10/34) mais considérant que 19/21 patients initialement répondeurs évaluables à la semaine 72 avaient maintenu une réponse pour l'exophtalmie ; – l'absence de données sur les modalités de retraitement chez les patients en rechute ; la Commission considère que TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (**ASMR III**) dans la prise en charge de l'OB de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. **Dans les autres situations de l'AMM :** sans objet
Population cible	La population cible est estimée au maximum à 2 860 patients.
Demande de données	Sans objet.
Recommandations particulières	Sans objet.

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 11

3.3 Profil de tolérance 28

3.4 Synthèse des données d'utilisation en France 30

3.5 Modification du parcours de soins 32

3.6 Programme d'études 33

4. Discussion 33

5. Conclusions de la Commission de la Transparence 38

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique 38

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu 38

5.3 Service Médical Rendu 38

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu 39

5.5 Population cible 40

5.6 Demande de données 41

5.7 Autres recommandations de la Commission 41

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 – Février 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
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.** » Bien que le laboratoire ne sollicite le remboursement que dans un périmètre restreint de l'AMM, la commission rend un avis dans l'entièreté de l'indication de l'AMM.
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)
Liste concernée	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
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 ».
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 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-1 Receptor*).

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	En application de l'article L.5121-12 du code de la santé publique, le 20 février 2025, le collège de la HAS a : – le 20/02/2025, refusé la demande d'accès précoce pré-AMM, dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère ». – le 26/11/2025, accordé une autorisation d'accès précoce post-AMM dans l'indication : « traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère **au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie**. »
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 19 novembre 2025. • Date d'adoption : 10 décembre 2025. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 4 février 2026. – Contributions de parties prenantes : oui – Expertise externe : oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

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

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-

[1] 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.

anticorps anti-IGF-1R[2]. Cette activation conduit à une accélération de la différenciation des fibroblastes orbitaires en adipocytes et en myofibroblastes à l'origine d'une expansion et d'un remodelage des tissus (épaississement des muscles oculomoteurs et prolifération des cellules graisseuses dans la cavité orbitaire). L'activation du complexe IGF-1R/TSH-R conduit également à la libération de cytokines pro-inflammatoires par les fibroblastes orbitaires exacerbant le remodelage tissulaire, et à la production d'acide hyaluronique et autres glycosaminoglycanes, contribuant au processus œdémateux observé dans l'OB[2,3].

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 …)[1] 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[4], 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[4].

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

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

[3] 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.

[4] 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[4].

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[4].

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[1].

L'OB a un impact significatif sur la qualité de vie des patients. Les symptômes tels que l'exophtalmie, la diplopie et les douleurs oculaires limitent la capacité de travail et entraînent souvent des difficultés sociales et psychologiques. De nombreux patients rapportent un stress psychologique élevé, une anxiété liée à l'apparence et un risque accru de dépression. En outre, la douleur et l'inconfort oculaires affectent la capacité des patients à accomplir des tâches quotidiennes[1,5].

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.

[5] 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[6]) 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[1].

Ces atteintes sont corroborées par les associations de patients.

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[7].

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[4]. La majorité des cas sont des atteintes mineures et non progressives. Les atteintes modérées à sévères surviennent chez environ 5 à 6 % des patients[4] atteints d'une OB. L'OB se manifeste généralement entre 30 et 50 ans avec une sévérité plus importante après 50 ans[8].

Selon l'étude SIGHT, basée sur les données hospitalières françaises issues du PMSI, jusqu'à 6 821 patients auraient été hospitalisés pour une ophtalmopathie basedowienne entre 2019 et 2023, correspondant aux patients ayant une forme modérée à sévère de la maladie, dont 74,4 % étaient des femmes avec un âge médian de 54 ans. Selon cette étude, la population traitée pour une ophtalmopathie basedowienne augmente de 6,5 % par an.

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[1].

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[1].

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[9], 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…)[1,10].

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

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

[7] 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.

[8] 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.

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

[10] 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.

Prise en charge spécifiques 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[1,4].

➔ 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[4], 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 au mycophénolate mofétil administré par voie orale.

Dans les recommandations de *l'American Thyroid Association* (ATA) et de *l'European Thyroid Association* (ETA) de 2022[10], 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 est un traitement acceptable chez les patients ayant une diplopie progressive[10], en l'absence de contre-indications, et doit être préférée chez les patients ayant un trouble de la motilité oculaire ;

D'autres traitements peuvent être utilisés hors AMM, en seconde intention, en l'absence de réponse aux corticothérapies (2ème 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)[4].

➔ 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[1,4,10].

Prise en charge spécifique des ophtalmopathies basedowiennes inactives (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[1]. 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**

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

Plusieurs études ont évalué l'efficacité et la tolérance de ces traitements, dont des études prospectives randomisées versus les corticoïdes oraux, cependant, les études comportent plusieurs limites (nombre faible de patients inclus, études réalisées avec des doses et des schémas d'administration différents de corticoïdes, études monocentriques…). Leurs résultats suggèrent une amélioration de la motilité oculaire chez environ 57 % des patients[11], mais les données sur l'exophtalmie et la diplopie sont très limitées.

Dans la mesure où les corticoïdes IV sont recommandés (EUGOGO 2021 et ETA/ATA 2022)[4,10], ils sont des CCP pour les patients ayant une OB active modérée à sévère mais uniquement pour les patients sans exophtalmie et sans diplopie.

Dans ces formes avec exophtalmie et/ou diplopie, on a actuellement recours au tocilizumab utilisé hors AMM et dont les données publiées à ce jour sont de faible niveau de preuve. Par conséquent, le tocilizumab ne peut être retenu comme CCP.

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

➔ **Traitements non-médicamenteux**

La radiothérapie orbitaire (pour les OB actives avec diplopie progressive en l'absence de contre-indication ou chez les patients ayant un trouble de la motilité oculaire) et les chirurgies de réhabilitation (pour les OB chroniques) peuvent être réalisées pour la prise en charge des patients atteints d'une OB modérée à sévère. Elles sont retenues comme CCP dans ces formes.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives médicamenteuses disponibles utilisées hors AMM (OB actives) ou par des traitements non médicamenteux (OB actives et chroniques). Il est non couvert chez les patients ayant une OB active modérée à sévère avec exophtalmie et/ou diplopie.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

- une étude multicentrique de phase II (TED01RV, NCT01868997) versus placebo, randomisée, en double aveugle, réalisée chez 88 patients dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité

[11] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:320-32

et la tolérance du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'OB au **stade actif ;**

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

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).

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

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 :
- variation moyenne du score global du questionnaire Graves' Ophtalmopathy Quality of Life (GO-QOL)14 entre S24 et l'inclusion,
- variation moyenne de l'exophtalmie dans l'œil étudié entre S24 et l'inclusion.
- variation moyenne du CAS de l'œil étudié entre S24 et l'inclusion,

[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.

- variation moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL entre S24 et l'inclusion,
- variation moyenne du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL entre S24 et 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.

3.2.1.1 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 (86 %).

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 = 4,9) et l'OB était diagnostiquée depuis 5 mois en moyenne (écart-type = 2,2).

L'OB était au stade actif chez l'ensemble des patients. Le score d'activité clinique (CAS) était ≥ 4 chez l'ensemble des patients, à l'exception d'un patient qui avait un score CAS de 2 dans le groupe téprotumumab et l 'exophtalmie était de 23,2 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 ; 23,83] ; 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 entre la semaine 24 et l'inclusion (p = 0,101) (voir Tableau 4).

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

Critère de jugement	téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)
Critère n°1 : variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score GO-QOL moyen à l'inclusion, points (écart-type)	34,52 (7,376)	34,53 (6,788)
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	17,28 (2,410)	6,42 (2,242)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**10,86 (3,207) [4,483 ; 17,241], p = 0,001**	
Critère n°2 : variation moyenne de l'exophtalmie entre la semaine 24 et l'inclusion		
Exophtalmie moyenne à l'inclusion, mm	23,38	23,10
Variation de la moyenne des MC de l'exophtalmie, mm (écart-type)	-2,46 (0,200)	-0,15 (0,188)
Différence, mm (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**-2,31 (0,269) [-2,843 ; -1,772], p < 0,001**	
Critère n°3 : variation de la moyenne du score CAS, a la semaine 24		
Score CAS moyen à l'inclusion (écart-type)	5,1 (0,97)	5,2 (0,74)

[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.

La variation de la moyenne des MC du score CAS à la semaine 24 par rapport à l'inclusion (écart-type)	-3,43 (0,181)	-1,85 (0,172)
Différence (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**-1,59 (0,245)** **[-2,073 ; -1,098], p < 0,001**	
Critère n°4 : variation de la moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, à la semaine 24		
Score moyen du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	16,9 (4,377)	17,8 (4,346)
Variation de la moyenne des MC du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, points (écart-type)	21,10 (2,900)	6,80 (2,656)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**14,30 (3,841)** **[6,66 ; 21,94], p < 0,001**	
Critère n°5 : variation de la moyenne du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, à la semaine 24		
Score moyen du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	17,62 (4,531)	16,73 (3,816)
Variation de la moyenne MC du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, points (écart-type)	12,92 (2,836)	6,60 (2,656)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**6,32 (3,810)** **[-1,255 ; 13,901], p = 0,101**	

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

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

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

A titre indicatif, à la semaine 72, le pourcentage des patients répondeurs[16] a été de 45 % (n = 19/42) dans le groupe téprotumumab et de 22 % (n = 10/45) dans le groupe placebo.

3.2.1.2 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 **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. De plus, on ne dispose pas de précision du stade de gravité de l'OB (modérée à sévère) selon la classification définie par les recommandations européennes de l'EUGOGO (2021).

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

[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) et sans traitement supplémentaire de l'OB au moment de la visite de suivi.

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 (56,3 %) 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 (90,8 %) 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 87 % des patients (intermittente chez 44 %, inconstante chez 19 % et constante chez 24 % des patients).

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 72,5 % (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 6. Ils sont cohérents avec ceux de l'analyse sur la population totale de l'étude.

Tableau 6 : 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 (MC) du score GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion, points (écart-type)	6,96 (2,457)	17,40 (2,516)
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 :

- 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,
- 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,
- variation moyenne de l'exophtalmie dans l'œil étudié entre la semaine 24 et l'inclusion,
- 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,
- 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.

3.2.2.1 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 de patients fumeurs était de 22 % vs 19 %.

La maladie de Basedow était diagnostiquée depuis 2,8 ans en moyenne (écart-type = 4,9) 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 (± 3,32) mm dans le groupe téprotumumab et de 23,20 (± 3,21) 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 46 % 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 7).

Tableau 7 : 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	

[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).

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	

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. 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). La rechute était définie par une augmentation de l'exophtalmie ≥ 2 mm depuis la semaine 24 ou une augmentation du score CAS ≥ 2 mm depuis la semaine 24 avec un score CAS ≥ 4 points suivant la visite de la semaine 24.

Parmi les 79 patients ayant terminé la phase en double aveugle (39/41 patients dans le groupe téprotumumab et 40/42 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.

Les résultats de suivi à long terme ont montré un maintien de la réponse pour l'exophtalmie[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). Les patients pour lesquels les valeurs de l'exophtalmie étaient

[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.

manquantes à une visite ont été considérés comme non-répondeurs. A la semaine 72, les données étaient disponibles pour 21 patients.

Parmi les 15 patients traités par le téprotumumab qui n'ont pas été considérés comme ayant un maintien de la réponse à la semaine 72 :

- 8 patients ont rechuté au cours de la période de suivi et ont été inclus dans l'étude OPTIC-X,
- 3 patients sont sortis prématurément de l'étude,
- 2 patients ne répondaient pas aux critères de maintien de la réponse mais n'ont pas été considérés comme en rechute,
- 1 patient a rechuté pendant la période de suivi et n'a pas été inclus dans l'étude OPTIC-X,
- 1 patient qui était répondeur à la semaine 24 n'est pas entré dans la période de suivi.

Un patient qui a été considéré comme en rechute à la semaine 72 répondait cependant aux critères de maintien de la réponse en termes d'exophtalmie. Au total, un taux de rechute de 29,4% (10/34) a été observé.

Parmi les 21 patients ayant une réponse évaluable à la semaine 72, le pourcentage de patients ayant un maintien de la réponse pour l'exophtalmie (réduction ≥ 2 mm de l'exophtalmie dans l'œil étudié par rapport à l'inclusion et sans détérioration dans l'autre l'œil) a été de 90,5 % (19/21). Le pourcentage de patients ayant maintenu une réponse au score CAS[19] a été de 66,7 % (14/21).

3.2.2.2 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 8).

Tableau 8 : 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

[19] Réponse au score CAS : réduction du score CAS à 0 ou 1 (pas d'inflammation ou inflammation minimale).

diplopie était présente chez 80 % des patients (intermittente chez 23 %, inconstante chez 34 % et constante chez 23 % des patients).

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 9. Ils sont cohérents avec ceux observés dans la population totale de l'étude.

Tableau 9 : 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)
Variation de la moyenne des MC du score GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion, points (écart-type)	4,68 (2,30)	15,37 (2,42)

* 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[20] ayant reçu le téprotumumab pendant l'étude OPTIC et 37 patients[21] 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 : 56 % (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 Etude de phase IV HZNP-TEP-403

Objectif et schéma de l'étude

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

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

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

Les principaux critères d'inclusion étaient les suivants :

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

Les principaux critères de non-inclusion étaient les suivants :

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

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

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

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

Traitements reçus

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

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

Critères de jugement

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

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

1. pourcentage de patients répondeurs à S24, la réponse étant définie par une réduction de l'exophtalmie ≥ 2 mm par rapport à l'inclusion dans l'œil étudié et sans détérioration de l'exophtalmie dans l'autre œil (augmentation ≥ 2 mm),
2. variation moyenne des sous-domaines « fonction visuelle » et « apparence » du score GO-QOL par rapport à l'inclusion,
3. variation de la diplopie à S24 par rapport à l'inclusion,
4. pourcentage de patients répondeurs au critère de diplopie binoculaire[22],
5. pourcentage de patients répondeurs complets[23] au critère de diplopie binoculaire.

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

Population de l'étude

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

La majorité des patients (93 % dans le groupe téprotumumab et 95 % dans le groupe placebo) ont terminé la phase de traitement de 24 semaines. Les raisons principales d'arrêt du traitement ont été : patients perdus de vue (respectivement 5 % et 0 %), survenue d'un événement indésirable (respectivement 0 % et 5 %) et retrait du consentement (respectivement 2 % et 0 %).

L'âge moyen des patients était de 48,7 ans et la majorité des patients étaient de sexe féminin (81 %).

Les caractéristiques démographiques étaient comparables entre les deux groupes à l'exception du pourcentage des patients âgés de 65 ans ou plus (12 % dans le groupe téprotumumab et 20 % dans le groupe placebo).

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

A l'inclusion, l'exophtalmie moyenne dans l'œil étudié était de 24,6 (± 3,01) mm dans le groupe téprotumumab et de 24,0 (± 3,23) mm dans le groupe placebo. La majorité des patients (71 %) n'avait pas de diplopie à l'inclusion.

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

A la fin de la phase de traitement en double aveugle (semaine 24), les patients non-répondeurs (définis par une diminution de l'exophtalmie < 2 mm dans l'œil étudié) pouvaient être inclus dans une phase ouverte de 24 semaines afin de recevoir 8 perfusions de téprotumumab. Au total, 12 patients de chaque groupe ont été inclus dans la phase de suivi à long terme. Les résultats de cette phase ne seront pas détaillés compte-tenu du biais d'attrition (nombre très faible de patients suivis).

Résultats sur le critère de jugement principal

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

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

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

Résultats sur les critères de jugement secondaires hiérarchisés

A la semaine 24, le téprotumumab a été supérieur au placebo sur le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était le pourcentage de répondeurs pour l'exophtalmie : 62 % dans le groupe téprotumumab versus 25 % dans le groupe placebo, soit une différence de 37 % entre les deux groupes ($IC_{95\%}$ = [5,4 ; 59,2], p = 0,01).

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

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le téprotumumab et le placebo sur le co-critère variation du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL par rapport à l'inclusion[24], ce qui a interrompu l'analyse des critères hiérarchisés suivants. Par conséquent, ces critères ne seront pas décrits.

3.2.5 Qualité de vie

3.2.5.1 Etude TED01RV

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

- la variation de la moyenne des moindres carrés du score global GO-QOL[14], à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne de 10,86 points (écart-type = 3,207), $IC_{95\%}$ = [4,483 ; 17,241], p < 0,001.
- la variation de la moyenne des MC du score du sous-domaine « fonction visuelle » du GO-QOL[25], à la semaine 24 par rapport à l'inclusion : différence moyenne de 14,30 points (écart-type = 3,841), $IC_{95\%}$ = [6,66 ; 21,94] ; p < 0,001.

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

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

Tableau 10 : Résultats sur les critères de jugement hiérarchisés relatifs à la qualité de vie - étude TED01RV (ITT)

Critères de jugement hiérarchisés (qualité de vie)	téprotumumab (N = 42)	Placebo (N = 45)
Variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score GO-QOL moyen à l'inclusion, points (écart-type)	34,52 (7,376)	34,53 (6,788)
Variation de la moyenne des moindres carrés du score GO-QOL, points (écart-type)	17,28 (2,410)	6,42 (2,242)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**10,86 (3,207) [4,483 ; 17,241], p = 0,001**	

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

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

Variation de la moyenne du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, à la semaine 24		
Score moyen du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL à l'inclusion, points (écart-type)	16,9 (4,377)	17,8 (4,346)
Variation de la moyenne des moindres carrés du sous-domaine « fonction visuelle » du score GO-QOL, points (écart-type)	21,10 (2,900)	6,80 (2,656)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], 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 moindres carrés du sous-domaine « apparence » du score GO-QOL, points (écart-type)	12,92 (2,836)	6,60 (2,656)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], p	**6,32 (3,810)** **[-1,255 ; 13,901], p = 0,101**	

3.2.5.2 Etude OPTIC

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

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

Tableau 11 : Résultats sur le critère de jugement hiérarchisé relatif à la qualité de vie - étude OPTIC (population ITT)

Critère de jugement	téprotumumab (N = 41)	Placebo (N = 42)
Variation moyenne du score global GO-QOL entre la semaine 24 et l'inclusion		
Score global GO-QOL moyen à l'inclusion, points	63,26	60,92
Variation de la moyenne des moindres carrés (MC) du score GO-QOL, points (écart-type)	13,79 (2,074)	4,43 (2,102)
Différence, points (écart-type) [$IC_{95\%}$], 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.

3.2.5.3 Etude HZNP-TEP-403

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

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

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

3.3 Profil de tolérance

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 %).

Des EI liés au traitement ont été rapportés chez 55,8 % des patients du groupe téprotumumab et 40,9 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : troubles gastrointestinaux (respectivement 20,9 % et 9,1 %) et affection du système nerveux (vertiges, dysgueusie, céphalées, paresthésie, somnolence, etc.) : 16,3 % dans le groupe téprotumumab et 13,6 % dans le groupe placebo.

Le pourcentage des patients ayant rapporté un EI de grade 3 a été de 9,3 % dans le groupe téprotumumab et de 0,0 % dans le groupe placebo. Aucun EI de grade 4 ou 5 n'a été rapporté au cours de l'étude. Parmi les EI de grade 3 rapportés dans le groupe téprotumumab, aucun n'est survenu chez plus d'un patient et seule la diarrhée était un EI possiblement lié au traitement.

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 téprotumumab 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 11,9 %).

Des EI liés au traitement ont été rapportés chez 56 % des patients du groupe téprotumumab et 26 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquents ont été : troubles gastro-intestinaux (respectivement 22 % et 17 %), spasmes musculaires (respectivement 27 % et 5 %), et alopécie (respectivement 19,5 % et 7,1 %).

La majorité des EI observés pendant la période de traitement en double aveugle étaient d'intensité légère ou modérée. Un patient dans le groupe placebo a présenté un EI de grade 3 (défaut du champ visuel au jour 64) et un patient dans le groupe téprotumumab a eu un EI de grade 4 (pneumothorax) au jour 113. Aucun des deux EI n'a été considéré comme lié au médicament à l'étude.

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[26] 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 téprotumumab 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 % 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.

3.3.1.4 Etude HZNP-TEP-403

Des EI ont été rapportés chez 80,5 % des patients du groupe téprotumumab et 80,0 % des patients du groupe placebo. Les plus fréquemment rapportés ont été : troubles auditifs (respectivement 27 % et 20 %) notamment une hypoacousie (respectivement 10 % et 0 %), fatigue (respectivement 22 % et 10 %), spasmes musculaires (respectivement 41,5 % et 10 %), troubles cutanés notamment une

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

alopécie (respectivement 5 % et 0 %) et sécheresse cutanée (respectivement 12 % et 0 %). Les troubles digestifs tels que la diarrhée ont été observés chez 20 % dans patients dans les deux groupes.

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

Une hyperglycémie a été rapportée chez 15 % des patients du groupe téprotumumab et 10 % des patients du groupe placebo).

Aucun décès n'a été rapporté.

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

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 12.

Tableau 12 : Résumé des risques 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 – 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 (28 %), 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 (< 1 %), 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.

3.4.3 Etude observationnelle ayant évalué la réversibilité des troubles auditifs (Douglas et al., 2024)[27]

Cette étude américaine monocentrique prospective avait pour objectif d'évaluer la survenue et la réversibilité des troubles auditifs après un traitement par téprotumumab chez 52 patients consécutifs ayant été suivis pendant au moins 6 mois. Les patients ont reçu un traitement de 8 injections IV de téprotumumab espacées de 3 semaines (10 mg/kg pour la 1re injection et 20 mg/kg pour les suivantes) et. Les patients ayant des antécédents de traitement par rituximab ou tocilizumab, ou en cours de traitement ototoxique n'ont pas été inclus.

Parmi les 52 patients inclus, 32 avaient une audition normale et 20 des troubles auditifs préexistants. Après 24 semaines de traitement par téprotumumab, des troubles auditifs significatifs ont été rapportés chez un des 32 patients avec audition normale à l'inclusion et 9 des 20 patients avec troubles auditifs préexistants.

Après 6 mois de suivi, les troubles auditifs survenus chez le patient avec audition normale à l'inclusion se sont maintenus. Parmi les 9 patients avec troubles auditifs préexistants ayant développé des troubles significatifs, 5 patients ont eu une résolution de leurs troubles auditifs et 4 patients ont eu une perte significative de l'audition.

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 l'espacement des injections 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. D'après le RCP (voir rubrique 4.4), ces réactions ont été rapportées chez environ 4 % des patients traités par téprotumumab.

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 présentant 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

[27] Douglas RS, Parunakian E, Tolentino J, Malkhasyan E, Geng J, Sherman M, et al. A Prospective Study Examining Audiometry Outcomes Following Teprotumumab Treatment for Thyroid Eye Disease. Thyroid 2024;34:134-7.

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 (voir rubrique 4.8 du RCP).

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 (voir rubrique 4.8 du RCP).

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

Le laboratoire sollicite l'inscription de 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**. Toutefois, la Commission doit se prononcer dans l'entièreté de l'AMM, soit également dans les formes actives de l'OB modérées à sévère sans exophtalmie ou diplopie et dans les formes chroniques modérées à sévères.

Les études cliniques fournies par le laboratoire ont déjà été examinées par la Commission lors de la demande d'accès précoce pré-AMM dans le traitement de l'OB de l'adulte modérée à sévère (indication retenue pour l'AMM). Pour la présente demande, concernant la sous-population des patients au stade actif avec exophtalmie ou diplopie, le laboratoire a fourni des analyses post-hoc en sous-groupe.

L'essentiel des données cliniques disponibles est rappelé ci-après.

Au stade actif

Au stade actif de l'OB, l'évaluation du téprotumumab repose sur l'étude de phase II TED01RV et l'étude de phase III OPTIC réalisées chez des adultes ayant une OB active modérée à sévère.

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*), spécifique de l'ophtalmopathie basdowienne. Les quantités d'effet observées sont cliniquement pertinentes. En particulier, des différences de l'ordre de 2,3 mm ont été observées pour l'exophtalmie sachant qu'une variation ≥ 2 mm est considérée cliniquement pertinente selon les recommandations EUGOGO (2021). En ce qui concerne la qualité de vie, des différences moyennes de l'ordre de 10 points ont été observées pour le score GO-QOL sachant que le seuil de différence minimale cliniquement pertinente est de 6 points.

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

- **pourcentage de patients répondeurs (CAS + exophtalmie)[28] à la semaine 24 :**
  - TED01RV (CJP[29]) : 69 % versus 20 % (p < 0,001)
  - OPTIC : 78 % versus 7 % (p < 0,001)
- **pourcentage de patients répondeurs (exophtalmie)[30] 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)

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

[29] CJP : critère de jugement principal.

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

- **pourcentage de répondeurs (diplopie) à la semaine 24 :**
  - OPTIC : 68 % (19/28) versus 29 % (8/28) (p = 0,001)
- **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 TED01RV (48 semaines, sans traitement pendant au moins 12 semaines) suggèrent une diminution du pourcentage de répondeurs[28] 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 % dans le groupe téprotumumab 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 ont été observés de façon fréquente dans les deux groupes (diarrhée, nausée). La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée.

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 (6 %)].

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) 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.
- Un pourcentage élevé de patients fumeurs a été rapporté 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. Ce déséquilibre n'a pas été retrouvé dans l'étude OPTIC.
- Les données des phases de suivi de 48 semaines supplémentaires suggèrent une rechute pour environ 30 % patients dans l'étude OPTIC, cependant, 19 des 21 patients pour lesquels on dispose de données à la semaine 72 avaient maintenu une réponse pour le critère d'exophtalmie.
- 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 posologie de l'AMM a été limitée à un schéma fixe de 8 injections.
- 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. 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. Seules des données d'une étude observationnelle[31] sont disponibles pour évaluer la réversibilité des troubles auditif 6 mois après l'arrêt du traitement par téprotumumab chez 52 patients dont 32 avec audition normale et 20 avec des troubles auditifs préexistants à l'inclusion. Les résultats suggèrent un risque plus important de troubles auditifs significatifs chez les patients ayant des troubles auditifs préexistants (9/20 vs 1/32 chez les patients avec audition normale à l'inclusion) et la réversibilité des troubles auditifs chez certains de ces patients (5/9 résolution vs 4/9 pertes significatives de l'audition).
- On ne dispose de données d'efficacité et de tolérance robustes à plus long terme, notamment pour suivre la réversibilité ou l'irréversibilité des troubles auditifs et de l'alopécie.

Au stade chronique

Au stade chronique de l'OB, l'évaluation du téprotumumab repose sur l'étude de phase IV HZNP-TEP-403 versus placebo, randomisée, en double-aveugle, multicentrique, comportant une période de 24 semaines de traitement et une période suivi ouverte. Les patients inclus (n = 62 dont 40 dans le groupe téprotumumab) avaient une OB depuis 2 à 10 ans, stable au stade chronique (CAS ≤ 1) dans les 2 yeux depuis au moins 1 an et une augmentation de l'exophtalmie ≥ 3 mm par rapport à sa valeur avant le diagnostic de l'OB et/ou augmentation de l'exophtalmie ≥ 3 mm au-dessus de la normale. A

[31] Douglas RS, Parunakian E, Tolentino J, Malkhasyan E, Geng J, Sherman M, et al. A Prospective Study Examining Audiometry Outcomes Following Teprotumumab Treatment for Thyroid Eye Disease. Thyroid. 2024;34:134-7.

l'inclusion, les patients avaient une exophtalmie moyenne de 24 mm et 29 % des patients avaient une diplopie.

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

Toutefois, un pourcentage important de patients avait atteint ce seuil de pertinence clinique dans le groupe téprotumumab : 62 % groupe téprotumumab versus 25 % dans le groupe placebo, soit une différence de 37 % entre les deux groupes (p = 0,01).

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

Le profil de tolérance a été similaire à celui observé chez les patients atteints d'OB modérée à sévère active, marqué par la survenue de spasmes musculaires (41,5 % et 10 % dans le groupe placebo), de troubles auditifs (22 % et 10 %) notamment une hypoacousie (10 % et 0 %), fatigue (22 % et 10 %), hyperglycémie (15 % et 10 %), troubles cutanés notamment une alopécie (5 % et 0%). Les troubles digestifs (diarrhée) ont été observés chez 20 % dans patients dans les deux groupes. La majorité des EI ont été d'intensité légère ou modérée.

La supériorité du téprotumumab a été démontrée par rapport au placebo sur l'exophtalmie et uniquement le sous-domaine « fonction visuelle » du score de qualité de vie *Graves' Ophtalmopathy Quality of Life* (pas de démonstration de supériorité sur le sous-domaine « apparence »), toutefois, l'analyse des résultats doit prendre en compte les éléments suivants :

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

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, malgré les limites concernant la transposabilité des résultats :

- **dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérée à sévère avec exophtalmie et/ou diplopie, il est attendu un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et/ou la qualité de vie ;**
- **dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérée à sévère sans exophtalmie et sans diplopie, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie ;**
- **dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérée à sévère, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie.**

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

➔ **Dans le périmètre du remboursement :**

TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est un traitement de 1re intention chez les adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

➔ **Dans le périmètre inclus dans l'AMM mais non retenu pour le remboursement :**

TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'a pas de place dans les autres situations couvertes l'AMM soit :

- dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérées à sévères sans exophtalmie et sans diplopie, en l'absence de données versus les corticoïdes IV,
- dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérées à sévères, en l'absence de comparaison à la chirurgie de réhabilitation ou de données permettant de démontrer un moindre recours à celle-ci.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans le périmètre retenu.

5.3 Service Médical Rendu

- L'ophtalmopathie basedowienne (OB) modérée à sévère est une complication relativement rare de la maladie de Basedow, pouvant engendrer une perte de vision dans les cas sévères voire engager le pronostic visuel des patients en cas de développement d'un ulcère cornéen ou de neuropathie optique par compression du nerf optique.
- TEPEZZA 500 mg (téprotumumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables est important uniquement dans les formes d'OB de l'adulte modérées à sévères au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie. Le rapport efficacité/effets indésirable n'a pas été établi, au regard des alternatives disponibles, dans les formes actives sans exophtalmie et sans diplopie et dans les formes chroniques.
- Cette spécialité est un traitement de 1re intention dans la prise en charge de l'OB de l'adulte modéré à sévère au stade actif avec exophtalmie et/diplopie.

  Dans les OB de l'adulte modérées à sévères, sans exophtalmie et sans diplopie, en l'absence de données vs les corticoïdes par voie intraveineuse (traitement de référence), cette spécialité n'a pas de place dans le traitement de ces formes.

  Dans les OB de l'adulte modérées à sévères au stade chronique, en l'absence de données vs la chirurgie de réhabilitation ou de données permettant de démontrer un moindre recours ou un

retard à la chirurgie de réhabilitation, cette spécialité n'a pas de place dans le traitement de ces formes.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa prévalence ;
- du besoin médical non couvert chez les patients ayant une OB active modérée à sévère avec exophtalmie et/ou diplopie ;
- de la réponse partielle compte tenu :
  - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie uniquement chez des adultes atteints d'OB modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie ,
  - de l'absence d'impact démontré sur l'organisation des soins, le parcours de soin et/ou de vie pour le patient ;

TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, est :

- **important uniquement dans le traitement de l'ophtalmopathie basedowienne (OB) de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie ;**
- **insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans les autres situations couvertes par l'AMM soit :**
  - **dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérées à sévères sans exophtalmie et sans diplopie ;**
  - **dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérées à sévères.**

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'OB de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

La Commission donne un avis défavorable à l'inscription de l'inscription de TEPEZZA 500 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les autres situations couvertes par l'AMM soit :

- **dans les formes actives de l'OB de l'adulte modérée à sévère sans exophtalmie et sans diplopie ;**
- **dans les formes chroniques de l'OB de l'adulte modérée à sévère.**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- la démonstration de la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo chez des patients atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif, 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'activité de la maladie, 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 activité de la maladie (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 démonstration de la supériorité du téprotumumab par rapport au placebo 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) ;
- des résultats exploratoires dans le sous-groupe des patients avec ophtalmopathie basedowienne active modérée à sévère associée à une exophtalmie et/ou une diplopie, représentant 91 % de l'effectif de l'étude de phase II et 84 % de celui de l'étude OPTIC, qui sont cohérents avec ceux obtenus dans la population globale ;
- d'un profil de tolérance marqué notamment par des troubles auditifs (12,2 % vs 0 % dans le groupe placebo) tels que surdité, hypoacousie et acouphènes, survenant essentiellement chez des patients ayant des troubles auditifs préexistant à la mise sous traitement par téprotumumab, et une hyperglycémie (4,9 % vs 0 %) mais acceptable compte tenu des mesures de minimisation des risques mises en place (suivi biologique pour l'hyperglycémie, prise en charge de l'hyperglycémie, audiométrie avant, pendant et après traitement et mise en place d'une contraception efficace) ;
- l'observation d'une rechute à l'arrêt du traitement chez environ 30 % des patients initialement répondeurs (10/34) mais considérant que 19/21 patients initialement répondeurs évaluables à la semaine 72 avaient maintenu une réponse pour l'exophtalmie ;
- l'absence de données sur les modalités de retraitement chez les patients en rechute ;

la Commission considère que TEPEZZA 500 mg (téprotulumab), poudre pour solution à diluer pour perfusion, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la prise en charge de l'ophtalmopathie basedowienne de l'adulte modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

Dans les autres situations de l'AMM : sans objet.

5.5 Population cible

La population cible de TEPEZZA (téprotumumab) dans l'indication revendiquée correspond aux patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie.

L'étude SIGHT, basée sur les données hospitalières françaises issues du PMSI (annexe A) entre 2019 et 2023, fournit une estimation en considérant les taux de diagnostic et d'adressage vers un spécialiste observés en vie réelle.

Selon cette étude, 6 821 patients au maximum ont été hospitalisés[32] pour une OB entre 2019 et 2023. Ce chiffre constitue un proxy pertinent pour estimer la population atteinte de formes modérées à sévères, l'hospitalisation étant considérée comme un marqueur fiable de sévérité. Il est ainsi considéré au maximum 6 821 patients atteints d'OB modérée à sévère en France.

Parmi ces patients, 45,9 %, soit 3 129 patients, ont reçu un traitement non chirurgical (traitement médicamenteux ou radiothérapie), ce qui permet d'identifier la population au stade actif de la maladie, la chirurgie n'étant indiquée qu'au stade chronique. En outre, 91,4 % d'entre eux avaient une exophtalmie et/ou une diplopie, ce qui conduit à une estimation maximale de 2 860 patients atteints d'une OB modérée à sévère au stade actif avec exophtalmie et/ou diplopie en France.

A titre informatif, 111 patients atteints d'OB ont reçu TEPEZZA (téprotumumab) dans le cadre de son autorisation d'accès compassionnel et de son accès très précoce en France, depuis juin 2021, dont 17 nouveaux patients entre janvier 2025 et fin juin 2025. Ce programme d'AAC implique 25 centres experts, répartis sur tout le territoire national (incluant la métropole et les DROM), et 34 prescripteurs.

La population cible est estimée au maximum à 2 860 patients.

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

[32] Patients ayant été hospitalisé en France et présentant au cours du même séjour un code CIM-10 associé à un symptôme ophtalmique ET un code pour une dysthyroïdie, ou bien un code H06.2 (exophtalmie thyréotoxique) associé au code de la maladie de Basedow (E05.0) OU une hospitalisation pour administration « autre chimiothérapie » (Z512)

© Haute Autorité de santé – février 2026