

**Direction Europe et Innovation**

Pôle accès précoces et compassionnels

Tepezza 500 mg ; CIS : 6 845 299 4

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE  
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT  
TEPEZZA 500 MG, Poudre pour solution à diluer pour perfusion  
DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE  
EN APPLICATION DU 2<sup>ème</sup> ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 6 septembre 2024, complétée le 24 septembre 2024, le 20 décembre 2024, le 10 janvier 2025, le 20 janvier 2025, le 31 janvier et le 10 février 2025 ;

Nom du demandeur : AMGEN SAS

Dénomination du médicament : **Tepezza 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion**

DCI/nom de code : Teprotumumab

Indication thérapeutique revendiquée : Traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère

**Avis de l'ANSM :**

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament «**Tepezza 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion** » dans l'indication thérapeutique : « Traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Vincent Gazin, Directeur Adjoint Europe et Innovation

**Annexe :** motivation scientifique de l'avis de l'ANSM  
**Pièces jointes** RCP/étiquetage/notice

## Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

La spécialité Tepezza fait l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) centralisée et est en cours d'évaluation par l'Agence européenne des médicaments (EMA) dans une indication similaire à celle de la demande d'autorisation d'accès précoce (AAP).

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- Au plan de la qualité pharmaceutique :

Le médicament proposé pour une mise à disposition dans le cadre de cet accès précoce est celui qui est autorisé aux Etats-Unis. Dans ce contexte, la qualité pharmaceutique de ce médicament est suffisamment démontrée pour garantir la sécurité des patients, dans le cadre de l'indication thérapeutique et des conditions d'utilisation de l'accès précoce revendiqué.

- Au plan toxicologique/préclinique :

Le médicament a été préalablement évalué et autorisé en France dans le cadre d'un essai clinique. Dans ce contexte, les données toxicologiques/précliniques sont donc estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre de l'accès précoce revendiqué.

- Au plan de l'évaluation clinique :

Les données cliniques des trois études pivotales ont permis d'établir le bénéfice de Tepezza chez les patients présentant une forme active d'ophtalmopathie basedowienne notamment sur les critères objectifs tels que le score d'activité clinique et l'exophtalmie. En effet, les taux de répondeurs sont significativement plus élevés dans le groupe traité par Tepezza comparativement au groupe traité par placebo.

Dans l'étude de phase 2 (TED01RV), le taux de répondeurs a été défini par le pourcentage de patients présentant une réduction  $\geq 2$  points du score d'activité clinique et une réduction  $\geq 2$  mm de la mesure de l'exophtalmie dans l'œil étudié, par rapport à l'inclusion, sans dégradation correspondante (augmentation  $\geq 2$  points du score d'activité clinique ou augmentation  $\geq 2$  mm de l'exophtalmie dans l'autre œil). Dans cette étude, **69%** des patients traités par téprotumumab étaient répondeurs à la semaine 24 versus **20%** dans le groupe placebo ( $p < 0.001$ ). Le critère d'évaluation principal des études de phase III OPTIC et OPTIC-J était le taux de répondeurs pour l'exophtalmie à la semaine 24 (défini comme la proportion de patients présentant une réduction  $\geq 2$  mm de l'exophtalmie dans l'œil étudié par rapport à l'inclusion, sans dégradation (augmentation  $\geq 2$  mm) de l'exophtalmie dans l'autre œil. Dans l'étude OPTIC, **82.9 %** des patients traités par téprotumumab étaient répondeurs à la semaine 24 versus **9.5 %** dans le groupe placebo ( $p < 0.001$ ). Dans l'étude OPTIC-J, **88.9 %** des patients traités par téprotumumab étaient répondeurs à la semaine 24 versus **11.1%** des patients dans le groupe placebo ( $p < 0.0001$ ).

Le critère d'évaluation principal de l'étude HZNP-TEP-403 chez les patients atteints d'une ophtalmopathie basedowienne au stade chronique était la variation moyenne de l'exophtalmie dans l'œil étudié à la semaine 24 par rapport à l'inclusion. La variation moyenne de l'exophtalmie à la semaine 24 par rapport à l'inclusion était de **-2.4 mm** dans le groupe traité par téprotumumab versus **-0.92** dans le groupe placebo ( $p = 0.0004$ ).

Cet effet est moins convainquant dans les formes chroniques bien qu'un effet de Tepezza sur l'exophtalmie est significativement plus important que le placebo dans une étude pivotale. Cet effet a été également observé dans les données de la littérature.

Concernant les risques, des cas de déficience auditive, d'hyperglycémie et de maladies entériques inflammatoires ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant déjà des antécédents. Des mesures supplémentaires de réduction des risques (matériel éducatif) pour atténuer notamment le risque de déficience auditive seront mises en place afin de mieux prendre en charge ce risque et surtout d'informer efficacement les prescripteurs et les patients sur ce risque qui peut peser dans la décision d'initiation du traitement.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « Tepezza 500 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion » dans l'indication thérapeutique « Traitement des patients adultes atteints d'ophtalmopathie basedowienne modérée à sévère. »

Le RCP, l'étiquetage et la notice proposés par l'ANSM dans ce cadre sont joints.

Conformément aux dispositions prévues à l'article R.5121-144 du code de la santé publique, une dérogation est accordée pour la mise à disposition dans le cadre de l'AAP des conditionnements commerciaux aux Etats-Unis, accompagnés systématiquement de la notice papier telle que validée dans le cadre de l'AAP afin que chaque boîte utilisée dans ce cadre dispose de cette notice adaptée.