Gemeinsamer Bundesausschuss

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V):

Teprotumumab (Endokrine Orbitopathie)

Vom 20. August 2026

Inhalt

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger ... 3

B. Bewertungsverfahren ... 4

1. Bewertungsgrundlagen ... 4

2. Bewertungsentscheidung ... 4

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 4

2.2 Nutzenbewertung ... 4

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens ... 5

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens ... 6

2. Ablauf der mündlichen Anhörung ... 10

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen ... 11

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung ... 11

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ... 12

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH ... 12

5.2 Stellungnahme der PD Dr. med. Aylin Garip Kübler ... 50

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG ... 54

5.4 Stellungnahme der Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG) ... 60

5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ... 78

5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ... 83

D. Anlagen 103
1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung 103
2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....117

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1317/#beschluesse

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 23.09.2026 B5

(https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 27. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Teprotumumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juni 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 30. Juli 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Gemeinsamer Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teprotumumab (Endokrine Orbitopathie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Teprotumumab
- **Handelsname:** Tepezza
- **Therapeutisches Gebiet:** Endokrine Orbitopathie (Augenerkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2026-03-01-D-1296

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.06.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.06.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1
(PDF 498,15 kB)

Modul 2
(PDF 1,23 MB)

Modul 3A
(PDF 2,06 MB)

Modul 3B
(PDF 1,56 MB)

Modul 4A
(PDF 2,32 MB)

Modul 4B
(PDF 2,46 MB)

Anhang zu Modul 4B

(PDF 526,36 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,17 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Teprotumumab (Tepezza)

TEPEZZA wird zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie bei Erwachsenen angewendet.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

a. **Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium; Erstlinientherapie**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teprotumumab: Individualisierte Therapie unter Auswahl von
   - Methylprednisolon
   - Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil

b. **Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teprotumumab: Individualisierte Therapie unter Auswahl von
   - Methylprednisolon
   - Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin
   - Rituximab (Monotherapie)

c. **Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Teprotumumab: beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Februar 2026

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.06.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 672,71 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren
(PDF 210,80 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.06.2026
- Mündliche Anhörung: 06.07.2026

Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word
(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.06.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Teprotumumab - 2026-03-01-D-1296*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.07.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed** (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. Juli 2026 um 15:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

Wirkstoff Teprotumumab

Ablauf

1) **Allgemeine Aspekte**

2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie[1]**

3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit[1] des Zusatznutzens**

4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**

5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

6) **Therapiekosten, auch im Vergleich[1] zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

[1]Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Amgen GmbH	22.06.2026
PD Dr. med. Aylin Garip Kübler	21.06.2026
Roche Pharma AG	22.06.2026
Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutsch-lands e.V. (BVA)Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)	22.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.06.2026
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)	22.06.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Amgen GmbH						
Frau Friederich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Kropff	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Dr. Medelnik	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Siegmeier	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Roche Pharma AG						
Frau Schlagmüller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Luig	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutsch-lands e.V. (BVA)Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)						
Frau Prof. Dr. Eckstein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Frau Prof. Dr. Ponto	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab/ TEPEZZA®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Amgen nimmt zu folgenden allgemeinen Aspekten Stellung: I. Therapeutischer Bedarf und Stellenwert von Teprotumumab bei mittelschwerer bis schwerer EO II. Relevanz von Tocilizumab bei der Behandlung der EO III. Patientenrelevanz des Exophthalmus, einer zentralen klinischen Manifestation der EO IV. Position von Amgen (Gesamtschau) A.	
I. <u>Therapeutischer Bedarf und Stellenwert von Teprotumumab bei mittelschwerer bis schwerer EO</u> **Endokrine Orbitopathie und aktuelle Therapielandschaft** Die endokrine Orbitopathie (EO), ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die überwiegend im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt und das Weichteilgewebe sowie die extraokulären Muskeln der Orbita betrifft (1, 2). Pathophysiologisch ist die EO durch entzündliche Veränderungen sowie durch Gewebeumbau- und Gewebeexpansionsprozesse gekennzeichnet, die zu strukturellen und funktionellen Einschränkungen führen (1, 2). Klinisch manifestiert sich die EO unter anderem durch Exophthalmus (Proptosis), Diplopie (Doppeltsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiger Lidschluss) und eingeschränkte Augenmotilität (3, 4). Diese Manifestationen sind häufig mit Schmerzen, Sehstörungen und	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer direkten Beeinträchtigung der Alltagsfunktion verbunden (2, 5, 6). Der Exophthalmus kann nicht nur das äußere Erscheinungsbild erheblich verändern, sondern auch mit okulären Schmerzen, Lagophthalmus, Hornhautexposition und in schweren Fällen mit einer Gefährdung des Sehvermögens einhergehen (7-10). Diplopie kann die visuelle Wahrnehmung stark einschränken sowie alltägliche Aktivitäten erheblich beeinträchtigen und zu Sehverlust führen (11). Insgesamt führt die Kombination aus Sehproblemen, persistenten Beschwerden, funktionellen Einschränkungen und sichtbaren Veränderungen des Erscheinungsbildes zu einer erheblichen Belastung im Alltag, einschließlich Einschränkungen beim Lesen, bei beruflichen und sozialen Aktivitäten, bei der Mobilität und Körperpflege sowie zu einer anhaltenden emotionalen Belastung (4, 6, 12-16). Der Krankheitsverlauf der EO ist typischerweise biphasisch. Das akute Krankheitsstadium ist durch Entzündungsprozesse, Expansion des retroorbitalen Fett- und Muskelgewebes sowie eine vermehrte Hyaluronsäureproduktion gekennzeichnet und dauert unbehandelt in der Regel zwischen 6 Monaten und 3 Jahren (5, 17, 18). In der chronischen Phase nimmt die entzündliche Aktivität häufig ab, strukturelle Veränderungen wie Fibrose, Exophthalmus, Diplopie, eingeschränkte Augenmotilität, okuläre Schmerzen, Sehstörungen und entstellende Veränderungen können jedoch bestehen bleiben (5, 19, 20). Viele Patientinnen und Patienten bleiben daher auch nach Abklingen der akuten Entzündungsphase stark symptomatisch und erreichen nur selten wieder ihren prämorbiden Zustand (5, 19, 21, 22). Die derzeitige Therapielandschaft für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO ist stark limitiert. Zugleich ist die Evidenzlage zu den bisher eingesetzten Therapieoptionen insgesamt unzureichend,	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
insbesondere im Hinblick auf belastbare vergleichende Daten. Im Anwendungsgebiet sind in Deutschland derzeit für das akute Krankheitsstadium ausschließlich Glukokortikoide wie intravenöses Methylprednisolon (IVMP), Prednisolon und Prednison zugelassen (23). Diese wirken primär entzündungshemmend, adressieren aber nicht zielgerichtet die pathologische Ursache der Erkrankung und besitzen damit nur eine sehr begrenzte Wirkung auf die nicht-entzündlichen bzw. strukturellen Manifestationen der EO wie Exophthalmus und Diplopie (3, 24-27). Zudem sind Glukokortikoide mit relevanten Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, Hypertonie, Schlafstörungen, Gewichtszunahme, Depressionen, Psychosen, Entwicklung eines Cushing-Syndroms sowie in seltenen Fällen schwerer Lebertoxizität verbunden (25, 27-30). Ein erheblicher Anteil der Patientinnen und Patienten spricht nicht ausreichend auf die Therapie an oder erleidet nach Absetzen ein Rezidiv (28, 31-33). Auch der Einsatz von Mycophenolat (MMF) in Kombination mit Glukokortikoiden ist aufgrund der begrenzten Evidenzlage sowie zusätzlicher Nebenwirkungen limitiert (4, 25, 34, 35).	Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Teprotumumab Glukokortikoide (Methylprednisolon, Prednisolon, Prednison) zugelassen.
Weitere Therapieoptionen wie Glukokortikoide in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin und rehabilitative chirurgische Eingriffe im chronischen Krankheitsstadium sind ebenfalls mit wesentlichen Einschränkungen verbunden (3, 4, 36). Auch Rituximab, Tocilizumab sowie ein 2. Zyklus IVMP werden in der European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO)-Leitlinie und der American Thyroid Association (ATA)-/European Thyroid Association (ETA)-Konsenserklärung als mögliche Zweitlinientherapien aufgeführt (3, 4). Gleichwohl bestehen auch für diese Therapieoptionen Limitationen. Im Versorgungsalltag nehmen insbesondere Rituximab	Entsprechend der genannten (EUGOGO)-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Hierdurch ergeben sich spezifische Therapieempfehlungen aufgrund derer es als sachgerecht erachtet wird, für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Aufteilung der Patientengruppen in Abhängigkeit davon vorzunehmen, ob die Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie für eine Erstlinientherapie oder bereits für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen. Darüber hinaus wird vor dem Hintergrund der

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und ein erneuter IVMP-Zyklus eine nachrangige Rolle ein und kommen in der Regel nur bei ausgewählten Patientinnen und Patienten in Betracht. Tocilizumab wird im deutschen Versorgungsalltag regelhafter eingesetzt. Neben Teprotumumab stehen für das chronische Krankheitsstadium derzeit keine weiteren zugelassenen medikamentösen Therapie-optionen zur Verfügung. Im Wesentlichen kommen ausschließlich chirurgische Eingriffe in Betracht, mit denen bei nachgewiesener starker Beeinträchtigung des Alltages und vollständig abgeklungener entzündlicher Aktivität, funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen behandelt werden können (3). Da operative Maßnahmen in der Regel mehrere hochinvasive Eingriffe erfordern und mit potenziellen Komplikationsrisiken verbunden sind, stellen sie nicht für alle Betroffenen eine akzeptable Therapieoption dar. Für diese Patientinnen und Patienten verbleibt daher lediglich beobachtendes Abwarten als einzige Alternative. Zusammenfassend decken die verfügbaren Therapieoptionen den therapeutischen Bedarf bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO nur unzureichend. Die derzeit verfügbaren medikamentösen Optionen im akuten Krankheitsstadium wirken primär entzündungshemmend, weisen relevante Nebenwirkungen und Kontraindikationen auf und adressieren die gewebeexpansiven sowie funktionell besonders belastenden Manifestationen der EO nur begrenzt. Im chronischen Krankheitsstadium bestehen trotz abgeklungener entzündlicher Aktivität häufig weiterhin ausgeprägte strukturelle und funktionelle Beeinträchtigungen, die für die Betroffenen mit einem hohen Leidensdruck verbunden sind. Zugleich stehen keine weiteren medikamentösen Therapieoptionen zur	Leitlinienempfehlungen zwischen dem akuten Krankheitsstadium und dem chronischen Krankheitsstadium unterschieden.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung, sodass hochinvasive chirurgische Eingriffe die einzige aktive Behandlungsmöglichkeit darstellen. Die dargestellte Versorgungssituation zeigt einen fortbestehenden hohen therapeutischen Bedarf bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO. **Stellenwert von Teprotumumab** Teprotumumab adressiert diesen ungedeckten therapeutischen Bedarf durch einen zielgerichteten Wirkmechanismus. Als monoklonaler Antikörper bindet Teprotumumab an den insulinähnlichen Wachstumsfaktor 1-Rezeptor und hemmt dessen Signalübertragung. Teprotumumab wirkt somit nicht ausschließlich entzündungshemmend, sondern beeinflusst auch die gewebeexpansiven Prozesse in der Orbita und kann zu einer Reduktion von expandiertem orbitalem Muskel- und Fettgewebe beitragen. Teprotumumab ist damit die erste zugelassene zielgerichtete Therapieoption, die den Krankheitsmechanismus der EO direkt beeinflusst und remodellierend auf die Gewebeexpansion und die Entzündungssymptomatik wirkt (37, 38).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Die klinischen Daten bestätigen diesen therapeutischen Stellenwert sowohl im akuten wie auch im chronischen Krankheitsstadium. Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium zeigten die Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 (OPTIC) eine statistisch signifikante sowie klinisch und patienten-relevante Verbesserung des Exophthalmus und des klinischen Aktivitätsscore (Clinical Activity Score, CAS), eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der Diplopie um ≥ 1 Grad sowie eine statistisch signifikante Verbesserung der Graves Orbitopathy Quality of Life (GO-QoL) Fragebogen-Gesamtpunktzahl, begleitet von	Da es sich bei den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 um Placebo-kontrollierte Studien handelt, in denen keine der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen der Erst- oder Zweitlinientherapie eingesetzt wurden, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium abzuleiten.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verbesserungen der Subskalen „Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“. Gleichzeitig ergab sich aufgrund des insgesamt verträglichen Sicherheitsprofils kein Beleg für ein höheres Schadens-potenzial durch Teprotumumab. ***Akutes Krankheitsstadium*** Zwar liegen keine direkt vergleichenden Daten gegenüber den bisherigen Therapieoptionen vor, Ergebnisse eines indirekten Vergleichs zeigen, dass Teprotumumab in der Erstlinie im akuten Krankheitsstadium gegenüber IVMP bzw. IVMP+MMF klinisch relevante Vorteile erzielt. Gegenüber IVMP war Teprotumumab mit einer statistisch signifikant stärkeren Reduktion des Exophthalmus assoziiert (Mittlere Differenz (MD): -2,38 mm (95 %-Konfidenzintervall (KI) [-3,89; -0,87])) und zeigte eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen der Diplopie (Odds Ratio (OR): 3,01 (95 %-KI [1,42; 6,38])). Auch im Vergleich zu IVMP+MMF ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab hinsichtlich der Exophthalmus-Reduktion (MD: -2,50 mm (95 %-KI [-4,37; -0,64])) (39). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einem publizierten indirekten Vergleich, der ebenfalls Vorteile von Teprotumumab gegenüber IVMP bezogen auf Exophthalmus-Reduktion und Diplopie-Ansprechen zeigt (26). Darüber hinaus zeigen Ergebnisse eines weiteren publizierten indirekten Vergleichs, dass Teprotumumab gegenüber IVMP auch hinsichtlich der krankheitsspezifischen Lebensqualität klinisch relevante Vorteile erzielt. Für den GO-QoL-Gesamtscore zeigte sich eine signifikant stärkere Verbesserung zugunsten von Teprotumumab (MD: 13,26 Punkte (95 %-KI [7,44; 19,09])). Konsistente Vorteile zeigten sich auch in den Subskalen „Erscheinungsbild“ (MD: 7,50 Punkte (95 %-KI	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
[0,35; 14,64])) und „Visuelle Funktion“ (MD: 17,66 Punkte (95 %-KI [7,86; 27,47])) (40). Ergänzend zu den Ergebnissen in der Erstlinie zeigt Teprotumumab auch im indirekten Vergleich gegenüber Tocilizumab und Rituximab in der Zweitlinie konsistente Vorteile. Gegenüber Tocilizumab ergab sich eine statistisch signifikant stärkere Reduktion des Exophthalmus (MD: -1,20 mm (95 %-KI [-2,07; -0,32])). Für das Diplopie-Ansprechen zeigte sich gegenüber Tocilizumab ein numerischer Vorteil zugunsten von Teprotumumab (OR: 2,55 (95 %-KI [0,52; 12,43])) (41). Diese Ergebnisse werden durch eine retrospektive Analyse weiter gestützt, die für Teprotumumab gegenüber Tocilizumab Vorteile hinsichtlich im Anwendungsgebiet relevanter Morbiditätsendpunkte, der gesundheits-bezogenen Lebensqualität sowie der Rezidivrate zeigte (42). Gegenüber Rituximab zeigte Teprotumumab eine statistisch signifikant stärkere Exophthalmus-Reduktion (MD: -3,65 mm (95 %-KI [-5,07; -2,23])) sowie eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für ein Diplopie-Ansprechen (OR: 38,95 (95 %-KI [3,24; 468,28])) (41). Damit liegen auch im Vergleich zu weiteren immunmodulatorischen Therapieoptionen konsistente Hinweise auf relevante Vorteile und einen Zusatznutzen von Teprotumumab bei zentralen Krankheits-manifestationen der akuten mittelschweren bis schweren EO vor. ***Chronisches Krankheitsstadium*** Für das chronische Krankheitsstadium liegt mit der Studie HZNP-TEP-403 eine für die Nutzenbewertung geeignete randomisierte kontrollierte Studie vor. Die Zulassungsstudie schloss ausschließlich Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer chronischer EO ein, bei denen eine fortbestehende Symptomatik und funktionelle Einschränkungen vorlagen. Teprotumumab zeigte	In der EUGOGO-Leitlinie von 2021 ist definiert, dass bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie eine nicht sehkraftbedrohende Erkrankung vorliegt, jedoch mit Auswirkungen auf das tägliche Leben, die ausreichen, um Risiken einer Immunsuppression (aktive Erkrankung) oder eines chirurgischen Eingriffs (inaktive Erkrankung) zu rechtfertigen. In diesem Fall seien in der Regel zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt:

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) beobachtendes Abwarten, operationalisiert als Placebo, einen Zusatznutzen, der sich insbesondere in signifikanten Verbesserungen klinisch relevanter Endpunkte widerspiegelt. Dies umfasst eine statistisch signifikante sowie klinisch und patientenrelevante Verbesserung des Exophthalmus: Eine Reduktion des Exophthalmus um ≥ 2 mm im Studienauge wurde unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo mehr als doppelt so häufig erreicht (61,9 % vs. 25,0 %). Dies entspricht einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der Ansprechrate um 36,9 % (Risikodifferenz (RD): 0,37 (95 %-KI [0,05; 0,59]); p-Wert = 0,0070). Der relative Vergleich bestätigte die signifikanten Vorteile von Teprotumumab in Bezug auf den Exophthalmus (Relatives Risiko (RR): 2,48 (95 %-KI [1,12; 5,49]); p-Wert = 0,0070). Zudem zeigte sich ein positiver Trend hinsichtlich der Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad, der durch das Ergebnis zum vollständigen Ansprechen der binokularen Diplopie bestätigt wurde (43, 44). Die beobachtenden Verbesserungen sprechen allerdings für einen klinisch relevanten therapeutischen Effekt von Teprotumumab. Die Wirkung und Verbesserung der Diplopie durch Teprotumumab konnte in weiteren Erhebungen bestätigt werden (20, 45). Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse der Funktionsskala „Visuelle Funktion“ und der Gesamtpunktzahl des GO-QoL, dass Teprotumumab im Vergleich zu Placebo häufiger zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führte (23,8 % vs. 10,0 % sowie 26,2 % vs. 25,0 %) und das Risiko einer Verschlechterung tendenziell verringern konnte. Auch in dieser Studie ergab sich kein Beleg für ein höheres Schadenspotenzial von Teprotumumab (43, 44).	• Lidretraktion von ≥ 2 mm • moderate bis schwere Weichteilbeteiligung • Proptosis von ≥ 3 mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht • inkonstante oder konstante Diplopie Vor dem Hintergrund, dass die Proptosis (wie oben beschrieben) ein Einschlusskriterium der Studie HZNP-TEP-403 darstellte, wird davon ausgegangen, dass das Kriterium Proptosis bei einem Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt war. Dahingegen wurde die Weichteilbeteiligung in der Studie nicht erfasst. Demnach bleibt unklar, inwiefern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium der moderaten bis schweren Weichteilbeteiligung erfüllt war. Eine konstante oder inkonstante Diplopie lag lediglich bei 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor, eine Lidretraktion wurde im Rahmen der Studie HZNP-TEP-403 bei lediglich einer Person in der Krankheitsgeschichte dokumentiert. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde durch die beteiligten Klinikerinnen betont, dass eine relevante Proptosis in der klinischen Praxis in der Regel nicht isoliert auftrete, sondern üblicherweise mit weiteren EUGOGO-Kriterien assoziiert sei (insbesondere mit einer Weichteilbeteiligung). Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA die Studie HZNP-TEP-403 trotz der verbleibenden Unsicherheiten, welche sich aus der fehlenden Erhebung der EUGOGO-Kriterien ergeben, als eine mit Einschränkungen geeignete Evidenzgrundlage, um eine Bewertung von Teprotumumab in Bezug auf Patientinnen und Patienten mit chronischer endokriner Orbitopathie vorzunehmen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Teprotumumab stellt daher eine wichtige und erforderliche Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO dar. Als erste zielgerichtete Therapie adressiert Teprotumumab zentrale, für die Betroffenen unmittelbar relevante Krankheitsmanifestationen und deckt damit einen bislang unzureichend erfüllten therapeutischen Bedarf. Der Stellenwert von Teprotumumab spiegelt sich auch in der EUGOGO-Leitlinie sowie in der ATA/ETA-Konsenserklärung wider, die beide bereits vor der Zulassung in Europa Empfehlungen zum Einsatz von Teprotumumab ausgesprochen haben (3, 4). In einer kürzlich veröffentlichten Übersichtsarbeit wird Teprotumumab zudem als präferierte Erstlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit Exophthalmus und Diplopie positioniert (46). Teprotumumab stellt daher eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.	Hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen zeigten sich weder Vor- noch Nachteile für Teprotumumab gegenüber Placebo. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich in der Domäne visuelle Funktion des GO-QoL bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings liegt das 95 %-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist.
II. <u>Relevanz von Tocilizumab bei der Behandlung der EO</u> Für die Behandlung der mittelschweren bis schweren endokrinen EO im akuten Krankheitsstadium ist in Deutschland neben Teprotumumab nur Methylprednisolon bzw. Prednison/Prednisolon zugelassen. Der Großteil der im Versorgungsalltag regelhaft eingesetzten weiteren Therapieoptionen wird off-label angewendet. Der Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist Tocilizumab wird in der aktuell gültigen EUGOGO-Leitlinie als Zweitlinientherapie im akuten Krankheitsstadium empfohlen (3). Auch die ATA und die ETA empfehlen in ihrer Konsenserklärung zur Behandlung der EO Tocilizumab als Therapieoption zur Krankheitsinaktivierung, insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Glukokortikoide oder bei Kontraindikationen gegenüber Glukokortikoiden (4). Eine neuere Übersichtsarbeit positioniert Tocilizumab als präferierte Erstlinientherapie bei dominierenden Exophthalmus und/oder Diplopie sofern Teprotumumab nicht verfügbar ist, bzw. als präferierte Therapieoption, wenn die Entzündungsaktivität die dominante Symptomatik der mittelschweren bis schweren EO darstellt (46). Auch im deutschen Versorgungsalltag konnte bei therapierefraktären Patientinnen und Patienten eine signifikante Reduktion der Entzündungsaktivität unter Tocilizumab gezeigt werden (47). Die Versorgungsrelevanz von Tocilizumab wurde zudem durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) anerkannt, der Anfang 2026 die Expertengruppe Off-Label damit beauftragt hat, die Evidenz für Tocilizumab zur Behandlung der EO zu bewerten (48, 49). Daher ist es nicht nachvollziehbar, warum Tocilizumab nicht als ZVT für das akute Krankheitsstadium benannt wurde – da hierdurch nicht die aktuelle medizinische Versorgungspraxis widergespiegelt wird.	
III. <u>Patientenrelevanz des Exophthalmus, einer zentralen klinischen Manifestation der EO</u> *„Als patientenrelevant soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt.“ IQWiG Methodenpapier 8.0 (50)* Der Exophthalmus (Proptosis) stellt ein zentrales klinisches Merkmal der EO dar und kann für betroffene Patientinnen und Patienten mit erheblichen funktionellen, okulären sowie psychosozialen Belastungen	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verbunden sein. Vor dem Hintergrund des im Methodenpapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zugrunde gelegten Verständnisses von Patientenrelevanz ist der Exophthalmus nicht lediglich als objektivierbarer ophthalmologischer Befund, sondern als direkt patientenrelevante Krankheitsmanifestation einzuordnen. Pathophysiologisch entsteht der Exophthalmus durch eine Zunahme des retroorbitalen Volumens infolge entzündlicher Prozesse des Muskel- und Fettgewebes sowie vermehrter Produktion und Ausschüttung von Glykosaminoglykanen durch gewebeansässige Fibroblasten, wodurch der Bulbus nach vorne verdrängt wird. Die Ausprägung des Exophthalmus kann mittels Hertel-Exophthalmometrie objektiv und weitgehend frei von subjektiven Einflüssen erfasst werden (7). Für Patientinnen und Patienten ist der Exophthalmus unmittelbar wahrnehmbar. Die Vorwölbung des Augapfels geht häufig mit Schmerzen sowie einem Druck- oder Spannungsgefühl einher und beeinträchtigt dadurch sowohl das allgemeine Wohlbefinden als auch das Erscheinungsbild der Betroffenen erheblich (51). Die zugrunde liegende Expansion des orbitalen Gewebes führt dabei nicht nur zur Protrusion des Bulbus, sondern kann auch die Funktion und Koordination der extraokulären Muskulatur beeinträchtigen und dadurch funktionelle Sehstörungen begünstigen (2, 20). Eine Reduktion des Exophthalmus ist daher auch funktionell relevant, da sie mit einer Verringerung des Auftretens von Diplopie einhergehen kann und somit über eine rein morphologische bzw. kosmetische Veränderung hinausgeht (52). Darüber hinaus kann ein ausgeprägter Exophthalmus zu unvollständigem Lidschluss führen. Der hieraus resultierende	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lagophthalmus begünstigt Folgekomplikationen wie Augentrockenheit, Hornhautschäden, Infektionen und Hornhautulzerationen. Bei schwerer Ausprägung kann dies auch mit einer relevanten Beeinträchtigung des Sehvermögens einhergehen, durch Entstehung einer sogenannten Expositionskeratopathie (7-10). Neben den unmittelbar spürbaren Beschwerden ist der Exophthalmus aufgrund der sichtbaren Veränderung des äußeren Erscheinungsbildes mit einer erheblichen psychosozialen Belastung verbunden. Er kann von den Betroffenen als entstellend wahrgenommen werden und ist mit psychosozialem Stress, sozialer Stigmatisierung, vermindertem Selbstwertgefühl und einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert (12, 13, 15, 53, 54). Darüber hinaus können funktionelle Einschränkungen, etwa beim Lesen, Gehen oder Autofahren, den Alltag der Patientinnen und Patienten zusätzlich erheblich beeinträchtigen und in schweren Fällen zu Arbeitsunfähigkeit oder Erwerbsminderung beitragen (12, 13). Die Patientenrelevanz einer Reduktion des Exophthalmus ergibt sich somit nicht allein aus der objektivierbaren Veränderung eines ophthalmologischen Befundes, sondern aus der unmittelbaren Relevanz dieser Krankheitsmanifestation für Morbidität, Funktionsfähigkeit, äußeres Erscheinungsbild und gesundheitsbezogene Lebensqualität. Eine vergleichbare Bewertungssystematik wurde vom G-BA bereits in mehreren Verfahren herangezogen. So wurde sowohl in den Verfahren zu Selumetinib als auch im Verfahren zu Mirdametinib bei Neurofibromatose Typ 1 der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ als patientenrelevant erachtet, da in der jeweiligen Indikation ein Sonderfall vorliegt. Begründet wurde dies damit, dass Tumoren teilweise äußerlich sichtbar sein können, sich zum Teil in	*Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire (GO-QoL)* Beim GO-QoL handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit endokriner Orbitopathie. Der Fragebogen setzt sich aus den Domänen visuelle Funktion und Erscheinungsbild mit insgesamt 16 Fragen zusammen. Pro Domäne werden 8 Fragen (Bezugszeitraum 1 Woche) auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Zur Bildung der Domänenscores werden jeweils die Punktwerte der Fragen 1 bis 8 (visuelle Funktion) und der Fragen 9 bis 16 (Erscheinungsbild) aufaddiert und anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Hierbei bedeutet ein höherer Domänenscore eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bildung eines Gesamtscores über alle 16 Fragen ist nicht validiert. Für die Domäne visuelle Funktion zeigt sich bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Domäne Erscheinungsbild zeigt sich bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und darüber hinaus mit Funktionseinschränkungen einhergehen können, unabhängig davon, ob die Tumoren äußerlich sichtbar sind. Voraussetzung für die Anerkennung der Patientenrelevanz war dabei jeweils, dass durch eine geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgröße relevant reduziert wird (55-57). Diese vom G-BA herangezogene Argumentation ist auf den Exophthalmus bei EO übertragbar. Auch beim Exophthalmus handelt es sich um eine krankheitsbedingte, äußerlich sichtbare Veränderung, die sich in einer für die Betroffenen unmittelbar wahrnehmbaren Entstellung manifestieren kann. Zugleich ist der Exophthalmus nicht auf einen kosmetischen Aspekt zu reduzieren, da er mit okulärer Morbidität, funktionellen Einschränkungen, psychosozialer Belastung und einer relevanten Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität assoziiert ist. Der Sonderfall, den der G-BA in den genannten Verfahren anerkannt hat – die Kombination aus äußerlich sichtbarer Krankheitsmanifestation, möglicher Entstellung und funktioneller Beeinträchtigung – liegt somit auch beim Exophthalmus vor. Darüber hinaus ist der Exophthalmus mittels Hertel-Exophthalmometrie objektiv und standardisiert messbar. In der Studie HZNP-TEP-403 betrug der mittlere Exophthalmus zu Baseline 24,4 mm und weist damit auf eine deutlich ausgeprägte orbitale Beteiligung hin (58). Diese Veränderung ist daher nicht als rein kosmetische Befundänderung, sondern als patientenrelevante Verbesserung einer sichtbaren, belastenden und funktionell relevanten Krankheitsmanifestation zu bewerten. Die klinische Relevanz des Exophthalmus spiegelt sich auch in seiner festen Verankerung in maßgeblichen Leitlinien zur EO wider.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sowohl die EUGOGO-Leitlinie als auch die ATA/ETA-Konsenserklärung berücksichtigen den Exophthalmus als zentralen Parameter zur Beurteilung von Krankheitsschwere und Krankheitsaktivität (3, 4). Darüber hinaus definiert die EUGOGO-Leitlinie eine Reduktion des Exophthalmus um ≥ 2 mm als klinisch bedeutsam im Rahmen der Beurteilung des Therapieansprechens (3). Eine stärkere Beeinträchtigung des äußeren Erscheinungsbildes ist zudem mit einer erhöhten Inanspruchnahme psychotherapeutischer Unterstützung assoziiert. So nehmen insgesamt mehr als 20 % der betroffenen Patientinnen und Patienten psychotherapeutische Hilfe in Anspruch. Unter den krankheitsbezogenen Symptomen weist der Exophthalmus den stärksten Zusammenhang mit Selbstwahrnehmung und Selbstwertgefühl auf (13). Auch bei vergleichbarer Diplopie-Ausprägung zeigt sich bei stärker ausgeprägtem Exophthalmus eine stärkere Beeinträchtigung des Gesundheitszustands. Der Exophthalmus betrifft damit nicht allein das äußere Erscheinungsbild, sondern unmittelbar das krankheitsbezogene Befinden sowie die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten der Betroffenen und ist im Sinne des vom IQWiG zugrunde gelegten Verständnisses von Patientenrelevanz nicht als rein kosmetischer Befund, sondern als patientenrelevante Krankheits-manifestation einzuordnen (59). Vor diesem Hintergrund ist eine klinisch relevante Reduktion des Exophthalmus bei Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO als direkt patientenrelevant anzusehen. Sie adressiert eine unmittelbar sichtbare, von den Betroffenen wahrgenommene und objektivierbare Krankheitsmanifestation, die mit okulärer Morbidität, funktionellen Einschränkungen, Entstellung, psychosozialer Belastung und einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität	Die EUGOGO-Kriterien, die sowohl im Konsensus Statement von 2008 als auch in der Leitlinie von 2021 zur Klassifikation des Schweregrads der Erkrankung genannt werden, wurden in der Studie HZNP-TEP-403 zu Studienbeginn nicht vollständig erhoben. In der EUGOGO-Leitlinie von 2021 ist definiert, dass bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie eine nicht sehkraftbedrohende Erkrankung vorliegt, jedoch mit Auswirkungen auf das tägliche Leben, die ausreichen, um Risiken einer Immunsuppression (aktive Erkrankung) oder eines chirurgischen Eingriffs (inaktive Erkrankung) zu rechtfertigen. In diesem Fall seien in der Regel zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt: • Lidretraktion von ≥ 2 mm • moderate bis schwere Weichteilbeteiligung • Proptosis von ≥ 3 mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht • inkonstante oder konstante Diplopie Vor dem Hintergrund, dass die Proptosis (wie oben beschrieben) ein Einschlusskriterium der Studie HZNP-TEP-403 darstellte, wird davon ausgegangen, dass das Kriterium Proptosis bei einem Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllt war. Dahingegen wurde die Weichteilbeteiligung in der Studie nicht erfasst. Demnach bleibt unklar, inwiefern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium der moderaten bis schweren Weichteilbeteiligung erfüllt war. Eine konstante oder inkonstante Diplopie lag lediglich bei 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor, eine Lidretraktion wurde im Rahmen der Studie HZNP-

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
assoziiert ist. Entsprechend sollte eine adäquat operationalisierte und klinisch relevante Reduktion des Exophthalmus nicht als rein kosmetische Veränderung, sondern als patientenrelevante Verbesserung einer krankheitsbedingten Belastung bewertet werden (60, 61). Zusammenfassend ist der Exophthalmus in der EO ein direkt patientenrelevanter Endpunkt und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.	TEP-403 bei lediglich einer Person in der Krankheitsgeschichte dokumentiert.
IV. <u>Position von Amgen (Gesamtschau)</u> Basierend auf den randomisierten, kontrollierten Studien mit Teprotumumab, den indirekten Vergleichen und dem hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet stellt Teprotumumab bei der mittelschweren bis schweren EO eine **relevante Therapieoption** dar. Mit Teprotumumab steht erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO erstmals eine zielgerichtete, hoch effektive und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung, die über die primär entzündungshemmende Wirkung bisheriger Therapieoptionen hinausgeht und zugleich zentrale gewebeexpansive Manifestationen der EO wie Exophthalmus und Diplopie adressiert. Zusammenfassend ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** von Teprotumumab für Patientinnen und Patienten im **chronischen Krankheitsstadium** und ein **nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen** für Patientinnen und Patienten im **akuten Krankheitsstadium**.	Da es sich bei den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 um Placebo-kontrollierte Studien handelt, in denen keine der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Therapieoptionen der Erst- oder Zeitlinientherapie eingesetzt wurden, sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Teprotumumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium abzuleiten. Für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium liegen aus der Studie HZNP-TEP-403 zum Vergleich von Teprotumumab mit Placebo Daten zu den Endpunkten Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. Insgesamt kann unbeschadet der Frage, ob die Studie HZNP-TEP-403 die Krankheitsschwere mittelschwer bis schwer ausreichend abbildet, unter Berücksichtigung der vorgelegten Ergebnisse kein Zusatznutzen für Teprotumumab abgeleitet werden.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es wird nachfolgend zu diesen spezifischen Aspekten Stellung genommen: I. Adäquate Abbildung der Labelpopulation durch die Studie HNZP-TEP-403 II. Berücksichtigung von Tocilizumab als Teil der ZVT III. Valide Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet IV. Sicherstellung operativer Versorgung bei zwingender medizinischer Indikation in der Studie HZNP-TEP-403 B.	
S. I.8 Z. 29 ff.; S. I.9, Z. 1-2	**I. <u>Adäquate Abbildung der Labelpopulation durch die Studie HZNP-TEP-403</u>** **Anmerkung:** In seiner Nutzenbewertung schließt das IQWiG die vorgelegte Studie HZNP-TEP-403 für das chronische Krankheitsstadium der mittelschweren bis schweren EO mit der Begründung aus, dass die Studienpopulation nicht ausreichend der Gesamtpopulation entspricht und die vorliegenden Daten damit nicht für die Nutzenbewertung geeignet sind.	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Während das chronische Stadium über die Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP-403 abgebildet ist, ist die Studie nicht auf den Schweregrad mittelschwer bis schwer ausgelegt. Für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten liegen keine Angaben zum Schweregrad der Erkrankung vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen zu den Patientencharakteristika ist davon auszugehen, dass weniger als 80 % der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der relevanten Population für Fragestellung 3 (mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium) entsprechen. Die vom pU mit dem Dossier vorgelegten Daten zur Gesamtpopulation sind zur Beantwortung von Fragestellung 3 somit nicht geeignet.“ **Vorgeschlagene Änderung:** Die Studienpopulation der Studie HZNP-TEP-403 bildet den Schweregrad „mittelschwer bis schwer“ ausreichend ab und sollte in der Nutzenbewertung entsprechend berücksichtigt werden. <u>Begründung:</u> Aus Sicht von Amgen, bildet die in der Studie HZNP-TEP-403 untersuchte Patientenpopulation die relevante Population von Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronisch-inaktiven Krankheitsstadium ab.	Während das chronische Krankheitsstadium über die Einschlusskriterien der Studie HZNP-TEP 403 abgebildet ist, wurde die Studienpopulation anhand der Einschlusskriterien nicht auf eine mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie eingegrenzt. Es stand den Prüfärztinnen und -ärzten somit frei, auch Patientinnen und Patienten mit leichter endokriner Orbitopathie in die Studie HZNP TEP-403 einzuschließen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studie darauf ausgelegt war, Patientinnen und

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Einschätzung des IQWiG beruht ausschließlich auf der Annahme, dass die untersuchte Population nicht dem Schweregrad „mittelschwer bis schwer“ zuzuordnen sei. Dem ist zu widersprechen, da die in den relevanten Leitlinien vorgesehene klinische Einordnung des Schweregrades durch das IQWiG zu eng ausgelegt wird. Die vom IQWiG herangezogene EUGOGO-Leitlinie aus 2021 beschreibt Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO als solche, die „gewöhnlicherweise“ („usually“) zwei oder mehr der folgenden Merkmale aufweisen: Lidretraktion ≥ 2 mm, moderate bis schwere Weichteilbeteiligung, Exophthalmus ≥ 3 mm über dem für Ethnie und Geschlecht erwarteten Normalwert oder inkonstante bzw. konstante Diplopie (3). Bereits die Formulierung „usually“ macht deutlich, dass es sich nicht um starre Klassifikationskriterien handelt, die zwingend erfüllt sein müssen, sondern um typische klinische Charakteristika, die eine ärztliche Einordnung des Schweregrades unterstützen sollen. Die Leitlinie sieht somit ausdrücklich einen klinischen Ermessensspielraum vor und definiert keine zwingend zu erfüllende Mindestanzahl von Kriterien. Die Studienpopulation der HZNP-TEP-403 Studie umfasst bereits eines der zentralen Schweregradkriterien vollständig: Ein Exophthalmus von mindestens 3 mm über dem Normalwert stellte	Patienten mit einer endokrinen Orbitopathie vom Schweregrad mittelschwer bis schwer einzuschließen. Die EUGOGO-Kriterien, die sowohl im Konsensus Statement von 2008 als auch in der Leitlinie von 2021 zur Klassifikation des Schweregrads der Erkrankung genannt werden, wurden in der Studie HZNP-TEP-403 zu Studienbeginn nicht vollständig erhoben. In der EUGOGO-Leitlinie von 2021 ist definiert, dass bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie eine nicht sehkraftbedrohende Erkrankung vorliegt, jedoch mit Auswirkungen auf das tägliche Leben, die ausreichen, um Risiken einer Immunsuppression (aktive Erkrankung) oder eines chirurgischen Eingriffs (inaktive Erkrankung) zu rechtfertigen. In diesem Fall seien in der Regel zwei oder mehr der folgenden Kriterien erfüllt: • Lidretraktion von ≥ 2 mm • moderate bis schwere Weichteilbeteiligung • Proptosis von ≥ 3 mm über dem Normwert für Abstammung und Geschlecht • inkonstante oder konstante Diplopie Vor dem Hintergrund, dass die Proptosis (wie oben beschrieben) ein Einschlusskriterium der Studie HZNP-TEP-403 darstellte, wird davon ausgegangen, dass das Kriterium Proptosis bei einem Großteil der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ein Einschlusskriterium der Studie dar und war somit bei 100 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorhanden. Der Exophthalmus stellt dabei nicht lediglich einen kosmetischen Befund dar, sondern ist Ausdruck einer erheblichen strukturellen Erkrankung der Orbita. Der mittlere Exophthalmus von 24,4 mm zu Baseline in der Studie HZNP-TEP-403 weist auf eine deutlich ausgeprägte orbitale Beteiligung und schwere Form des Exophthalmus hin und ist nicht mit einer milden Form der EO vereinbar (58). Darüber hinaus ist die Annahme nicht gerechtfertigt, dass bei der untersuchten Population keine moderate oder schwere Weichteil-beteiligung vorlag. Das Kriterium der Weichteilbeteiligung ist in der EUGOGO-Leitlinie nicht auf entzündliche Veränderungen im Bereich der vorderen Orbita beschränkt. Der niedrige CAS der Studienpopulation dokumentiert lediglich die geringe entzündliche Aktivität der Erkrankung und bestätigt damit das chronisch-inaktive Krankheitsstadium. Aus einem niedrigen CAS kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass keine relevante Weichteilbeteiligung vorliegt. Vielmehr beruht der ausgeprägte Exophthalmus der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten definitionsgemäß auf einer Volumenzunahme orbitaler Weichteile, insbesondere des retrobulbären Fett- und Muskelgewebes sowie Veränderungen der extrazellulären Matrix aufgrund vermehrter Hyaluronsäure Produktion und deren Sekretion. Ohne eine entsprechende	Patienten erfüllt war. Dahingegen wurde die Weichteilbeteiligung in der Studie nicht erfasst. Demnach bleibt unklar, inwiefern bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das Kriterium der moderaten bis schweren Weichteilbeteiligung erfüllt war. Eine konstante oder inkonstante Diplopie lag lediglich bei 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor, eine Lidretraktion wurde im Rahmen der Studie HZNP-TEP-403 bei lediglich einer Person in der Krankheitsgeschichte dokumentiert. Sowohl in der EUGOGO-Leitlinie als auch im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde hervorgehoben, dass bei der Einschätzung des Schweregrades die mit der Erkrankung einhergehenden Auswirkungen auf das tägliche Leben zu berücksichtigen sind. In der Studie HZNP-TEP-403 wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Graves' Ophthalmopathy-Quality-of-Life questionnaire (GO-QoL), welcher die Domänen „visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ umfasst, erhoben. Auf Basis der Daten zur Domäne „visuelle Funktion“ zeigte sich, dass zu Studienbeginn lediglich leichte Einschränkungen bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorlagen. Inwiefern die Daten zu Einschränkungen des psychosozialen Wohlbefindens, welches über die Domäne „Erscheinungsbild“ abgebildet wird, auf relevante Auswirkungen auf das tägliche Leben hinweisen, ist unklar.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Expansion dieser Gewebe wäre die in der Studie geforderte Ausprägung des Exophthalmus nicht möglich. Bildgebende Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten der Studienpopulation zeigen entsprechend teilweise erhebliche Vergrößerungen des orbitalen Fett- und Muskelgewebes (20, 62, 63). Die klinischen Charakteristika der Studienpopulation sprechen daher für das Vorliegen einer Volumenzunahme des retrobulbären Fett- und Muskelgewebes. Auch hinsichtlich der krankheitsbedingten Einschränkung der Lebensqualität spricht die Evidenz für eine Zuordnung der Studienpopulation zum mittelschweren bis schweren Krankheitsstadium. Die EUGOGO-Leitlinie beschreibt als weiteres wesentliches Merkmal chronisch-inaktiver mittelschwerer bis schwerer EO eine Krankheitslast, deren Auswirkungen auf den Alltag ausreichend sind, um die Risiken eines chirurgischen Eingriffs zu rechtfertigen. Die Patientinnen und Patienten der HZNP-TEP-403 Studie wiesen zu Studienbeginn einen mittleren GO-QoL-Gesamtscore von 66,3 Punkten auf (Skala 0 bis 100 Punkte; niedrigere Werte entsprechen einer stärkeren Einschränkung der Lebensqualität). Bezogen auf die Subskala „Erscheinungsbild“ des GO-QoL lag zu Studienbeginn ein mittlerer Wert von 46,4 Punkten vor (43). Dies dokumentiert eine relevante moderate bis schwere krankheitsbedingte Beeinträchtigung der Lebensqualität (5).	Insgesamt reichen die vorgelegten Angaben nicht aus, um den Schweregrad bei den Patientinnen und Patienten in der vorgelegten Studie zu prüfen und abschließend zu beurteilen. Im Rahmen der mündlichen Anhörung wurde durch die beteiligten Klinikerinnen betont, dass eine relevante Proptosis in der klinischen Praxis in der Regel nicht isoliert auftrete, sondern üblicherweise mit weiteren EUGOGO-Kriterien assoziiert sei (insbesondere mit einer Weichteilbeteiligung). Vor diesem Hintergrund erachtet der G-BA die Studie HZNP-TEP-403 trotz der verbleibenden Unsicherheiten, welche sich aus der fehlenden Erhebung der EUGOGO-Kriterien ergeben, als eine mit Einschränkungen geeignete Evidenzgrundlage, um eine Bewertung von Teprotumumab in Bezug auf Patientinnen und Patienten mit chronischer endokriner Orbitopathie vorzunehmen. Infolgedessen werden die Ergebnisse der Studie HZNP-TEP-403 für die Nutzenbewertung herangezogen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zusätzlich wird die Einschätzung durch die aktuellere, gemeinsame transatlantische Konsenserklärung der ATA und ETA aus dem Jahr 2022 gestützt. Diese beschreibt Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronisch-inaktiven Stadium als Personen, die typischerweise „ein oder mehrere“ entsprechende klinische Merkmale aufweisen. Die Konsenserklärung unterstreicht damit, dass die Einordnung des Schweregrades auf einer klinischen Gesamtbetrachtung basiert und nicht von der starren Erfüllung einer bestimmten Anzahl einzelner Kriterien abhängt (4). Dies steht zudem im Einklang mit der Bewertung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), da die Studienpopulation der HZNP-TEP-403 Studie im Zulassungs-verfahren ausreichend war, um die Zulassung von Teprotumumab für die Behandlung der mittelschweren bis schweren EO, einschließlich des chronisch-inaktiven Krankheitsstadiums, zu begründen. Zusammenfassend bestätigen die vorliegenden Daten die in der HZNP-TEP-403 Studie untersuchte Population, die die relevante Patientenpopulation adäquat abbildet. Denn die Patientinnen und Patienten befanden sich im chronisch-inaktiven Krankheitsstadium, wiesen ausnahmslos einen klinisch relevanten Exophthalmus auf, zeigten Hinweise auf eine substanzielle retrobulbäre	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Weichteilbeteiligung und waren durch die Erkrankung relevant in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Vor dem Hintergrund der dargestellten Argumente ist die Studienpopulation der Studie HZNP-TEP-403 als repräsentativ für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung anzusehen und in der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.	
S. II.17, Z. 30-33	**II. <u>Berücksichtigung von Tocilizumab als Teil der ZVT:</u>** **Anmerkung:** Das IQWiG führt in seiner Nutzenbewertung aus, dass zusätzlich Kosten für Tocilizumab als Monotherapie dargestellt wurden. Diese Angaben werden vom IQWiG nicht bewertet, da Tocilizumab keine Therapieoption der vom G-BA benannten ZVT ist. *„Der pU stellt für Fragestellung 2 zusätzlich Kosten für Tocilizumab als Monotherapie dar. Diese Angaben werden im Folgenden nicht bewertet, da sie keine Therapieoption der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt.“* **Vorgeschlagene Änderung:** Aus Sicht von Amgen sollte Tocilizumab als Teil der ZVT für Patientinnen und Patienten im akuten Krankheitsstadium, die für	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eine Zweitlinientherapie in Frage kommen (Subpopulation b), berücksichtigt werden. Vor dem Hintergrund der nachgewiesenen Wirksamkeit von Tocilizumab im Anwendungsgebiet sowie seiner Empfehlung in medizinischen Leitlinien ist eine Nichtberücksichtigung von Tocilizumab nicht sachgerecht und entspricht nicht der aktuellen, deutschen Versorgungspraxis. Begründung: Die aktuell gültige EUGOGO-Leitlinie empfiehlt Tocilizumab explizit als Zweitlinientherapie für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO (3). Tocilizumab findet im deutschen Versorgungskontext entsprechend Anwendung und wird regelhafter eingesetzt. Auch die Konsensuserklärung der ATA/ETA spricht sich für den Einsatz von Tocilizumab zur Krankheitsinaktivierung aus, insbesondere bei Glukokortikoid-resistenten Patientinnen und Patienten bzw. bei Kontraindikationen gegenüber Glukokortikoiden (4). Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 22.01.2026 zudem die Expertengruppe Off-Label beauftragt, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Einsatz von Tocilizumab in der EO zu bewerten. Dies unterstreicht die versorgungsrelevante Bedeutung dieser Therapieoption im Anwendungsgebiet (48, 49). Bei der Festlegung der ZVT hat sich der G-BA ebenfalls an der EUGOGO-Leitlinie orientiert. Klinische Expertinnen und Experten	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	haben sich bereits in diesem Kontext für eine Berücksichtigung von Tocilizumab als Bestandteil der ZVT ausgesprochen (64). Die klinische Evidenz zu Tocilizumab bei EO umfasst eine randomisierte kontrollierte Studie sowie mehrere Beobachtungsstudien. Insgesamt stützen die Daten insbesondere eine krankheitsinaktivierende Wirkung, die sich konsistent in Verbesserungen des CAS zeigt (47, 65-68). Ergänzend wurden Effekte auf weitere ophthalmologische Manifestationen wie Exophthalmus und Diplopie berichtet. Die Evidenzlage ist jedoch primär durch die Beurteilung der Krankheitsaktivität geprägt (42, 69-71). Vor dem Hintergrund der klinischen Evidenz zur Wirkung von Tocilizumab bei Patientinnen und Patienten mit EO, insbesondere bei vorwiegend inflammatorischer Symptomatik sowie bei therapierefraktären Patientinnen und Patienten oder bei Kontraindikationen gegenüber Glukokortikoiden, sollte die ZVT aus Sicht von Amgen für Patientinnen und Patienten im akuten Krankheitsstadium, die für eine Zweitlinientherapie infrage kommen (Subpopulation b), wie folgt gefasst werden: **Individualisierte Therapie unter Auswahl von:** • Methylprednisolon	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	• Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin • Rituximab (Monotherapie) • **Tocilizumab (Monotherapie)**	
S. II.11, Z. 9 ff.; S. II.12, Z. 24-26; S. II.13, Z. 3 ff.	**III. <u>Valide Herleitung der Anzahl der Patienten im Anwendungsgebiet</u>** **Anmerkung:** Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass die Patientenzahlen für die Fragestellungen 1 und 2 insgesamt trotz Unsicherheiten überschätzt sind und für Fragestellung 3 mit Unsicherheit behaftet ist. *„Die Angaben aus dem Positionspapier von Perros et al. [3] sind aus nachfolgend genannten Gründen und daraus resultierenden gegenläufigen Effekten mit Unsicherheit behaftet. […]“* *„Die der Publikationen entnommen Anteilswerte […] beziehen sich auf das Patientenkollektiv mit EO insgesamt und sind somit nur eingeschränkt […] übertragbar.“* *„Durch das Heranziehen der Gegenwahrscheinlichkeit zur Bestimmung der Patientinnen und Patienten mit Erstlinientherapie geht der pU implizit davon aus, dass sich die Patientinnen und Patienten innerhalb eines Betrachtungsjahres ausschließlich*	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	entweder in einer Erstlinientherapie befinden oder dass für sie eine Zweitlinie infrage kommt. Dies ist aufgrund der kurzen Therapiedauern unter Umständen nicht gegeben. […]“ **Vorgeschlagene Änderungen:** Die verwendeten Prävalenzangaben stellen mangels belastbarer deutscher epidemiologischer Daten weiterhin eine sachgerechte Grundlage für die Herleitung der Zielpopulation dar. Die herangezogenen Anteilswerte zum Krankheitsstadium sind zudem durch aktuelle europäische Versorgungsdaten gestützt. Darüber hinaus ist eine ausschließliche Betrachtung inzidenter Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht sachgerecht, da auch prävalente, vortherapierte oder bislang unbehandelte Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Teprotumumab infrage kommen können. <u>Begründung:</u> Für Deutschland liegen bisher keine belastbaren epidemiologischen Kennzahlen zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung vor. Die von Perros et al. (72) berechnete Prävalenzspanne von 29,6 bis 44,5 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen basiert auf publizierten europäischen Inzidenzraten. Die Publikation stellte zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers die bestverfügbare Datenbasis dar.	Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier zugrunde gelegt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie wird insgesamt als überschätzt eingeordnet, zudem sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten begründen sich unter anderem damit, dass die Angaben auf veralteten Datengrundlagen basieren. Auch die Kriterien zur Einteilung der krankheitsschwere basieren auf veralteten Datenquellen, so dass die Kategorie mittelschwere bis schwere Krankheitslast breiter gefasst ist, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt. Zudem wurde der Berechnung die Prävalenz der Erkrankung zugrunde gelegt, was zu einer zusätzlichen Überschätzung der Zielpopulation führt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine kürzlich veröffentlichte spanische retrospektive Beobachtungsstudie, die die Prävalenz der mittelschweren bis schweren EO betrachtet (2013 bis 2023), weist eine Prävalenzspanne von ca. 39 bis 44 Patientinnen und Patienten pro 100.000 Personen aus (73). Damit liegen diese Werte am oberen Ende der von Perros et al. berechneten Prävalenzspanne und sprechen nicht für eine Überschätzung der Population. Die in der Publikation von Schuh et al (74) dargestellten Anteilswerte zum Krankheitsstadium der Patientinnen und Patienten sind ebenfalls übertragbar, da die Krankheitsaktivität unabhängig von der Krankheitsschwere zu betrachten ist. Die Krankheitsaktivität wird mittels CAS bestimmt, der auch in der genannten Publikation die Grundlage für die Bestimmung der Krankheitsaktivität war. Die berichteten Anteile von 39 % für das akute und 61 % für das chronische Krankheitsstadium werden durch die spanischen Daten bestätigt, die einen Anteil von ca. 40 % bis 45 % im akuten und 55 % bis 61 % im chronischen Stadium berichtet (73, 74). Aufgrund des Erkrankungsbildes und den bisher verfügbaren Therapieoptionen ist eine ausschließliche Verwendung der Inzidenz für die Herleitung der Zielpopulation nicht zielführend. Auch vortherapierte Patientinnen und Patienten können aufgrund eines fehlenden oder unzureichenden Ansprechens, bestehender	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Kontraindikationen oder Nebenwirkungen für eine Therapie mit Teprotumumab infrage kommen. Darüber hinaus können Patientinnen und Patienten aufgrund langer Diagnosezeiten von bis zu mehreren Jahren noch keine Behandlung erhalten haben (75, 76). Im chronischen Krankheitsstadium ist die potenziell therapiefähige Population zudem nicht mit der Gesamtheit aller Patientinnen und Patienten mit chronischer EO gleichzusetzen. Patientinnen und Patienten ohne klinisch relevante Symptomatik oder ohne relevante funktionelle bzw. psychosoziale Belastung kommen nicht zwingend für eine Therapie mit Teprotumumab infrage, sodass die tatsächlich behandlungsbedürftige Population in diesem Krankheitsstadium geringer ausfallen kann. Aufgrund fehlender belastbarer Daten zur Verteilung auf einzelne Therapielinien betrifft die verbleibende Unsicherheit insbesondere die trennscharfe Zuordnung zu einer Erst- oder Zweitlinientherapie.	
S. I.6, Tabelle 2, Fußnote d	**IV. <u>Sicherstellung operativer Versorgung bei zwingender medizinischer Indikation in der Studie HZNP-TEP-403</u>** **Anmerkung:** Das IQWiG führt zur Umsetzung der ZVT beobachtendes Abwarten aus, dass rehabilitative Operationen für die Studienteilnehmenden im Rahmen der Studie angeboten sein müssen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen." **Position Amgen:** Die Studie HZNP-TEP-403 bildet die klinisch relevante Population innerhalb des Anwendungsgebiets ab. Ausgeschlossen waren lediglich Patientinnen und Patienten, bei denen während des Studienzeitraums eine unmittelbare oder bereits konkret geplante operative bzw. strahlentherapeutische Intervention erforderlich war. Die Studie umfasst damit eine klinisch relevante Gruppe von Patientinnen und Patienten mit chronischer EO, bei denen strukturelle Krankheitsmanifestationen, insbesondere Exophthalmus, mit funktioneller Einschränkung und Beeinträchtigung der Lebensqualität fortbestehen und die grundsätzlich für rehabilitative operative Maßnahmen infrage kommen können, jedoch keine unmittelbare oder dringliche operative Intervention erforderlich bzw. geplant ist. Bei Patientinnen oder Patienten, bei denen im Studienverlauf dennoch ein chirurgischer Eingriff notwendig war, wurden bei Bedarf trotz entsprechender Einschränkungen im Studiendesign	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

<table>
<tr><th>Seite, Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
Operationen durchgeführt (vgl. Tabelle 1). Damit bildet die Studie HZNP-TEP-403 die vom G-BA bestimmte ZVT adäquat ab.

Tabelle 1: Eingeschränkte chirurgische Eingriffe nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) Studie HZNP-TEP-403
<table>
<tr><th>HZNP-TEP-403
Eingeschränkte medizinische Prozeduren nach Kategorie</th><th>Placebo
(N=20)
n (%)</th><th>Teprotumumab
(N=41)
n (%)</th></tr>
<tr><td>Orbitabestrahlung, Orbitadekompression oder Strabismusoperation</td><td>0 (0,0)</td><td>1 (2,4)</td></tr>
<tr><td>SOC: Chirurgische und medizinische Eingriffe</td><td>0 (0,0)</td><td>1 (2,4)</td></tr>
<tr><td>PT: Strabismuskorrektur</td><td>0 (0,0)</td><td>1 (2,4)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Als Analysepopulation wurde das Safety Analysis Set genutzt.
CSR: Clinical Study Report; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activites; PT: Preffered Term nach MedDRA; SOC System Organ Class nach MedDRA
Quelle: HZNP-TEP-403 CSR Tabelle 14.8.3 (77).</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Literaturverzeichnis

1. Lee ACH, Kahaly GJ 2023. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 37(2): 101620. http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2022.101620
2. Bartalena L, Tanda ML 2022. Current concepts regarding Graves' orbitopathy. Journal of Internal Medicine. 292(5): 692-716. http://dx.doi.org/10.1111/joim.13524
3. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L , et al. 2021. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. European Journal of Endocrinology. 185(4): G43-G67. http://dx.doi.org/10.1530/eje-21-0479
4. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T , et al. 2022. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. European Thyroid Journal. 11(6): e220189. http://dx.doi.org/10.1530/etj-22-0189
5. Cockerham KP, Padnick-Silver L, Stuertz N , et al. 2021. Quality of Life in Patients with Chronic Thyroid Eye Disease in the United States. Ophthalmology and Therapy. 10(4): 975-87. http://dx.doi.org/10.1007/s40123-021-00385-8
6. Abrams JG, Gustafson C, Danese SR , et al. 2026. Impacts of Thyroid Eye Disease (TED), Beyond the Signs and Symptoms: Results from the ElevaTED Patient Survey. Ophthalmology and Therapy. http://dx.doi.org/10.1007/s40123-026-01393-2
7. Topilow NJ, Tran AQ, Koo EB, Alabiad CR 2020. Etiologies of Proptosis: A review. Intern Med Rev (Wash D C). 6(3). http://dx.doi.org/10.18103/imr.v6i3.852
8. Mishra S, Sharma Luitel S, Das S, Singh A 2023. An approach to proptosis: A review. Himalayan Journal Of Ophthalmology. 17(2): 48-55. http://dx.doi.org/10.4103/hjo.hjo_13_23
9. Keserü M, Dulz S 2025. Lagophthalmus. In: Keserü, M., Dulz, S., editors: Lidchirurgie: Ein Praxisbuch. Springer Berlin Heidelberg. Berlin, Heidelberg. 2025: 77-84 http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-70051-8_7
10. Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop PHLT 2018. Dysthyroid Optic Neuropathy. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 34(4S): S60-S7. http://dx.doi.org/10.1097/iop.0000000000001146
11. Johnson BT, Jameyfield E, Aakalu VK 2021. Optic neuropathy and diplopia from thyroid eye disease: update on pathophysiology and treatment. Current Opinion in Neurology. 34(1): 116-21. http://dx.doi.org/10.1097/wco.0000000000000894
12. Ponto KA, Pitz S, Pfeiffer N , et al. 2009. Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy. Deutsches Arzteblatt international. 106(17): 283-9. http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2009.0283
13. Ponto KA, Hommel G, Pitz S , et al. 2011. Quality of Life in a German Graves Orbitopathy Population. American Journal of Ophthalmology. 152(3): 483-90.e1. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.018

14. Lee TC, Radha-Saseendrakumar B, Delavar A , et al. 2023. Evaluation of Depression and Anxiety in a Diverse Population With Thyroid Eye Disease Using the Nationwide NIH All of Us Database. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 39(3): 281-7. http://dx.doi.org/10.1097/iop.0000000000002318

15. Ponto KA, Merkesdal S, Hommel G , et al. 2013. Public Health Relevance of Graves' Orbitopathy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 98(1): 145-52. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-3119

16. Bello OM, Druce M, Ansari E 2024. Graves' ophthalmopathy: the clinical and psychosocial outcomes of different medical interventions - a systematic review. BMJ Open Ophthalmology. 9(1): 1-5. http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001515

17. Yu CY, Ford RL, Wester ST, Shriver EM 2022. Update on thyroid eye disease: Regional variations in prevalence, diagnosis, and management. Indian Journal of Ophthalmology. 70(7): 2335-45. http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_3217_21

18. Ugradar S, Shi L, Wang Y , et al. 2021. Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. Eye. 35(9): 2607-12. http://dx.doi.org/10.1038/s41433-020-01297-w

19. Wang Y, Padnick-Silver L, Francis-Sedlak M , et al. 2022. Inflammatory and Noninflammatory Thyroid Eye Disease: Comparison of Disease Signs, Symptoms, and Quality of Life in Patients in the United States. Endocrine Practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 28(9): 842-6. http://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2022.06.003

20. Ugradar S, Kang J, Kossler AL , et al. 2022. Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. Eye. 36(8): 1553-9. http://dx.doi.org/10.1038/s41433-021-01593-z

21. Wang Y, Patel A, Douglas RS 2019. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. Ther Clin Risk Manag. 15(k.A.): 1305-18. http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.S193018

22. Sabini E, Leo M, Mazzi B , et al. 2017. Does Graves' Orbitopathy Ever Disappear? Answers to an Old Question. European Thyroid Journal. 6(5): 263-70. http://dx.doi.org/10.1159/000477803

23. Gemeinsamer Bundesausschuss 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-338. Data on File.

24. Smith TJ 2022. Understanding Pathogenesis Intersects With Effective Treatment for Thyroid Eye Disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 107(Supplement_1): S13-S26. http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac328

25. Kahaly GJ, Riedl M, König J , et al. 2018. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 6(4): 287-98. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2

26. Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS , et al. 2022. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-

analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. JAMA Ophthalmology. 140(4): 328-35. http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.6284

27. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W , et al. 2012. Efficacy and Safety of Three Different Cumulative Doses of Intravenous Methylprednisolone for Moderate to Severe and Active Graves' Orbitopathy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 97(12): 4454-63. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-2389

28. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M 2005. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 90(9): 5234-40. http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-0148

29. Le Moli R, Baldeschi L, Saeed P , et al. 2007. Determinants of liver damage associated with intravenous methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 17(4): 357-62. http://dx.doi.org/10.1089/thy.2006.0267

30. Moleti M, Giuffrida G, Sturniolo G , et al. 2016. Acute liver damage following intravenous glucocorticoid treatment for Graves' ophthalmopathy. Endocrine. 54(1): 259-68. http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-0928-3

31. Zloto O, Rosset A, Priel A , et al. 2024. Elevated serum thyroid stimulating immunoglobulin linked to failure of first-line intravenous methylprednisolone monotherapy in moderate-to-severe thyroid eye disease. Eye. 38(4): 687-90. http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1080/17446651.2022.2100344

32. Campi I, Fugazzola L 2022. How can we prevent disease relapse in Graves' orbitopathy after immunosuppressive treatment? Expert Review of Endocrinology & Metabolism. 17(4): 269-74. http://dx.doi.org/10.1080/17446651.2022.2100344

33. Pekarova K, Schovanek J, Dohnal R , et al. 2025. Evaluation of corticoresistance in patients with thyroid eye disease and use of rituximab as a second-line treatment. Endocrine. 87(3): 1112-9. http://dx.doi.org/10.1007/s12020-024-04108-4

34. Ye X, Bo X, Hu X , et al. 2023. Retraction. Clinical Endocrinology. 98(5): 743. http://dx.doi.org/10.1111/cen.14888

35. Li L-F, Xue J-L, Guan L , et al. 2023. Therapeutic outcomes of mycophenolate mofetil and glucocorticoid in thyroid-associated ophthalmopathy patients. Frontiers in Endocrinology. 14 (k.A.): 1140196. http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1140196

36. Rajendram R, Bunce C, Lee RWJ, Morley AMS 2012. Orbital radiotherapy for adult thyroid eye disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. k. A. (7): CD007114. http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007114.pub2

37. Douglas RS 2019. Teprotumumab, an insulin-like growth factor-1 receptor antagonist antibody, in the treatment of active thyroid eye disease: a focus on proptosis. Eye (Lond). 33(2): 183-90. http://dx.doi.org/10.1038/s41433-018-0321-y

38. EMA 2025. First treatment against severe thyroid eye disease. URL: https://www.ema.europa.eu/en/news/first-treatment-against-severe-thyroid-eye-disease [Abgerufen am: 18.06.2026]

39. Amgen 2024. Matching-adjusted indirect treatment comparison (MAIC) of teprotumumab versus intravenous methylprednisolone (IVMP) and teprotumumab

versus IVMP + mycophenolate mofetil (MMF) in moderate-to-severe acute thyroid eye disease (TED). Data on File.

40. Kahaly GJ, Xi A, Barretto N , et al. 2025. Teprotumumab Improves Quality of Life in Thyroid Eye Disease: Meta-analysis and Matching-adjusted Indirect Comparison. Journal of the Endocrine Society. 9(6). http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvaf063

41. Amgen 2025. Indirect treatment comparison of teprotumumab and second-line therapies (rituximab and tocilizumab) in patients with moderate-to-severe active thyroid eye disease. Data on File.

42. Eatamadi H 2025. Comparative Outcomes of Teprotumumab and Tocilizumab in Thyroid Eye Disease: The First Retrospective Study from the United Arab Emirates and Gulf Region of the Middle East. Seminars in Ophthalmology. 1-10. http://dx.doi.org/10.1080/08820538.2025.2606981

43. Amgen 2026. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Teprotumumab (TEPEZZA®). Modul 4 B. Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9676/2026_02_27_Modul4B_Teprotumumab.pdf [Abgerufen am: 11.06.2026]

44. Douglas RS, Couch S, Wester ST , et al. 2024. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 109(1): 25-35. http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgad637

45. Subramanian PS, Kahaly GJ, Wester ST , et al. 2026. Efficacy of Teprotumumab in Patients With Long-Duration and Short-Duration Thyroid Eye Disease (TED): Post Hoc Analysis of 4 Randomized Trials and Open-Label Extensions (NANOS Poster). Nr. 368.

46. Wiersinga WM, Eckstein AK, Žarković M 2025. Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 13(7): 600-14. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00066-X

47. Neumann I, Chen Y, Fuehrer-Sakel D , et al. 2025. Assessing the Role of Tocilizumab in the Treatment of Thyroid Eye Disease: A Retrospective Single Centre Analysis. Klin Monbl Augenheilkd. 242(12): 1200-10. http://dx.doi.org/10.1055/a-2737-3576

48. Gemeinsamer Bundesausschuss 2026. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Tocilizumab bei endokriner Orbitopathie; Vom 22. Januar 2026 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12305/2026-01-22_AM-RL-VI_Tocilizumab_TrG.pdf. [Abgerufen am: 11.06.2026]

49. Gemeinsamer Bundesausschuss 2026. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Erteilung eines Auftrags an die Expertengruppe nach § 35c Absatz 1 SGB V (Expertengruppe Off-Label): Tocilizumab bei endokriner Orbitopathie; Vom 22. Januar 2026 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7669/2026-01-22_AM-RL-VI_Tocilizumab.pdf. [Abgerufen am: 11.06.2026]

50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im G 2025. Allgemeine Methoden Version 8.0. Stand: 19.12.2025. [online] URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Abgerufen am: 10.06.2026]

51. Smith TJ, Hegedüs L 2016. Graves' Disease. N Engl J Med. 375(16): 1552-65. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1510030

52. FDA CfDEaR 2020. Summary Review; Tepezza: Application Number: 761143Orig1s000. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761143Orig1s000SumR.pdf [Abgerufen am: 11.06.2026]

53. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T , et al. 2020. Graves' disease and mental disorders. Journal of Clinical & Translational Endocrinology. 19: 100207. http://dx.doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100207

54. Emoto S, Bushita Y, Nagase T , et al. 2026. Quality of life and psychosocial well-being in thyroid eye disease in Japan: pre-teprotumumab national survey. Journal of the Endocrine Society. 10(7). http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvag069

55. Gemeinsamer Bundesausschuss 2022. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)); Vom 3. Februar 2022 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf [Abgerufen am: 11.06.2026]

56. Gemeinsamer Bundesausschuss 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)); Vom 21. Dezember 2023 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf [Abgerufen am: 11.06.2026]

57. Gemeinsamer Bundesausschuss 2026. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1 (NF1); ≥ 2 Jahre); Vom 19. März 2026 [online]. URL: https://amnog-prod-bucket.fra1.digitaloceanspaces.com/media/2026-03-19_AM-RL-XII_Mirdametinib_D-1246_TrG.pdf [Abgerufen am: 11.06.2026]

58. Horizon Therapeutics USA 2023. Clinical Study Report: A Phase 4, Randomized, Double-masked, Placebo-controlled, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of TEPEZZA® in Treating Patients with Chronic (Inactive) Thyroid Eye Disease, Clinical Study Report (29.06.2023). Data on File.

59. Smith TJ, Cockerham K, Lelli G , et al. 2023. Utility Assessment of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease Health States. JAMA Ophthalmology. 141(2): 159-66. http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2022.3225

60. Potvin ARGG, Pakdel F, Saeed P 2023. Dysthyroid Optic Neuropathy. Ophthalmic Plast Reconstr Surg. 39(6S): S65-S80. http://dx.doi.org/10.1097/iop.0000000000002555

61. Soni CR, Johnson LN, Johnson LN 2010. Visual Neuropraxia and Progressive Vision Loss from Thyroid-Associated Stretch Optic Neuropathy. European journal of ophthalmology. 20(2): 429-36. http://dx.doi.org/10.1177/112067211002000226

62. Briceño CA, Nicolaou S, Liu L , et al. 2026. Orbital Volume Dynamics in Chronic, Low CAS Thyroid Eye Disease (TED): Imaging Evidence of Teprotumumab Treatment Response (NANOS Poster). Nr. 366.

63. Ugradar S 2022. Teprotumumab Reduces Orbital Fat And Muscle Volume In Patients With Thyroid Eye Disease (A744). Thyroid. LBSAT238. Journal of the Endocrine Society. 6(S1). http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvac150

64. Gemeinsamer Bundesausschuss 2024. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V; Vorgang: 2023-B-338 Teprotumumab; Stand: Februar 2024 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9372/2026-03-01_Informationen-zVT_Teprotumumab_D-1296.pd [Abgerufen am: 11.06.2026]

65. Perez-Moreiras JV, Gomez-Reino JJ, Maneiro JR , et al. 2018. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. American Journal of Ophthalmology. 195: 181-90. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038

66. Sánchez-Bilbao L, Martínez-López D, Revenga M , et al. 2020. Anti-IL-6 Receptor Tocilizumab in Refractory Graves' Orbitopathy: National Multicenter Observational Study of 48 Patients. Journal of Clinical Medicine. 9(9): 2816. http://dx.doi.org/10.3390/jcm9092816

67. Ceballos-Macías José J, Rivera-Moscoso R, Flores-Real Jorge A , et al. 2020. Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. Ann Endocrinol (Paris). 81(2-3): 78-82. http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2020.01.003

68. Pérez-Moreiras JV, Varela-Agra M, Prada-Sánchez MC, Prada-Ramallal G 2021. Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience. Journal of Clinical Medicine. 10(4): 706. http://dx.doi.org/10.3390/jcm10040706

69. Muller I, Consonni D, Marinò M , et al. 2025. Tocilizumab in thyroid eye disease (ted) (A20). Abstracts of the EUGOGO Global TED Forum 2025. Thyroid Research. 18(2). http://dx.doi.org/10.1186/s13044-025-00269-0

70. Farde K, Träisk F 2025. Tocilizumab – a disease-modulating treatment for thyroid associated ophthalmopathy? Orbit. 44(4): 415-9. http://dx.doi.org/10.1080/01676830.2025.2452181

71. Sun A, Wang X, Qu J, Wu Y 2025. The Efficacy and Safety of Intravenous Tocilizumab to Treat Graves' Ophthalmopathy: A Systematic Review and Single-arm Meta-analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 110(3): e886-e96. http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgae711

72. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L , et al. 2017. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. Orphanet Journal of Rare Diseases. 12(1). http://dx.doi.org/10.1186/s13023-017-0625-1

73. Barrancos C, Savarna V, Kienzle S , et al. 2026. Epidemiology and Treatment Patterns of Thyroid Eye Disease in Spain: population-based Real-World Evidence. URL: https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation-cti/ispor-2026/poster-session-3-3/epidemiology-and-treatment-patterns-of-thryoid-eye-disease-in-spain-population-based-real-world-evidence [Abgerufen am: 11.06.2026]

74. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L , et al. 2024. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). British Journal of Ophthalmology. 108(2): 294-300. http://dx.doi.org/10.1136/bjo-2022-322442

75. Perros P, Žarković M, Azzolini C , et al. 2015. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. Br J Ophthalmol. 99(11): 1531-5. http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306733

76. Amgen und Mama Health 2025. Marktforschung: Endokrine Orbitopathie - Deutschland. Data on File.

77. Horizon Therapeutics USA 2023. CSR Tabelle 14.1.8.3. Data on File.

5.2 Stellungnahme der PD Dr. med. Aylin Garip Kübler

Datum	21. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab (2026-03-01-D-1296)
Stellungnahme von	PD Dr. med. Aylin Garip Kübler

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Aylin Garip Kübler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sehr geehrte Damen und Herren, Die endokrine Orbitopathie (EO) ist eine Autoimmunerkrankung, die häufig im Zusammenhang mit einem Morbus Basedow auftritt. Die Erkrankung verläuft typischerweise in einer aktiven entzündlichen Phase, die meist 6 bis 9 Monate andauert, bevor sie in eine inaktive fibrotische Phase übergeht. Während der aktiven Phase ist eine frühzeitige und effektive Behandlung von besonderer Bedeutung, um irreversible Folgeschäden zu vermeiden. Unzureichend kontrollierte Entzündungsprozesse können zu einem Exophthalmus (Hervortreten der Augäpfel), Doppelbildern (Diplopie), Einschränkungen der Augenbeweglichkeit sowie in schweren Fällen zu einer Sehverschlechterung durch einen Optikuskompression führen. Diese Komplikationen beeinträchtigen die Lebensqualität der Betroffenen erheblich und können zu langfristigen Einschränkungen im privaten, sozialen und beruflichen Alltag bis hin zur Berufsunfähigkeit führen. Die derzeit etablierte Erstlinientherapie besteht in der Regel aus einer hochdosierten intravenösen Glukokortikoid-Stoßtherapie (Eugogo Leitlinien 2021). Allerdings sprechen nicht alle Patientinnen und Patienten ausreichend auf diese Behandlung an oder weisen Kontraindikationen beziehungsweise Unverträglichkeiten auf. Für diese therapieresistenten oder refraktären Fälle stellt Teprotumumab eine alternative Behandlungsoption dar. In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Teprotumumab	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Aylin Garip Kübler

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
insbesondere hinsichtlich der Reduktion des Exophthalmus sowie der Verbesserung weiterer krankheitsrelevanter Symptome wirksam ist. Dadurch eröffnet sich für Patientinnen und Patienten mit aktiver, moderat bis schwer ausgeprägter endokriner Orbitopathie eine wichtige zusätzliche Therapieoption. Vor diesem Hintergrund kann die Verfügbarkeit weiterer Therapiealternativen zur Erweiterung des Behandlungsspektrums bei aktiver endokriner Orbitopathie beitragen. Aus beruflichen Gründen ist mir eine Teilnahme an der Anhörung leider nicht möglich. Ich bitte daher darum, meine schriftliche Stellungnahme bei der Bewertung zu berücksichtigen. Mit freundlichen Grüßen PD Dr. Med. A. Garip Kübler	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Aylin Garip Kübler

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab/Tepezza®
Stellungnahme von	*Roche Pharma AG*

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 01.06.2026 wurde die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Teprotumumab im Anwendungsgebiet endokrine Orbitopathie veröffentlicht (1). Als pharmazeutischer Hersteller von Medikamenten u. a. zur Behandlung von Augenkrankheiten, möchte die Roche Pharma AG (im Weiteren Roche), die ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet forscht, Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Teprotumumab nehmen.	
In der vorliegenden Dossierbewertung (Kapitel II 1.3) äußert das IQWiG methodische Kritik an der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Ableitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation. Kritisiert werden unter anderem die Verwendung älterer Literaturquellen, sowie die eingeschränkte Abbildbarkeit der aktualisierten EUGOGO-Leitlinienkriterien aus 2021 in den historischen Daten (2). Grundsätzlich ist der Anspruch des IQWiG an eine bestmögliche und aktuellste Datenbasis methodisch vollumfänglich nachvollziehbar. Roche möchte jedoch darauf hinweisen, dass die vom IQWiG aufgezeigten Limitationen den spezifischen Charakter und die Komplexität der Erkrankung sowie die aktuelle Versorgungs- und Datenrealität in Deutschland und auch in Europa widerspiegeln. Die Zielpopulation umfasst Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium, in der	Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Nutzenbewertungsdossier zugrunde gelegt. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie wird insgesamt als überschätzt eingeordnet, zudem sind die Angaben mit Unsicherheiten behaftet. Die Unsicherheiten begründen sich unter anderem damit, dass die Angaben auf veralteten Datengrundlagen basieren. Auch die Kriterien zur Einteilung der krankheitsschwere basieren auf veralteten Datenquellen, so dass die Kategorie mittelschwere bis schwere Krankheitslast breiter gefasst ist, was zu einer Überschätzung der Zielpopulation führt. Zudem wurde der Berechnung die Prävalenz der Erkrankung zugrunde gelegt, was zu einer zusätzlichen Überschätzung der Zielpopulation führt.

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erstlinien- und Zweitlinientherapie sowie im chronischen Krankheitsstadium. Diese Differenzierung ist für die Nutzenbewertung sachgerecht, stellt die epidemiologische Herleitung jedoch vor besondere methodische Herausforderungen. Aus Sicht von Roche sind bei der Interpretation der Patientenzahlen insbesondere folgende Aspekte zu berücksichtigen: ● **Schweregrad und Krankheitsaktivität sind nicht deckungsgleich** Die Krankheitsaktivität wird in der klinischen Praxis häufig über den Clinical Activity Score (CAS) erfasst, während der Schweregrad anhand struktureller und funktioneller Manifestationen eingeordnet wird. Ein Patient kann daher schwer betroffen sein, ohne aktuell hoch entzündlich aktiv zu sein (2, 3). ● **Fließende Krankheitsstadien und variable Dauer der akuten Phase** Da die Dauer der akuten Phase individuell stark variiert und es keine scharfe Trennung zwischen akutem und chronischem Stadium gibt, lassen sich Patienten schwer in feste Phasen einteilen. Die unterschiedliche Definition des akuten Krankheitsstadiums in der vorliegenden Literatur hat zudem unmittelbar Auswirkungen darauf, wie viele Patienten zu einem unmittelbaren Zeitpunkt als akut bzw. chronisch eingeordnet werden können (4). ● **Therapielinien sind dynamisch und nicht rein epidemiologisch abgrenzbar** Die Zuordnung zu Erst- oder Zweitlinientherapie hängt von Vorbehandlung, Ansprechen, Rezidiven, Kontraindikationen und Versorgungspfaden ab. Diese Faktoren werden in epidemiologischen Publikationen häufig nicht vollständig oder nicht einheitlich berichtet.	

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
● **Begrenzte epidemiologische Datenlage in Deutschland und Europa** Für Deutschland liegen keine validen, öffentlich zugänglichen epidemiologischen Daten vor, die die endokrine Orbitopathie nach Schweregrad, Krankheitsstadium, Aktivität und Therapielinie differenziert abbilden (4, 5). Daher sind Ableitungen aus europäischen, meist älteren Datenquellen und ergänzende Annahmen erforderlich. ● **Historische Daten sind nur eingeschränkt auf aktuelle Definitionen übertragbar** Die verfügbaren epidemiologischen Daten beruhen größtenteils auf älteren Klassifikationen. Die EUGOGO-Kriterien wurden weiterentwickelt; nach aktueller Einordnung sind für die mittelschwere bis schwere endokrine Orbitopathie in der Regel zwei oder mehr Kriterien relevant (2). Eine retrospektive Anwendung aktueller Kriterien auf ältere Datensätze ist daher nur eingeschränkt möglich.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Teprotumumab (endokrine Orbitopathie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; 22.5.2026.
2. 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; 185(4):G43-G67, 2021. doi: 10.1530/EJE-21-0479.
3. 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. Thyroid; 32(12):1439–70, 2022. doi: 10.1089/thy.2022.0251.
4. Schuh A, Ayvaz G, Baldeschi L, Baretić M, Bechtold D, Boschi A et al. Presentation of Graves' orbitopathy within European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres from 2012 to 2019 (PREGO III). The British journal of ophthalmology; 108(2):294–300, 2024. doi: 10.1136/bjo-2022-322442.
5. 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 journal of rare diseases; 12(1):72, 2017. doi: 10.1186/s13023-017-0625-1.

5.4 Stellungnahme der Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. (DOG)

Datum	21. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab (TEPEZZA®) bei mittelschwerer bis schwerer
Stellungnahme von	endokriner Orbitopathie

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Die endokrine Orbitopathie (EO, Thyroid Eye Disease TED) ist eine Autoimmunerkrankung der Orbita, die meist mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse einhergeht. Bei den Patienten lassen sich Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAk) nachweisen. Die Mehrzahl dieser Antikörper wirkt stimulierend auf die Schilddrüse und verursacht eine unkontrollierte Hyperthyreose [1]. Etwa 30–40 % [2] der Patienten mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse entwickeln eine Orbitopathie und 10 % dabei mit Diplopie [3]. Pathophysiologisch finden sich bei EO-Patienten in der Orbita fibroblastenartige Zellen myeloischen Ursprungs, die den TSH-Rezeptor (TSHR), CD40 und den IGF1R (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor Nr. 1 Rezeptor) exprimieren. Die Bindung der TRAk an den TSHR der Orbitafibroblasten löst eine Adipogenese aus und da gleichzeitig der benachbarte IGF1R stimuliert wird, kommt es zur Bildung extrazellulärer Matrix (ECM) – insbesondere von Hyaluronsäure (HS). Die Zunahme des Orbitafettes und die Muskelverdickung durch HS-Ablagerungen innerhalb der knöchern begrenzten Augenhöhle führen zu einem Exophthalmus (Proptosis). Die Einlagerung von ECM in die Augenmuskulatur bewirkt eine Verdickung und fibrotische Veränderungen in den Augenmuskeln. Dies trägt noch zu einem größeren Anteil zur Exophthalmus Entwicklung bei [4]. Zudem führt dies zu einer restriktiven	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Augenbewegungsstörungsstörung. Die Augen bewegen sich asynchron, wodurch Doppelbilder wahrgenommen werden. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten am stärksten [5-7]. Eine ausgeprägte Muskelverdickung in der Orbitaspitze kann eine Kompression des Sehnervs zur Folge haben – mit Visusminderung bis hin zu Erblindung, wenn keine Notfallmaßnahmen (meist chirurgische Dekompression) ergriffen werden [8, 9]. Autoimmune T-Zellen infiltrieren die Orbita und stimulieren über CD40 die orbitalen Fibroblasten weiter, wodurch eine Kaskade von Entzündungsreaktionen – einschließlich der Produktion von Zytokinen wie TNF-α, IL, IL-6 und S1P (3–6) – ausgelöst wird [10]. Aus dem dargestellten Pathomechanismen ergeben sich die therapeutischen Ansätze. In der Historie wurde die Therapie primär auf die Unterbrechung der immunologischen Prozesse ausgerichtet (Steroide, Immunsuppression, Biologica). Mit der Entschlüsselung, dass die Autoantikörper durch direkte Stimulation des TSH-Rezeptors und IGF-1 Rezeptors die pathogenetisch relevanten proliferativen Prozesse auslösen, ergeben sich mit dem Einsatz eines direkten IGF-1 Rezeptorblockers ganz neue Behandlungsmöglichkeiten, die mit der klassischen Immunsuppression nicht vergleichbar sind [11].	
Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Bewertung des Zusatznutzens **Aktive EO:** Die Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist bei der endokrinen Orbitopathie anspruchsvoll, da die verfügbaren Therapieprinzipien unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Glukokortikoide,	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Immunsuppressiva und Biologika zielen darauf hin ab, die immunologischen Prozesse zu bremsen. Deshalb wurde in fast allen Studien als primärer Outcome Parameter verständlicherweise der klinische Aktivitäts Score CAS festgelegt. Glucocorticoide (GC), Immunsuppressiva und Biologica bewirken eine signifikante CAS-Reduktion. Glukokortikoide, die als ZVT gewählt wurden, sind lediglich für die Entzündungsreduktion etabliert und leitliniengestützt, zeigen aber im Hinblick auf andere relevante Parameter wie Diplopie und Proptosis deutlich begrenztere Effekte als die zielgerichteten Therapieansätze, die stärker auf orbitale Gewebeexpansion und Augenmuskelbeteiligung wirken. In einem „randomized clinical trial“ (RCT) i.v. GC Monotherapie versus i.v. GC plus Mycophenolat-Mofetil (MMF) war die Monotherapie der Kombinationstherapie unterlegen [12]. In jeweils einem RCT Rituximab (RTX) versus i.v. GC und Tocilizumab (TCZ) versus i.v. GC bei aktiver frischer (<= 12 Monate) EO waren i.v.-Steroide beiden Biologika hinsichtlich der CAS-Reduktion unterlegen [13, 14]. Bei der RTX-Studie zeigten 6,35% der i.v. GC-Patienten versus 33% der RTX-Patienten eine Proptosisreduktion von ≥ 2mm[14]. Bei der TCZ-Studie zeigten 29% der i.v. GC Patienten versus 61% der TZC Patienten eine Proptosisreduktion von ≥ 2mm[13]. Zusätzlich sprechen Metaanalysen und klinische Daten für eine hohe Effektivität von Tocilizumab [15, 16], insbesondere bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide. Aus klinischer Sicht sollte Tocilizumab daher mindestens im akuten Krankheitsstadium für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden, da Tocilizumab eindeutig die Kriterien	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
für die Auswahl als zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt, wie es auch vom pU empfohlen wird. Der Begriff „zweckmäßig“ sollte vor dem Hintergrund des jeweiligen Therapieziels interpretiert werden. Das ATA/ETA Consensus Statement 2022 beschreibt unterschiedliche bevorzugte Therapieziele („preferred treatment goals“), da immunmodulatorische Therapien und Teprotumumab unterschiedliche klinische Wirkprofile haben [17]. Die EUGOGO-Leitlinie von 2021 bleibt eine wichtige Referenz, aber es wäre an dieser Stelle viel sinnvoller, das neuere ATA/ETA Statement zu berücksichtigen, das aktueller ist und Therapieentscheidungen auch viel stärker phänotyp-orientiert ausrichtet [18]. Die Blockade des IGF-1 Rezeptors adressiert zentrale proliferative und gewebeexpansive Prozesse der EO. Aus diesem Grund wurde in den Teprotumumab-Studien als primäres Behandlungsziel auch die Proptosisreduktion gewählt. In Studien mit Bildgebung konnte auch ganz klar gezeigt werden, dass das Therapieansprechen auf diese Therapie im Wesentlichen durch eine Volumenreduktion des Orbitafettes und der Augenmuskeln bewirkt wird [19]. Im Durchschnitt beträgt die Volumenreduktion 2 ml. Aufgrund des komplett anderen Wirkungsprofils fällt die Exophthalmusreduktion unter Teprotumumab deutlich stärker aus als beim Einsatz von Steroiden, Immunsuppressiva und Biologika. Durch die Abnahme des Augenmuskelvolumens bessert sich auch die Augenbeweglichkeit bei den Patienten erheblich (68%) [20, 21]. Dieser	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Unterschied in den Therapieeffekten wurde in einer Metaanalyse mit 58 Studien auch klar herausgearbeitet[15]. Wenn Therapieeffekte bei der endokrinen Orbitopathie bewertet werden, sollten alle patientenrelevanten Manifestationen gemeinsam betrachtet werden: die klinische entzündliche Aktivität (CAS-Score), der Exophthalmus (Proptosis), die Augenbewegungsstörung, die Diplopie sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität. Eine ausschließliche Fokussierung auf den CAS würde die klinische Krankheitslast der EO nur unzureichend abbilden. I.v. Steroide ± MMF als Erstlinientherapie und i.v. -Steroide ± andere Immunsuppressiva oder Rituximab als Zweitlinientherapie punkten beim CAS, aber nicht bei der Exophthalmus Reduktion und der Besserung der Augenbeweglichkeit. Immunsuppressive/immunmodulatorische und IGF1R blockierende Therapien adressieren unterschiedliche pathogenetische und klinische Aspekte der EO. In der Versorgung ergänzen sich die Wirkprinzipien; dies wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht gesondert berücksichtigt. Für betroffene Patienten sind neben dem Ausmaß auch die Geschwindigkeit des Therapieeffekts, die Verbesserung der Lebensqualität und die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit relevant. Teprotumumab entfaltet seine Wirkung außerordentlich schnell[20, 21]. Auf der anderen Seite sind Immunsuppression und v.a. Biologica durch ihre inhibitorische Wirkung auf die Autoimmunreaktionen sichtbar an der Reduktion der TSH-Rezeptor-Autoantikörper Spiegel mit einer	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
besseren Langzeitprognose hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven verbunden[14, 16]. Bei Teprotumumab besteht eine Rezidivwahrscheinlichkeit nach 12 Monaten von 29% [21]; diese liegt bei der kombinierten Anwendung von i.v. Steroiden und MMS bei 13%[12], bei Rituximab nach 48 Wochen bei 0% [14] und bei TCZ bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten nur bei 3%[16]. Konzepte wie Induktionstherapie und Erhaltungstherapie sollten ins Auge gefasst werden, auch vor dem Hintergrund der Kosteneffektivität. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Zusatznutzen sollte für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium nach Meinung von DOG und BVA differenziert werden für das jeweilige Therapieziel und dann lauten:	

Behandlungsziel	Zweckmäßige Vergleichstherapie im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie	Zweckmäßige Vergleichstherapie im akuten Krankheits-stadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt	Wahrscheinlicher Zusatznutzen
CAS Reduktion	i.v. Glukokortikoide	Rituximab, Tocilizumab	Kein
Exophthalmus Reduktion	Tocilizumab	Tocilizumab	Großer, eindeutiger Patientenvorteil.
Besserung der Motilität und Diplopie	Tocilizumab	Tocilizumab	Mittlerer bis deutlicher Patientenvorteil.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 1: Vorschlag für Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie und der nach Expertenmeinung zu erzielende Patientenvorteil Nur mit dieser Differenzierung nach den Therapiezielen kann die Vergleichstherapie sinnvoll festgelegt werden und dann der Zusatznutzen bewertet werden. **Chronische EO** Das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im chronischen Krankheitsstadium entspricht den Effekten in einer Placebogruppe, die in einer Studie zu Teprotumumab versus Placebo bei Patienten mit lang andauernder EO und niedriger Krankheitsaktivität deutlich geringere Effekte für Placebo zeigte [22]. An dieser Stelle muss man v.a. diskutieren, welchen Effekt die Therapie auf die Lebensqualität hatte. Erstaunlicherweise besserte sich mit der Reduktion des Exophthalmus von im Durchschnitt 2,41 mm im Vergleich zur Placebogruppe von 0,92 mm nämlich der GoQol visual function scale significant (p = 0,03) und Appearance subscale eher weniger (n.s.). Dies spricht dafür, dass die Reduktion des Exophthalmus nicht nur eine morphologische Messwertänderung darstellt, sondern mit einer für Patienten relevanten funktionellen Verbesserung einhergehen kann. Dass sich die Appearance Subskala in dieser Studie nicht signifikant verbesserte, schließt die psychosoziale Relevanz des Exophthalmus nicht aus, da die krankheitsspezifische Lebensqualität multifaktoriell durch klinische	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Parameter einerseits und individuelle Krankheitswahrnehmung andererseits geprägt wird. In der Publikation ist der Schweregrad der Patienten ausreichend beschrieben. Alle hatten einen erheblichen Exophthalmus ≥ 3mm. Der Exophthalmus ist bei der endokrinen Orbitopathie kein rein kosmetischer Befund und kein klassischer Surrogat Parameter. Die Hertel-Exophthalmometrie misst eine unmittelbar sichtbare und für Patientinnen und Patienten direkt wahrnehmbare Krankheitsmanifestation. Pathophysiologisch beruht der Exophthalmus auf einer Volumenzunahme intraorbitaler Strukturen, insbesondere orbitalen Fettgewebes und/oder extraokulärer Muskeln. Klinisch kann er mit Druckgefühl, Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Expositionsbeschwerden, Lagophthalmus, trockenen Augen, Hornhautkomplikationen, Motilitätsstörungen und Diplopie assoziiert sein. Hinzu kommt die sichtbare Veränderung des Gesichts, die Stigmatisierung, verminderte Selbstwertgefühl und psychosoziale Belastung verursachen kann. Eine Reduktion der Proptosis bedeutet daher nicht nur eine numerische Veränderung eines Messwertes, sondern kann eine zentrale sichtbare, funktionell relevante und psychosozial belastende Krankheitsmanifestation verbessern [5-7, 22, 23] . Die signifikante Besserung des Function subscales zeigt an, dass in dieser Studie der Exophthalmus signifikant war und es sich damit um eine moderat schwere EO handelte. Die endokrine Orbitopathie ist mit einer erheblichen Einschränkung der krankheitsspezifischen Lebensqualität verbunden. Dabei betreffen die Einschränkungen nicht nur die visuelle Funktion, sondern auch äußeres	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erscheinungsbild, Selbstwahrnehmung, soziale Interaktion und psychische Belastung. Die GO-QoL-Subskalen „visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ bilden diese beiden zentralen Dimensionen der Erkrankung ab. Diplopie und Motilitätsstörungen wirken sich besonders auf die visuelle Funktion und die Alltagsfähigkeit aus, während sichtbare Veränderungen wie Exophthalmus, Lidretraktion und periokuläre Weichteilveränderungen vor allem die Appearance-bezogene Lebensqualität und psychosoziale Belastung prägen. Die deutschen GO-QoL-Daten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer oder aktiver EO deutlich stärker beeinträchtigt sind als Patientinnen und Patienten mit milder Erkrankung. In der deutschen Kohorte war Diplopie mit einer deutlich schlechteren visuellen Funktion verbunden; die Appearance-bezogene Lebensqualität war insbesondere bei sichtbarer Veränderung und psychotherapeutischer Mitbetreuung beeinträchtigt. Diese Daten stützen die klinische Einordnung von Exophthalmus und Diplopie als patientenrelevante Manifestationen und nicht lediglich als ophthalmologische Messparameter. Auch die vorliegenden Teprotumumab-Daten zeigen, dass Verbesserungen von Proptosis und Diplopie mit Verbesserungen der GO-QoL einhergehen können. [5, 7, 23, 24] Die EO hat neben der individuellen Krankheitslast eine relevante sozialmedizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung. Einschränkungen des Sehens, Diplopie, Kopfzwangshaltungen, Schmerzen, entstellende Proptosis und psychosoziale Belastung können die berufliche Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen. In deutschen Daten berichteten 45 % der Patientinnen und Patienten	*Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire (GO-QoL)* Beim GO-QoL handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit endokriner Orbitopathie. Der Fragebogen setzt sich aus den Domänen visuelle Funktion und Erscheinungsbild mit insgesamt 16 Fragen zusammen. Pro Domäne werden 8 Fragen (Bezugszeitraum 1 Woche) auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Zur Bildung der Domänenscores werden jeweils die Punktwerte der Fragen 1 bis 8 (visuelle Funktion) und der Fragen 9 bis 16 (Erscheinungsbild) aufaddiert und anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Hierbei bedeutet ein höherer Domänenscore eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bildung eines Gesamtscores über alle 16 Fragen ist nicht validiert. Für die Domäne visuelle Funktion zeigt sich bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von - 0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Domäne Erscheinungsbild zeigt sich bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, 38 % eine beeinträchtigte Selbstwahrnehmung, 36 % waren aufgrund der EO krankgeschrieben, 28 % waren erwerbsgemindert bzw. behindert, 5 % frühberentet und 21 % psychotherapeutisch mitbetreut. Schwere EO und Motilitätsstörungen waren mit längeren Fehlzeiten und stärkerer beruflicher Beeinträchtigung assoziiert[7]. Rehabilitative Operationen bleiben im chronischen Stadium ein wichtiger Bestandteil der Versorgung. Sie sind jedoch hoch individualisierte, sequenziell geplante und teilweise irreversible Eingriffe. Eine Orbitadekompression, die teilweise erfolgen muss, um einen irreversiblen Sehverlust zu verhindern, verändert den Endpunkt Proptosis unmittelbar; eine Schieloperation verändert Diplopie und Motilität; Lidoperationen verändern Lidstellung, Exposition und Erscheinungsbild. Diese Eingriffe sind deshalb methodisch nicht ohne Weiteres mit einer standardisierten medikamentösen Intervention vergleichbar. Hinzu kommt die Versorgungsperspektive: Insbesondere Orbitadekompressionen sind hochspezialisierte Eingriffe, die in Deutschland nicht flächendeckend und nicht in jeder ophthalmologischen Einrichtung routiniert verfügbar sind. Die operative Therapie ist daher keine überall sofort verfügbare, homogene Vergleichstherapie, sondern eine spezialisierte rehabilitative Maßnahme, deren Indikation individuell gestellt werden muss[18, 25, 26]. Im chronischen Krankheitsstadium steht als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in Tabelle 2. Dahinter steht ein Zusatz [d]. d: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen. Dies war in den zitierten Studien nicht der Fall. Dennoch muss man diskutieren: Ist eine Exophthalmusreduktion von 2,41 mm bei Patienten chronischen Krankheitsstadium relevant für einen Patienten, bevor er eine knöcherne Orbitadekompression angeboten bekommt[22]? Tatsächlich ja. Bei der Dekompression entscheidet das Operationsziel (wie viel Exophthalmusreduktion angestrebt wird) die Wahl der OP-Technik und da ist es entscheidend, ob 3mm Exophthalmusreduktion ausreichen werden (nur laterale Einwanddekompression notwendig – signifikant geringere OP-Risiken) oder ob mehr Wände operiert werden müssen (balancierte Dekompression – Kombination aus lateraler und medialer Orbitawanddekompression). Wann immer die mediale Wand dekomprimiert wird, steigt die Rate postoperativer Augenbewegungsstörungen (Abduktionsdefizit durch den Prolaps der Augenmuskeln in Richtung Siebbeinzellen[27]) signifikant an (3% [2-14] versus 18% [4-86%] [28]. In der Literatur wird eindeutig berichtet, dass nach Anwendung von Teprotumumab weniger häufig und weniger ausgeprägt dekomprimiert werden muss [29]. Das ist sehr relevant vor dem Hintergrund, dass Diplopie den höchsten Impact auf Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit hat und sich dementsprechend erst nach einer Strabismus Operation die Lebensqualität v.a. funktionell wieder bessert [30]. Zudem war der Anteil der Patienten mit Diplopie in der zitierten Studie recht klein. Die Dauer der EO betrug im Durchschnitt 5 Jahre. Hier muss man sich fragen, wann das chronische Stadium beginnt. Das hängt von	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Definition ab. Oft und sinnvoll nutzt das Kriterium: wenn sich nichts mehr ändert - wenn die Erkrankung stabil auf schlechtem Niveau bleibt. Eine Vollheilung tritt nach Auftreten einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie sehr selten ein. Da im chronic TED trial [22] nur Patienten nach sehr langer Krankheitsdauer eingeschlossen wurden, kann man erwarten, dass Patienten mit chronischer EO kürzerer Krankheitsdauer noch deutlich bessere Therapieeffekte aufweisen, denn in der Ad-hoc-Analyse gepoolter Daten aus Studien der Phasen 2, 3 und 4 konnte ein eindeutiger Einfluss der Krankheitsdauer auf die Therapieeffekte nachgewiesen werden (Tabelle 2).	

¤	**Observed·proptosis· response¶ at·week·24¤**	**Mean·proptosis· reduction¶ at·week·24¤**	**Diplopia·response¶ at·week·24¤**
<1·year·¶ since·TED· diagnosis¤	**83%·¶** (n=113/137)·¤	**3.0·mm·¶** (n=137)·¤	**66%·¶** (n=69/104)·¤
≥1·year·¶ since· TED°diagnosis¤	**72%·¶** (n=54/75)·¤	**2.6·mm·¶** (n=75)¤	**57%·¶** (n=17/30)·¤

Tabelle 2: Auswertung des Therapieeffektes von Teprotumumab abhängig von der Krankheitsdauer. Die Therapieeffekte sind wie bei vielen anderen Therapien auch umso besser je früher therapiert wird. Ad-hoc-Analyse gepoolter Daten aus Studien der Phasen 2, 3 und 4 sowie aus Open-Label-Verlängerungsstudien. Eingeschlossen sind Patienten mit allen CAS-Werten. Dargestellt sind die beobachteten Daten; keine

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Adjustierung für Multiplizität. Das Sicherheitsprofil entspricht dem der einzelnen Studien. CAS, Clinical Activity Score (Score der klinischen Aktivität); TED, Thyroid Eye Disease (thyreoidale Augenerkrankung)[20, 22, 31] Zudem enthielt die Kohorte nur einen geringen Anteil von Patienten mit Diplopie als zentrale patientenrelevante Manifestationen der EO. Teprotumumab adressiert mit Exophthalmus und Diplopie Manifestationen, die durch klassische antiinflammatorische Therapien v.a. im chronischen Stadium häufig nur unzureichend beeinflusst werden. Die Bewertung sollte daher phänotyp-orientiert erfolgen und neben CAS auch Exophthalmus, Motilität/ Diplopie, Lebensqualität und die praktische Verfügbarkeit rehabilitativer Chirurgie berücksichtigen. Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Zusatznutzen sollte für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium nach Meinung von DOG und BVA differenziert werden für das jeweilige Therapieziel und dann lauten:	Eine konstante oder inkonstante Diplopie lag lediglich bei 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor. *Diplopiefreiheit* Für den Endpunkt Diplopiefreiheit zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppe

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Behandlungsziel	Zweckmäßige Vergleichstherapie im chronischen Krankheitsstadium	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Exophthalmus Reduktion	Wait and see bei Patienten ohne OP-Wunsch/alternativ knöcherne Dekompression	Beträchtlich: Mittlerer bis deutlicher Patientenvorteil
Diplopie Reduktion	Strabismus Operation	Zusatznutzen denkbar, aber die Datenlage reicht für eine genaue Einordnung nicht aus.

Tabelle 3: Vorschlag für Wahl der phänotyp-orientierten (Behandlungsziel) zweckmäßigen Vergleichstherapien im chronischen Krankheitsstadium und der nach Expertenmeinung zu erzielende Patientenvorteil

Zusammenfassend ist für die augenärztliche Versorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten und im chronischen Krankheitsstadium die Behandlung mit Teprotumumab eine wichtige neue Therapieoption, die bei bestimmten Behandlungszielen der bisherigen Therapie überlegen ist und deswegen einen Zusatznutzen hat, der je nach Therapieziel differiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Katharina Ponto

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Wiersinga, W.M., A.K. Eckstein, and M. Zarkovic, *Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2025. **13**(7): p. 600–614.
2. Chin, Y.H., et al., *Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review.* Clin Endocrinol (Oxf), 2020. **93**(4): p. 363–374.
3. Boulakh, L., et al., *Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark.* JAMA Ophthalmol, 2022. **140**(7): p. 667–673.
4. Lee, A.C.H. and G.J. Kahaly, *Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023. **37**(2): p. 101620.
5. Ponto, K.A., et al., *Quality of life in a german graves orbitopathy population.* Am J Ophthalmol, 2011. **152**(3): p. 483–490 e1.
6. Ponto, K.A., et al., *Public health relevance of Graves' orbitopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. 145–52.
7. Ponto, K.A., et al., *Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(17): p. 283–9.
8. Potvin, A., et al., *Diagnostic value of MRI and diffusion-weighted imaging in dysthyroid optic neuropathy: a cross-sectional study providing insights into predictive parameters and pathogenesis.* Neuroradiology, 2025. **67**(9): p. 2563–2572.
9. Curro, N., et al., *Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy.* Thyroid, 2014. **24**(5): p. 897–905.
10. Plohn, S., et al., *CD40 Enhances Sphingolipids in Orbital Fibroblasts: Potential Role of Sphingosine-1-Phosphate in Inflammatory T-Cell Migration in Graves' Orbitopathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(13): p. 5391–5397.
11. Salvi, M., *What has changed in thyroid eye disease in the last five years (2020-2025).* Eur Thyroid J, 2026. **15**(1).
12. Kahaly, G.J., et al., *Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 287–298.
13. Salvi, S.M., et al., *TOCILIZUMAB VS METHYLPREDNISOLONE IN MODERATE-SEVERE GRAVES' ORBITOPATHY: RESULTS OF AN ITALIAN*

    MULTICENTER CLINICAL TRIAL. International Thyroid Congress 2025 Rio de Janeiro, 2025.
14. Salvi, M., et al., *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 422–31.
15. Abumohssin, A.G., et al., *Comparative efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, and teprotumumab in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis.* Eye (Lond), 2025.
16. Lin, S., et al., *Efficacy and safety of Tocilizumab for thyroid eye disease: a systemic review and Meta-analysis.* J Endocrinol Invest, 2025.

17. Burch, H.B., et al., *Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.* Eur Thyroid J, 2022. **11**(6).

18. Bartalena, L., 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**(4): p. G43–G67.

19. Ugradar, S., et al., *Clinical and Radiologic Predictors of Response to Teprotumumab: A 3D Volumetric Analysis of 35 Patients.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2025. **41**(4): p. 408–414.

20. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341–352.

21. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study.* Ophthalmology, 2022. **129**(4): p. 438–449.

22. Douglas, R.S., et al., *Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease Patients with Long Duration and Low Disease Activity.* J Clin Endocrinol Metab, 2023.

23. Kahaly, G.J., et al., *Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. **9**(6): p. 360–372.

24. Kahaly, G.J., et al., *Teprotumumab Improves Quality of Life in Thyroid Eye Disease: Meta-analysis and Matching-adjusted Indirect Comparison.* J Endocr Soc, 2025. **9**(6): p. bvaf063.

25. European Group on Graves, O., et al., *Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures.* Br J Ophthalmol, 2009. **93**(11): p. 1518–23.

26. Burch, H.B., et al., *Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.* Thyroid, 2022. **32**(12): p. 1439–1470.

27. Abramoff, M.D., et al., *Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for Graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(2): p. 300–7.

28. Guo, W., J. Geng, and D. Li, *Comparative effectiveness of various orbital decompression techniques in treating thyroid-associated ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis.* BMC Ophthalmol, 2024. **24**(1): p. 526.

29. Linaburg, T.J., et al., *Comparison of ophthalmic surgery rates in teprotumumab-treated vs. teprotumumab-untreated thyroid eye disease patients.* Arq Bras Oftalmol, 2025. **88**(5): p. e20240319.

30. Woo, T., et al., *The Effect of Ophthalmic Surgery for Graves' Orbitopathy on Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Thyroid, 2022. **32**(2): p. 177–187.

31. Kahaly, G.J., et al., *Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials.* Thyroid, 2024. **34**(7): p. 880–889.

5.5 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.06.2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab (Tepezza)
Stellungnahme von	*vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.* *Charlottenstraße 59* *10117 Berlin* Tobias Herden, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juni 2026 eine Nutzenbewertung zu Teprotumumab (Tepezza) von Amgen GmbH veröffentlicht. Teprotumumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie. Der G-BA unterteilt in Erwachsene 1) im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie, 2) Erwachsene im akuten Krankheitsstadium, für die eine Zweitlinientherapie infrage kommt, sowie 3) Erwachsene im chronischen Krankheitsstadium. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA für 1) eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Methylprednisolon, Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil fest. Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von Methylprednisolon, Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin, Rituximab (Monotherapie) bildet die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patient:innengruppe 2), während für 3) beobachtendes Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt wird. Das IQWiG identifiziert für 1) und 2) keine geeigneten Studien im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die für 3) vorgelegte Studie wird als nicht verwertbar eingestuft. Für alle Fragestellungen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Der Hersteller beansprucht für 1) und 2) einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Für 3) wird für Teprotumumab als einzige zugelassene medikamentöse	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Therapieoption ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen beansprucht.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.6 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Teprotumumab (TEPEZZA®) bei mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung: Die endokrine Orbitopathie (EO, Thyroid Eye Disease TED) ist eine Autoimmunerkrankung der Orbita, die meist mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse einhergeht. Bei den Patienten lassen sich Autoantikörper gegen den TSH-Rezeptor (TRAk) nachweisen. Die Mehrzahl dieser Antikörper wirkt stimulierend auf die Schilddrüse und verursacht eine unkontrollierte Hyperthyreose [1]. Etwa 30–40 % [2] der Patienten mit einer Autoimmunerkrankung der Schilddrüse entwickeln eine Orbitopathie und 10 % dabei mit Diplopie [3]. Pathophysiologisch finden sich bei EO-Patienten in der Orbita fibroblastenartige Zellen myeloischen Ursprungs, die den TSH-Rezeptor (TSHR), CD40 und den IGF1R (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor Nr. 1 Rezeptor) exprimieren. Die Bindung der TRAk an den TSHR der Orbitafibroblasten löst eine Adipogenese aus und da gleichzeitig der benachbarte IGF1R stimuliert wird, kommt es zur Bildung extrazellulärer Matrix (ECM) – insbesondere von Hyaluronsäure (HS). Die Zunahme des Orbitafettes und die Muskelverdickung durch HS-Ablagerungen innerhalb der knöchern begrenzten Augenhöhle führen zu~~m~~ eine~~nzu~~m Exophthalmus (Proptosis). Die Einlagerung von ECM in die Augenmuskulatur bewirkt eine Verdickung und fibrotische Veränderungen in den Augenmuskeln. Dies trägt noch zu einem größeren Anteil zur Exophthalmus Entwicklung bei [4]. Zudem führt dies zu einer restriktiven Augenbewegungsstörungsstörung. Die Augen bewegen sich asynchron, wodurch Doppelbilder wahrgenommen werden. Dies beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten am stärksten [5-7]. Eine ausgeprägte Muskelverdickung in der Orbitaspitze	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kann eine Kompression des Sehnervs zur Folge haben – mit Visusminderung bis hin zu Erblindung, wenn keine Notfallmaßnahmen (meist chirurgische Dekompression) ergriffen werden [8, 9]. Autoimmune T-Zellen infiltrieren die Orbita und stimulieren über CD40 die orbitalen Fibroblasten weiter, wodurch eine Kaskade von Entzündungsreaktionen – einschließlich der Produktion von Zytokinen wie TNF-α, IL, IL-6 und S1P (3–6) – ausgelöst wird [10]. Aus dem dargestellten Pathomechanismen ergeben sich die therapeutischen Ansätze. In der Historie wurde die Therapie primär auf die Unterbrechung der immunologischen Prozesse ausgerichtet (Steroide, Immunsuppression, Biologica). Mit der Entschlüsselung, dass die Autoantikörper durch direkte Stimulation des TSH-Rezeptors und IGF-1 Rezeptors die pathogenetisch relevanten proliferativen Prozesse auslösen, ergeben sich mit dem Einsatz eines direkten IGF-1 Rezeptorblockers ganz neue Behandlungsmöglichkeiten, die mit der klassischen Immunsuppression nicht vergleichbar sind [11].	

Zusammenfassend ist für die augenärztliche Versorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten und im chronischen Krankheitsstadium die Behandlung mit Teprotumumab eine wichtige neue Therapieoption, die bei bestimmten Behandlungszielen der bisherigen Therapie überlegen ist und deswegen einen Zusatznutzen hat, der je nach Therapieziel differiert.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: **Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Bewertung des Zusatznutzens** **Aktive EO:** Die Auswahl einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) ist bei der endokrinen Orbitopathie anspruchsvoll, da die verfügbaren Therapieprinzipien unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Glukokortikoide, Immunsuppressiva und Biologika zielen darauf hin ab, die immunologischen Prozesse zu bremsen. Deshalb wurde in fast allen Studien als primärer Outcome Parameter verständlicherweise der klinische Aktivitäts Score CAS festgelegt. Glucocorticoide (GC), Immunsuppressiva und Biologica bewirken eine signifikante CAS-Reduktion. Glukokortikoide, die als ZVT gewählt wurden, sind lediglich für die Entzündungsreduktion etabliert und leitliniengestützt, zeigen aber im Hinblick auf andere relevante Parameter wie Diplopie und Proptosis deutlich begrenztere Effekte als die zielgerichteten Therapieansätze, die stärker auf orbitale Gewebeexpansion und Augenmuskelbeteiligung wirken. In einem „randomized clinical trial“	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	(RCT) i.v. GC Monotherapie versus i.v. GC plus Mycophenolat-Mofetil (MMF) war die Monotherapie der Kombinationstherapie unterlegen [12]. In jeweils einem RCT Rituximab (RTX) versus i.v. GC und Tocilizumab (TCZ) versus i.v. GC bei aktiver frischer (<= 12 Monate) EO waren i.v.-Steroide beiden Biologika hinsichtlich der CAS-Reduktion unterlegen [13, 14]. Bei der RTX-Studie zeigten 6,35% der i.v. GC-Patienten versus 33% der RTX-Patienten eine Proptosisreduktion von ≥ 2mm[14]. Bei der TCZ-Studie zeigten 29% der i.v. GC Patienten versus 61% der TZC Patienten eine Proptosisreduktion von ≥ 2mm[13]. Zusätzlich sprechen Metaanalysen und klinische Daten für eine hohe Effektivität von Tocilizumab [15, 16], insbesondere bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Glukokortikoide. Aus klinischer Sicht sollte Tocilizumab daher mindestens im akuten Krankheitsstadium für eine Zweitlinientherapie infrage kommen und als zweckmäßige Vergleichstherapie berücksichtigt werden, da Tocilizumab eindeutig die Kriterien für die Auswahl als zweckmäßige Vergleichstherapie erfüllt, wie es auch vom pU empfohlen wird. Der Begriff „zweckmäßig“ sollte vor dem Hintergrund des jeweiligen Therapieziels interpretiert werden. Das ATA/ETA Consensus Statement 2022 beschreibt unterschiedliche bevorzugte Therapieziele („preferred treatment goals“), da immunmodulatorische Therapien und Teprotumumab unterschiedliche klinische Wirkprofile haben [17]. Die EUGOGO-Leitlinie von 2021 bleibt eine wichtige Referenz, aber es	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wäre an dieser Stelle viel sinnvoller, das neuere ATA/ETA Statement zu berücksichtigen, das aktueller ist und Therapieentscheidungen auch viel stärker phänotyp-orientiert ausrichtet [18]. Die Blockade des IGF-1 Rezeptors adressiert zentrale proliferative und gewebeexpansive Prozesse der EO. Aus diesem Grund wurde in den Teprotumumab-Studien als primäres Behandlungsziel auch die Proptosisreduktion gewählt. In Studien mit Bildgebung konnte auch ganz klar gezeigt werden, dass das Therapieansprechen auf diese Therapie im Wesentlichen durch eine Volumenreduktion des Orbitafettes und der Augenmuskeln bewirkt wird [19]. Im Durchschnitt beträgt die Volumenreduktion 2 ml. Aufgrund des komplett anderen Wirkungsprofils fällt die Exophthalmusreduktion unter Teprotumumab deutlich stärker aus als beim Einsatz von Steroiden, Immunsuppressiva und Biologika. Durch die Abnahme des Augenmuskelvolumens bessert sich auch die Augenbeweglichkeit bei den Patienten erheblich (68%) [20, 21]. Dieser Unterschied in den Therapieeffekten wurde in einer Metaanalyse mit 58 Studien auch klar herausgearbeitet[15]. Wenn Therapieeffekte bei der endokrinen Orbitopathie bewertet werden, sollten alle patientenrelevanten Manifestationen gemeinsam betrachtet werden: die klinische entzündliche Aktivität (CAS-Score), der Exophthalmus (Proptosis), die Augenbewegungsstörung, die Diplopie sowie die krankheitsspezifische Lebensqualität. Eine	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausschließliche Fokussierung auf den CAS würde die klinische Krankheitslast der EO nur unzureichend abbilden. I.v. Steroide ± MMF als Erstlinientherapie und i.v. -Steroide ± andere Immunsuppressiva oder Rituximab als Zweitlinientherapie punkten beim CAS, aber nicht bei der Exophthalmus Reduktion und der Besserung der Augenbeweglichkeit. Immunsuppressive/immunmodulatorische und IGF1R blockierende Therapien adressieren unterschiedliche pathogenetische und klinische Aspekte der EO. In der Versorgung ergänzen sich die Wirkprinzipien; dies wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nicht gesondert berücksichtigt. Für betroffene Patienten sind neben dem Ausmaß auch die Geschwindigkeit des Therapieeffekts, die Verbesserung der Lebensqualität und die Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit relevant. Teprotumumab entfaltet seine Wirkung außerordentlich schnell[20, 21]. Auf der anderen Seite sind Immunsuppression und v.a. Biologica durch ihre inhibitorische Wirkung auf die Autoimmunreaktionen sichtbar an der Reduktion der TSH-Rezeptor-Autoantikörper Spiegel mit einer besseren Langzeitprognose hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven verbunden[14, 16].	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Bei Teprotumumab besteht eine Rezidivwahrscheinlichkeit nach 12 Monaten von 29% [21]; diese liegt bei der kombinierten Anwendung von i.v. Steroiden und MMS bei 13%[12], bei Rituximab nach 48 Wochen bei 0% [14] und bei TCZ bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 4 bis 6 Monaten nur bei 3%[16]. Konzepte wie Induktionstherapie und Erhaltungstherapie sollten ins Auge gefasst werden, auch vor dem Hintergrund der Kosteneffektivität.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Zusatznutzen sollte für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten Krankheitsstadium nach Meinung von DOG und BVA differenziert werden für das jeweilige Therapieziel und dann lauten:

<table>
<tr><td>Behandlungsziel</td><td>Zweckmäßige Vergleichstherapie
im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie</td></tr>
<tr><td>CAS Reduktion</td><td>i.v. Glukokortikoide</td></tr>
<tr><td>Exophthalmus Reduktion</td><td>Tocilizumab</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Besserung der Motilität und Diplopie	Tocilizumab	Tocilizumab	Mittlerer bis deutlicher Patientenvorteil.

Tabelle 1: Vorschlag für Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien im akuten Krankheitsstadium in der Erstlinientherapie und Zweitlinientherapie und der nach Expertenmeinung zu erzielende Patientenvorteil
Nur mit dieser Differenzierung nach den Therapiezielen kann die Vergleichstherapie sinnvoll festgelegt werden und dann der Zusatznutzen bewertet werden.

Chronische EO

Das beobachtende Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie im chronischen Krankheitsstadium entspricht den Effekten in einer Placebogruppe, die in einer Studie zu Teprotumumab versus Placebo bei Patienten mit lang andauernder EO und niedriger Krankheitsaktivität deutlich geringere Effekte für Placebo zeigte [22]. An dieser Stelle muss man v.a. diskutieren, welchen Effekt die Therapie auf die Lebensqualität hatte. Erstaunlicherweise besserte sich mit der Reduktion des Exophthalmus von im Durchschnitt 2,41 mm im Vergleich zur Placebogruppe von 0,92 mm nämlich der GoQol visual function scale significant (p = 0,03) und Appearance subscale

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	eher weniger (n.s.). Dies spricht dafür, dass die Reduktion des Exophthalmus nicht nur eine morphologische Messwertänderung darstellt, sondern mit einer für Patienten relevanten funktionellen Verbesserung einhergehen kann. Dass sich die Appearance Subskala in dieser Studie nicht signifikant verbesserte, schließt die psychosoziale Relevanz des Exophthalmus nicht aus, da die krankheitsspezifische Lebensqualität multifaktoriell durch klinische Parameter einerseits und individuelle Krankheitswahrnehmung andererseits geprägt wird. In der Publikation ist der Schweregrad der Patienten ausreichend beschrieben. Alle hatten einen erheblichen Exophthalmus ≥ 3mm. Der Exophthalmus ist bei der endokrinen Orbitopathie kein rein kosmetischer Befund und kein klassischer Surrogat Parameter. Die Hertel-Exophthalmometrie misst eine unmittelbar sichtbare und für Patientinnen und Patienten direkt wahrnehmbare Krankheitsmanifestation. Pathophysiologisch beruht der Exophthalmus auf einer Volumenzunahme intraorbitaler Strukturen, insbesondere orbitalen Fettgewebes und/oder extraokulärer Muskeln. Klinisch kann er mit Druckgefühl, Schmerzen, Fremdkörpergefühl, Expositionsbeschwerden, Lagophthalmus, trockenen Augen, Hornhautkomplikationen, Motilitätsstörungen und Diplopie assoziiert sein. Hinzu kommt die sichtbare Veränderung des Gesichts, die Stigmatisierung, verminderte Selbstwertgefühl und psychosoziale Belastung verursachen kann. Eine Reduktion der Proptosis bedeutet daher nicht nur eine numerische Veränderung eines Messwertes,	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sondern kann eine zentrale sichtbare, funktionell relevante und psychosozial belastende Krankheitsmanifestation verbessern [5-7, 22, 23] . Die signifikante Besserung des Function subscales zeigt an, dass in dieser Studie der Exophthalmus signifikant war und es sich damit um eine moderat schwere EO handelte. Die endokrine Orbitopathie ist mit einer erheblichen Einschränkung der krankheitsspezifischen Lebensqualität verbunden. Dabei betreffen die Einschränkungen nicht nur die visuelle Funktion, sondern auch äußeres Erscheinungsbild, Selbstwahrnehmung, soziale Interaktion und psychische Belastung. Die GO-QoL-Subskalen „visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ bilden diese beiden zentralen Dimensionen der Erkrankung ab. Diplopie und Motilitätsstörungen wirken sich besonders auf die visuelle Funktion und die Alltagsfähigkeit aus, während sichtbare Veränderungen wie Exophthalmus, Lidretraktion und periokuläre Weichteilveränderungen vor allem die Appearance-bezogene Lebensqualität und psychosoziale Belastung prägen. Die deutschen GO-QoL-Daten zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit moderater bis schwerer oder aktiver EO deutlich stärker beeinträchtigt sind als Patientinnen und Patienten mit milder Erkrankung. In der deutschen Kohorte war Diplopie mit einer deutlich schlechteren visuellen Funktion verbunden; die Appearance-bezogene Lebensqualität war insbesondere bei sichtbarer Veränderung und psychotherapeutischer Mitbetreuung beeinträchtigt. Diese Daten	*Graves’ Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire (GO-QoL)* Beim GO-QoL handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten mit endokriner Orbitopathie. Der Fragebogen setzt sich aus den Domänen visuelle Funktion und Erscheinungsbild mit insgesamt 16 Fragen zusammen. Pro Domäne werden 8 Fragen (Bezugszeitraum 1 Woche) auf einer 3-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Zur Bildung der Domänenscores werden jeweils die Punktwerte der Fragen 1 bis 8 (visuelle Funktion) und der Fragen 9 bis 16 (Erscheinungsbild) aufaddiert und anschließend auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Hierbei bedeutet ein höherer Domänenscore eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Die Bildung eines Gesamtscores über alle 16 Fragen ist nicht validiert. Für die Domäne visuelle Funktion zeigt sich bis Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Allerdings liegt das 95 % Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von -

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stützen die klinische Einordnung von Exophthalmus und Diplopie als patientenrelevante Manifestationen und nicht lediglich als ophthalmologische Messparameter. Auch die vorliegenden Teprotumumab-Daten zeigen, dass Verbesserungen von Proptosis und Diplopie mit Verbesserungen der GO-QoL einhergehen können. [5, 7, 23, 24] Die EO hat neben der individuellen Krankheitslast eine relevante sozialmedizinische und gesundheitsökonomische Bedeutung. Einschränkungen des Sehens, Diplopie, Kopfzwangshaltungen, Schmerzen, entstellende Proptosis und psychosoziale Belastung können die berufliche Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen. In deutschen Daten berichteten 45 % der Patientinnen und Patienten Einschränkungen der Alltagsaktivitäten, 38 % eine beeinträchtigte Selbstwahrnehmung, 36 % waren aufgrund der EO krankgeschrieben, 28 % waren erwerbsgemindert bzw. behindert, 5 % frühberentet und 21 % psychotherapeutisch mitbetreut. Schwere EO und Motilitätsstörungen waren mit längeren Fehlzeiten und stärkerer beruflicher Beeinträchtigung assoziiert[7]. Rehabilitative Operationen bleiben im chronischen Stadium ein wichtiger Bestandteil der Versorgung. Sie sind jedoch hoch individualisierte, sequenziell geplante und teilweise irreversible Eingriffe. Eine Orbitadekompression, die teilweise erfolgen muss, um einen irreversiblen Sehverlust zu verhindern, verändert den Endpunkt Proptosis unmittelbar; eine Schieloperation verändert Diplopie und	0,2 bis 0,2, sodass sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt klinisch relevant ist. Für die Domäne Erscheinungsbild zeigt sich bis Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Motilität; Lidoperationen verändern Lidstellung, Exposition und Erscheinungsbild. Diese Eingriffe sind deshalb methodisch nicht ohne Weiteres mit einer standardisierten medikamentösen Intervention vergleichbar. Hinzu kommt die Versorgungsperspektive: Insbesondere Orbitadekompressionen sind hochspezialisierte Eingriffe, die in Deutschland nicht flächendeckend und nicht in jeder ophthalmologischen Einrichtung routiniert verfügbar sind. Die operative Therapie ist daher keine überall sofort verfügbare, homogene Vergleichstherapie, sondern eine spezialisierte rehabilitative Maßnahme, deren Indikation individuell gestellt werden muss[18, 25, 26]. Im chronischen Krankheitsstadium steht als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten in Tabelle 2. Dahinter steht ein Zusatz [d]. d: Es wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im chronischen Krankheitsstadium in beiden Studienarmen soweit erforderlich rehabilitative Operationen wie Orbitadekompressionen, Korrektur von Fehlstellungen der Augen oder Lidkorrekturen angeboten bekommen. Dies war in den zitierten Studien nicht der Fall. Dennoch muss man diskutieren: Ist eine Exophthalmusreduktion von 2,41 mm bei Patienten chronischen Krankheitsstadium relevant für einen Patienten, bevor er eine knöcherne Orbitadekompression angeboten bekommt[22]? Tatsächlich ja. Bei der Dekompression entscheidet das Operationsziel (wie viel Exophthalmusreduktion angestrebt wird) die Wahl der OP-Technik und da ist es entscheidend, ob 3mm Exophthalmusreduktion	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ausreichen werden (nur laterale Einwanddekompression notwendig – signifikant geringere OP-Risiken) oder ob mehr Wände operiert werden müssen (balancierte Dekompression – Kombination aus lateraler und medialer Orbitawanddekompression). Wann immer die mediale Wand dekomprimiert wird, steigt die Rate postoperativer Augenbewegungsstörungen (Abduktionsdefizit durch den Prolaps der Augenmuskeln in Richtung Siebbeinzellen[27]) signifikant an (3% [2-14] versus 18% [4-86%] [28]. In der Literatur wird eindeutig berichtet, dass nach Anwendung von Teprotumumab weniger häufig und weniger ausgeprägt dekomprimiert werden muss [29]. Das ist sehr relevant vor dem Hintergrund, dass Diplopie den höchsten Impact auf Lebensqualität und Arbeitsfähigkeit hat und sich dementsprechend erst nach einer Strabismus Operation die Lebensqualität v.a. funktionell wieder bessert [30]. Zudem war der Anteil der Patienten mit Diplopie in der zitierten Studie recht klein. Die Dauer der EO betrug im Durchschnitt 5 Jahre. Hier muss man sich fragen, wann das chronische Stadium beginnt. Das hängt von der Definition ab. Oft und sinnvoll nutzt das Kriterium: wenn sich nichts mehr ändert - wenn die Erkrankung stabil auf schlechtem Niveau bleibt. Eine Vollheilung tritt nach Auftreten einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie sehr selten ein. Da im chronic TED trial [22] nur Patienten nach sehr langer Krankheitsdauer eingeschlossen wurden, kann man erwarten, dass	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>Patienten mit chronischer EO kürzerer Krankheitsdauer noch deutlich bessere Therapieeffekte aufweisen, denn in der Ad-hoc-Analyse gepoolter Daten aus Studien der Phasen 2, 3 und 4 konnte ein eindeutiger Einfluss der Krankheitsdauer auf die Therapieeffekte nachgewiesen werden (Tabelle 2).

<table>
<tr><th></th><th>Observed proptosis response at week 24</th></tr>
<tr><td><1 year
since TED diagnosis</td><td>83%
(n=113/137)</td></tr>
<tr><td>≥1 year
since TED diagnosis</td><td>72%
(n=54/75)</td></tr>
</table>

Tabelle 2: Auswertung des Therapieeffektes von Teprotumumab abhängig von der Krankheitsdauer. Die Therapieeffekte sind wie bei vielen anderen Therapien auch umso besser je früher therapiert wird. Ad-hoc-Analyse gepoolter Daten aus Studien der Phasen 2, 3 und 4 sowie aus Open-Label-Verlängerungsstudien. Eingeschlossen sind Patienten mit allen CAS-Werten. Dargestellt sind die beobachteten Daten; keine Adjustierung für Multiplizität. Das Sicherheitsprofil entspricht dem der einzelnen Studien. CAS, Clinical Activity Score</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>(Score der klinischen Aktivität); TED, Thyroid Eye Disease (thyreoidale Augenerkrankung)[20, 22, 31]

Zudem enthielt die Kohorte nur einen geringen Anteil von Patienten mit Diplopie als zentrale patientenrelevante Manifestationen der EO. Teprotumumab adressiert mit Exophthalmus und Diplopie Manifestationen, die durch klassische antiinflammatorische Therapien v.a. im chronischen Stadium häufig nur unzureichend beeinflusst werden. Die Bewertung sollte daher phänotyp-orientiert erfolgen und neben CAS auch Exophthalmus, Motilität/ Diplopie, Lebensqualität und die praktische Verfügbarkeit rehabilitativer Chirurgie berücksichtigen.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapien und der Zusatznutzen sollte für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im chronischen Krankheitsstadium nach Meinung von DOG und BVA differenziert werden für das jeweilige Therapieziel und dann lauten:

<table><tr><td>Behandlungsziel</td><td>Zweckmäßige Vergleichstherapi
im chronischen Krankheitsstadi</td></tr></table></td><td>Eine konstante oder inkonstante Diplopie lag lediglich bei 16 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor.

Diplopiefreiheit

Für den Endpunkt Diplopiefreiheit zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppe</td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

<table>
<tr><th>Seite,
Zeile</th><th>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</th><th>Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)</th></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td>Exophthalmus Reduktion</td><td>Wait and see bei Patienten ohne OP-Wunsch/alternativ knöcherne Dekompression</td><td>Beträchtlich: Mittlerer bis deutlicher Patientenvorteil</td></tr>
<tr><td>Diplopie Reduktion</td><td>Strabismus Operation</td><td>Zusatznutzen denkbar, aber die Datenlage reicht für eine genaue Einordnung nicht aus.</td></tr>
</table>

Tabelle 3: Vorschlag für Wahl der phänotyp-orientierten (Behandlungsziel) zweckmäßigen Vergleichstherapien im chronischen Krankheitsstadium und der nach Expertenmeinung zu erzielende Patientenvorteil

Vorgeschlagene Änderung:

Zusammenfassend ist für die augenärztliche Versorgung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie im akuten und im chronischen Krankheitsstadium die Behandlung mit Teprotumumab eine wichtige neue Therapieoption, die bei bestimmten Behandlungszielen der bisherigen Therapie überlegen ist und deswegen einen Zusatznutzen hat, der je nach Therapieziel differiert.</td><td></td></tr>
</table>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Anja Eckstein, Prof. Dr. med. Michael C. Kreißl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Wiersinga, W.M., A.K. Eckstein, and M. Zarkovic, *Thyroid eye disease (Graves' orbitopathy): clinical presentation, epidemiology, pathogenesis, and management.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2025. **13**(7): p. 600–614.
2. Chin, Y.H., et al., *Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review.* Clin Endocrinol (Oxf), 2020. **93**(4): p. 363–374.
3. Boulakh, L., et al., *Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark.* JAMA Ophthalmol, 2022. **140**(7): p. 667–673.
4. Lee, A.C.H. and G.J. Kahaly, *Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2023. **37**(2): p. 101620.
5. Ponto, K.A., et al., *Quality of life in a german graves orbitopathy population.* Am J Ophthalmol, 2011. **152**(3): p. 483–490 e1.
6. Ponto, K.A., et al., *Public health relevance of Graves' orbitopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. 145–52.
7. Ponto, K.A., et al., *Quality of life and occupational disability in endocrine orbitopathy.* Dtsch Arztebl Int, 2009. **106**(17): p. 283–9.
8. Potvin, A., et al., *Diagnostic value of MRI and diffusion-weighted imaging in dysthyroid optic neuropathy: a cross-sectional study providing insights into predictive parameters and pathogenesis.* Neuroradiology, 2025. **67**(9): p. 2563–2572.
9. Curro, N., et al., *Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy.* Thyroid, 2014. **24**(5): p. 897–905.
10. Plohn, S., et al., *CD40 Enhances Sphingolipids in Orbital Fibroblasts: Potential Role of Sphingosine-1-Phosphate in Inflammatory T-Cell Migration in Graves' Orbitopathy.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018. **59**(13): p. 5391–5397.
11. Salvi, M., *What has changed in thyroid eye disease in the last five years (2020-2025).* Eur Thyroid J, 2026. **15**(1).
12. Kahaly, G.J., et al., *Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 287–298.
13. Salvi, S.M., et al., *TOCILIZUMAB VS METHYLPREDNISOLONE IN MODERATE-SEVERE GRAVES' ORBITOPATHY: RESULTS OF AN ITALIAN MULTICENTER CLINICAL TRIAL.* International Thyroid Congress 2025 Rio de Janeiro, 2025.
14. Salvi, M., et al., *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 422–31.
15. Abumohssin, A.G., et al., *Comparative efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, and teprotumumab in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis.* Eye (Lond), 2025.
16. Lin, S., et al., *Efficacy and safety of Tocilizumab for thyroid eye disease: a systemic review and Meta-analysis.* J Endocrinol Invest, 2025.
17. Burch, H.B., et al., *Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.* Eur Thyroid J, 2022. **11**(6).

18. Bartalena, L., 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**(4): p. G43–G67.

19. Ugradar, S., et al., *Clinical and Radiologic Predictors of Response to Teprotumumab: A 3D Volumetric Analysis of 35 Patients.* Ophthalmic Plast Reconstr Surg, 2025. **41**(4): p. 408–414.

20. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341–352.

21. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study.* Ophthalmology, 2022. **129**(4): p. 438–449.

22. Douglas, R.S., et al., *Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease Patients with Long Duration and Low Disease Activity.* J Clin Endocrinol Metab, 2023.

23. Kahaly, G.J., et al., *Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2021. **9**(6): p. 360–372.

24. Kahaly, G.J., et al., *Teprotumumab Improves Quality of Life in Thyroid Eye Disease: Meta-analysis and Matching-adjusted Indirect Comparison.* J Endocr Soc, 2025. **9**(6): p. bvaf063.

25. European Group on Graves, O., et al., *Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures.* Br J Ophthalmol, 2009. **93**(11): p. 1518–23.

26. Burch, H.B., et al., *Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.* Thyroid, 2022. **32**(12): p. 1439–1470.

27. Abramoff, M.D., et al., *Rectus extraocular muscle paths and decompression surgery for Graves orbitopathy: mechanism of motility disturbances.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. **43**(2): p. 300–7.

28. Guo, W., J. Geng, and D. Li, *Comparative effectiveness of various orbital decompression techniques in treating thyroid-associated ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis.* BMC Ophthalmol, 2024. **24**(1): p. 526.

29. Linaburg, T.J., et al., *Comparison of ophthalmic surgery rates in teprotumumab-treated vs. teprotumumab-untreated thyroid eye disease patients.* Arq Bras Oftalmol, 2025. **88**(5): p. e20240319.

30. Woo, T., et al., *The Effect of Ophthalmic Surgery for Graves' Orbitopathy on Quality of Life: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Thyroid, 2022. **32**(2): p. 177–187.

31. Kahaly, G.J., et al., *Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials.* Thyroid, 2024. **34**(7): p. 880–889.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung

des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Teprotumumab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Juli 2026

von 15:36 Uhr bis 16:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Friederich

Herr Dr. Kropff

Herr Dr. Medelnik

Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende als **Einzelsachverständige**:

Frau PD Dr. Garip-Kübler

Angemeldete Teilnehmende des **Berufsverbandes der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA) zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Ophthalmologie (DOG)**:

Frau Prof. Dr. Eckstein

Frau Prof. Dr. Ponto

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Schlagmüller

Frau Luig

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 15:36 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigen Sie die Verspätung. Mein Name ist Sonja Optendrenk. Ich freue mich, dass ich Sie heute zur mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Teprotumumab in der Indikation endokrine Orbitopathie begrüßen darf. Es handelt sich um ein Verfahren zur Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Mai 2026. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten von Amgen, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Deutschen Ophthalmologische Gesellschaft, der Einzelsachverständigen PD Dr. Aylin Garip Kübler, weiteren pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Amgen müssten anwesend sein Frau Friederich, Herr Dr. Kropff, Herr Dr. Medelnik und Herr Siegmeier, Frau PD Dr. Garip-Kübler als Einzelsachverständige – sie ist noch nicht anwesend –, für den Berufsverband der Augenärztinnen und Augenärzte Deutschlands zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Ophthalmologie Frau Professor Dr. Eckstein und Frau Professor Dr. Ponto, für Roche Pharma Frau Schlagmüller und Frau Luig sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Frau Friederich, bitte.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank. Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle auf die aus unserer Sicht wichtigsten Aspekte für die heutige Anhörung eingehen dürfen. Bevor ich das tue, möchte ich gerne meine Kollegen von Amgen vorstellen: Herr Dr. Medelnik ist für die medizinischen Aspekte von Teprotumumab zuständig. Herr Siegmeier vertritt die Abteilung Marktzugang und war für das Dossier verantwortlich. Herr Dr. Stefan Kropff ist medizinischer Leiter von Amgen Deutschland, und mein Name ist Andrea Friederich, und ich leite die Abteilung Marktzugang.

Für die heutige Diskussion möchten wir die folgenden Aspekte besonders hervorheben: den hohen therapeutischen Bedarf für Teprotumumab in der endokrinen Orbitopathie, den Stellenwert von Teprotumumab als erste zielgerichtete und krankheitsmodifizierende Therapie, die Eignung der Zulassungsstudie zur Bewertung des Zusatznutzens im chronischen Krankheitsstadium sowie die Patientenrelevanz des Exophthalmus als zentrales Krankheitsmerkmal mit erheblichem Einfluss auf Sehfunktion und Lebensqualität.

Wie groß ist der therapeutische Bedarf für Teprotumumab? Die endokrine Orbitopathie ist eine chronische Autoimmunerkrankung der Orbita. Für die Betroffenen stehen insbesondere Exophthalmus, Diplopie sowie die Entzündungssymptomatik im Vordergrund. Exophthalmus, auch Proptosis genannt, bezeichnet das krankheitsbedingte Hervortreten des Augapfels infolge einer Volumenzunahme des Fett- und Muskelgewebes in der Augenhülle. Diplopie bezeichnet Doppelsehen, das durch eine eingeschränkte Beweglichkeit und Koordination der Augenmuskeln entstehen kann. Beide Manifestationen beeinträchtigen die visuelle Funktion, das Erscheinungsbild, die Fähigkeit, den Alltag zu bewältigen und den Beruf auszuüben sowie die Lebensqualität erheblich.

Über die funktionellen Einschränkungen hinaus können die sichtbaren und belastenden Symptome zu Angstzuständen, Depressionen und einem verminderten Selbstwertgefühl führen oder diese verstärken und damit die Krankheitslast der Betroffenen zusätzlich erhöhen. Im akuten Krankheitsstadium stehen bisher nur entzündungshemmende Therapien zur Verfügung.

Für die Zweitlinie sollte aus Sicht von Amgen dabei auch Tocilizumab als relevante leitliniengestütze Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Die verfügbaren Therapieoptionen können die Entzündung adressieren, beeinflussen, aber die gewebeexpansiven Manifestationen der Erkrankung, insbesondere Exophthalmus und Diplopie, nur begrenzt.

Im chronischen Krankheitsstadium gibt es neben Teprotumumab keine zugelassene medikamentöse Therapieoption. Die Versorgung beschränkt sich daher für viele Betroffene bislang auf beobachtendes Abwarten oder häufig mehrstufige und hochinvasive Operationen, die nicht für alle Patientinnen und Patienten eine geeignete oder akzeptable Behandlungsoption darstellen. Der therapeutische Bedarf ist daher sowohl im akuten als auch im chronischen Krankheitsstadium entsprechend hoch.

Wie adressiert Teprotumumab diesen therapeutischen Bedarf? Teprotumumab ist die erste zugelassene zielgerichtete Therapie bei der endokrinen Orbitopathie. Durch die Hemmung des IGF-1-Rezeptors greift Teprotumumab an einem zentralen pathophysiologischen Mechanismus der Erkrankung an. Teprotumumab ist daher eine krankheitsmodifizierende Therapie, da nicht nur entzündliche Prozesse, sondern auch die krankheitsbedingte Gewebeexpansion in der Orbita adressiert werden. Das ist bei bestehendem Exophthalmus und Diplopie besonders relevant. Vor diesem Hintergrund stellt Teprotumumab eine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet dar.

Warum ist die Zulassungsstudie für die Nutzenbewertung im chronischen Krankheitsstadium relevant? Für das chronische Krankheitsstadium liegen mit der Studie HZNP-TEP-403 randomisierte placebokontrollierte Daten vor. Die zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten wurde durch Placebo adäquat operationalisiert. Die Studienpopulation bildet den Schweregrad mittelschwer bis schwer korrekt ab und sollte daher in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Die in der Studie eingeschlossene Population wies einen klinisch relevanten, stark ausgeprägten Exophthalmus auf. Zusätzlich bestand eine relevante Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Ergebnisse zeigen einen klinisch relevanten Vorteil von Teprotumumab gegenüber beobachtendem Abwarten. Eine Reduktion des Exophthalmus um mindestens zwei Millimeter wurde unter Teprotumumab signifikant häufiger erreicht als unter Placebo. Zudem zeigten sich positive Effekte bei der Diplopie und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ohne dass sich ein höheres Schadenspotenzial ableiten ließ. Die Relevanz dieser Ergebnisse wird zusätzlich dadurch gestützt, dass für Teprotumumab auch im akuten Krankheitsstadium robuste randomisierte placebokontrollierte Daten vorliegen, in denen statistisch signifikante und patientenrelevante Effekte auf Exophthalmus, Diplopie, Krankheitsaktivität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt wurden.

Die im chronischen Krankheitsstadium beobachteten Vorteile stehen damit im Einklang mit dem im akuten Krankheitsstadium nachgewiesenen Wirksamkeitsprofil und stützen die Übertragbarkeit des klinischen Nutzens über die Krankheitsstadien hinweg analog zur Zulassung.

Damit komme ich zum dritten Punkt, der Patientenrelevanz des Exophthalmus: Exophthalmus ist dabei kein rein kosmetischer Befund, er ist eine sichtbare, objektiv messbare und unmittelbar spürbare Krankheitsmanifestation. Durch die Vorverlagerung des Augapfels ist zum Beispiel der Lidschluss erschwert. Hierdurch kann die Hornhaut austrocknen oder geschädigt werden. Darüber hinaus kann der Exophthalmus mit

funktionellen Einschränkungen der Augenbeweglichkeit, Diplopie, massiven Alltagsbelastungen und enormen beruflichen Einschränkungen einhergehen. Hinzu kommt die erhebliche psychosoziale Belastung durch die drastische, sichtbare und entstellende Veränderung des Erscheinungsbilds.

Zusammenfassend adressiert Teprotumumab einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie. Als erste zugelassene zielgerichtete Therapieoption wirkt Teprotumumab nicht nur auf die Entzündung, sondern auch auf die krankheitsbedingte Gewebeexpansion in der Orbita. Damit ist Teprotumumab als relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet anzusehen.

Dass für Teprotumumab bereits vor der Zulassung und bis zur Markteinführung ein Härtefallprogramm bestand, unterstreicht den Stellenwert dieser Therapieoption. Daher liegt aus unserer Sicht für das akute Krankheitsstadium ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen vor. Für das chronische Krankheitsstadium ist ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Teprotumumab gegeben. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf Fragen und die Diskussion.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Friederich, für diese Einführung. – Ich habe an die Kliniker eine Frage. Nach welchen Kriterien wird in der Versorgung die Krankheitsschwere der endokrinen Orbitopathie bestimmt? Gibt es Unterschiede bei den Kriterien zur Einteilung der Krankheitsschwere zwischen akutem und chronischem Krankheitsstadium aus Ihrer Sicht oder aus den Erkenntnissen heraus? Ich würde mich freuen, wenn Frau Professor Ponto dazu die erste Antwort hätte.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Die endokrine Orbitopathie hat im Prinzip eine akut entzündliche und eine chronische, inflammatorisch inaktive Phase. Zusätzlich gibt es die Einteilung nach dem Schweregrad der Erkrankung. Die Aktivität ist deshalb wichtig, weil man zu diesem Zeitpunkt eher eine Immunmodulation möchte. Das Immunsystem muss gebremst werden, vor allem, um Komplikationen zu vermeiden, und zu vermeiden, dass die Erkrankung auch im Schweregrad zunimmt, weil das die Phase ist, in der sich alles noch verändern kann. Eine Autoimmunerkrankung hat diese aktive Phase. Die brennt sich entweder selbst aus, wenn man Glück hat und es nicht so schwer ist, dass es relevant behandlungsbedürftig ist, oder es wird in diesem Zeitraum medikamentös behandelt.

Im aktiv entzündlichen Krankheitsstadium wird in aller Regel medikamentös behandelt und nicht operiert; es sei denn, da gibt es nur eine Ausnahme, wenn die Sehkraft bedroht ist. Auch im aktiv entzündlichen Krankheitsstadium, wenn die hochdosierten Medikamente nicht ausreichend wirken, würde man operieren.

Zusätzlich gibt es die Einteilung nach dem Schweregrad. In der spielen der Exophthalmus und die Doppelbilder eine große Rolle, zusätzlich Lidveränderungen und die individuelle Belastung, weil das Ausmaß der Erkrankung von den Patienten unterschiedlich stark empfunden wird. Es ist immer multifaktoriell. Wenn ein Patient zum Beispiel einen gewissen Exophthalmus hat, ist das ein gutes Schweregradkriterium, weil man davon ausgeht, dass der Exophthalmus nie nur ein Parameter ist, sondern mit einem höheren Exophthalmus geht eine größere Lidspaltenweite einher, dadurch eine Austrocknung der Augenoberfläche mit entsprechenden Symptomen wie brennende Augen, Lichtscheue, Tränenlaufen usw. Manchmal können die Patienten die Augen nicht gut schließen oder haben eine geringere Blinzelfrequenz, wenn der Exophthalmus ausgeprägt ist.

Man weiß auch, dass zum Beispiel der Exophthalmus, aber vor allem die Doppelbilder, die Lebensqualität stark beeinträchtigen. Man könnte meinen, dass der Exophthalmus, also die aufgerissenen vorstehenden Augen, nur ein kosmetisches Problem wären, aber das ist nicht so. Man weiß aus vielen Studien, dass auch die Lebensqualität in funktioneller Hinsicht, ob die Patienten in der Lage sind, ihren Alltagstätigkeiten nachzugehen, auch durch den

Exophthalmus allein beeinträchtigt ist. Also nicht nur, ob sie doppelt sehen, sondern auch, wie weit die Augen hervorstehen, hat funktionelle Relevanz.

Wir wissen aus Publikationen, dass die Berufsfähigkeit der Patienten deutlich eingeschränkt und das mit den genannten Schweregradparametern assoziiert ist. Ein Drittel der Patienten ist länger dauernd arbeitsunfähig, und ein Drittel der Patienten ist durch die Erkrankung sogar erwerbsunfähig. Dementsprechend gibt es hohe indirekte zusätzliche Krankheitskosten. Über 20 Prozent der Patienten brauchen eine Psychotherapie, und das ist auch deutlich mit der Krankheitsschwere assoziiert.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich habe eine Frage von Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich wollte nachfragen, ob ich Sie richtig verstanden habe. Bei der chronischen Form haben Sie nicht zwischen mittelschwer und schwer unterschieden? Ich stelle diese Frage, weil wir keine Daten vorgelegt bekommen haben.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Bei der chronischen Form ist mild, wenn nichts vorhanden ist, wenn man vielleicht eine etwas höhere Lidspalte hat. Wenn man einen relevanten Exophthalmus hat, ist es eine mittelschwere bis schwere EO, und dann gibt es noch die sehkraftbeeinträchtigende EO, bei der der Sehnerv beteiligt ist oder schwere Hornhautschäden vorliegen. Im chronischen Krankheitsstadium kann man entweder abwarten, oder es kommen chirurgische Behandlungen infrage, wenn sie verfügbar sind und für den Patienten infrage kommen.

Frau Teupen: Danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Theupen, das sah aus wie beantwortet.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Darf ich etwas ergänzen, oder ist das eher nicht gewünscht?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sie dürfen gerne ergänzen.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Ich möchte den schönen Ausführungen von Frau Professor Ponto hinzufügen, dass wir im Moment eine kleine Wandlung des Blickes auf diese Erkrankung durchmachen. Früher haben wir immer aktiv entzündlich und chronisch nicht mehr entzündet unterschieden. Aber inzwischen wissen wir von der Bildgebung sehr gut, dass es auch ein chronisch vor sich hin schmirgelndes Krankheitsstadium geben kann. Das ist gerade dieses Krankheitsstadium, in dem die antiproliferative Therapie noch sehr effektiv ist. Deshalb hat man bei dem Teprotumumab als einziges Medikament gesehen, dass das noch im chronischen Stadium einen Effekt zeigt.

Aber hinterher haben wir gelernt, dass diese Patienten auch noch aktiv sind und dass man im MRT sehr wohl noch Krankheitsaktivität sieht, obwohl man von außen die entzündliche Aktivität nicht mehr so sieht. Es ist eher so ein Kontinuum. Solange die Autoimmunreaktion noch da ist, kann es immer noch Entzündung geben. Die Rundle's curve ist schon 1945 oder irgendwann ins Leben gerufen worden. Das war eine Idealvorstellung von diesem Krankheitsbild. Aber man weiß nicht genau, wann die Erkrankung wirklich zu Ende ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Professor Eckstein, für die Ergänzung. – Frau Teupen, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen: Nein. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Frau König, bitte.

Frau König: Ich möchte gerne an die Ausgangsfrage anknüpfen und die Klinikerinnen fragen, wie die Einstufung der Krankheitsschwere in der Versorgungspraxis stattfindet oder wie das aussieht. Konkret: Werden die Kriterien der EUGOGO-Leitlinie angewendet? Wenn ja, müssen dann zwingend zwei Kriterien für unser Anwendungsgebiet erfüllt sein? Die zweite

Bitte auch an die Klinikerinnen ist, die Krankheitsschwere in der Studie für uns einzuschätzen.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): In der Studie ist als primärer Outcome-Parameter der Exophthalmus genommen worden. Man hätte aber genauso gut die Diplopie nehmen können, weil man inzwischen weiß, dass das Vortreten der Augen und die Muskelbeteiligung Hand in Hand gehen. Hauptverantwortlich für das Vortreten der Augen ist eine Anschwellung der Augenmuskeln, mehr als die Fettvermehrung in der Augenhöhle. Das Hauptansprechen auf dieses Medikament wird vermittelt, dass die Muskeln wieder schlanker werden. Es ist so, dass wir im MRT häufig Veränderungen sehen. Da sehen wir klinisch vielleicht noch keine Diplopie. Aber wenn wir im MRT schon starke Augenmuskelverdickungen sehen, wissen wir, immer wenn die Muskeln signifikant verdickt sind, hat der Patient ein moderat schweres Krankheitsstadium erreicht.

Die neuen Leitlinien werden das besser beachten. Die Schweregradbeurteilung in den alten Leitlinien ist etwas holzschnittartig, dass man sagt, wenn der einen Exophthalmus von mehr als zwei Millimetern und Doppelbilder hat, ist es schwer. Aber wir wissen von den Bildgebungen, dass viele Patienten zwar schon eine sichtbare Motilitätseinschränkung haben, aber keine Doppelbilder, weil die Augen einfach symmetrisch eingeschränkt sind. Das heißt, ein Patient kann sehr schwer krank sein, ohne dass er Doppelbilder wahrnimmt. Insofern ist das auch in der Studie so, dass der Exophthalmus als Zielkriterium gewählt wurde. Aber man sieht in den sekundären Outcomes, dass sich auch zwei Drittel der Patienten hinsichtlich der Motilität gebessert haben. Der Outcome-Parameter, der in der Studie benutzt worden ist, war sogar noch ein qualitativer Outcome-Parameter. Wenn man noch genauer hingeschaut hätte, hätte man wahrscheinlich sogar noch viel mehr gesehen.

Bei uns in der Klinik ist das so: Moderat schwer ist ein Patient, der einen signifikanten Leidensdruck mitbringt. Wir fragen immer den Leidensdruck ab und messen den Exophthalmus und schauen uns alte Fotografien an. Anhand der alten Fotografien kann man sehr genau sehen, was sich im Gesicht des Patienten verändert hat. Das beurteilen wir als signifikant oder nicht signifikant. Das stimmt sehr gut mit der Anamnese überein. Alte Fotografien sind ganz entscheidend.

Wir messen den Exophthalmus, erheben den Level, was der europäische Normalwert ist. Wir machen eine Motilitätsuntersuchung und schauen sehr genau auf die Beweglichkeit der Augen und die Doppelbilder. Das machen wir in Spezialambulanzen. Das macht aber auch der niedergelassene Augenarzt sehr gut. Das ist ein Krankheitsbild, das man eigentlich nicht übersehen kann.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Ich möchte dem nur zustimmen. Wir machen das genauso. Bei den Schweregradkriterien gibt es härtere und weniger harte Kriterien. Exophthalmus und Doppelbilder sind definitiv harte Kriterien, von denen man weiß, wenn eines von beiden auffällig ist, dann ist es schon ein gewisser Schweregrad, und das tritt auch nicht alleine auf. Dann stimmt die Diagnose nicht, würde ich vermuten. Wenn ein Exophthalmus alleine ohne andere Veränderungen wäre, dann würde ich sofort die Differenzialdiagnosen ausschließen wollen. Das heißt, wenn man einen relevanten Exophthalmus hat, gibt es immer auch andere Schweregradkriterien. Deshalb finde ich, ist es ein gut gewähltes Kriterium, zumal es sich so unkompliziert, ohne viel Erfahrung und ohne ortoptischen Status quantifizieren lässt. Deshalb finde ich, ist es relativ geschickt gewählt. Doppelbilder sind auch super, aber es ist ein einfaches Kriterium, das uns schon sagt, die Erkrankung ist klinisch relevant.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Der Exophthalmus kommt vor den Doppelbildern. Der ist schneller da.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, sind Ihre Fragen damit beantwortet?

Frau König: Ich möchte meine zweite Frage gerne wiederholen. Es ging darum, wie die Klinikerinnen die Krankheitsschwere in der Studie konkret einschätzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer mag darauf antworten?

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Ist damit der Exophthalmus ≥ 3 Millimeter als Kriterium für die Krankheitsschwere gemeint? Oder was ist genau gemeint? Vielleicht können Sie genauer formulieren, worauf Sie hinauswollen.

Frau König: Das war Einschlusskriterium mit den 3 Millimetern gegenüber dem Zeitpunkt vor der Diagnose bzw. alters- und geschlechtsadjustiert. Wir haben die Information, dass im Mittel von 24,4 Millimetern, meine ich mich zu erinnern, die Rede war. Das würde ich Sie bitten, einzuschätzen.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Es kommt immer darauf an, mit welchem Hertel Exophthalmometer gemessen wird. In Studien ist es so, dass wir alle den gleichen benutzen. Für ein bestimmtes Exophthalmometer kann man sehr genau vorhersagen, wann das 3-Millimeter-Kriterium erreicht ist. Aber wir mussten die Patienten vorher aussuchen. Das haben wir gemacht, indem wir alte Fotos verglichen haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Teupen, haben sie dazu eine Frage?

Frau Teupen: Nein, ich habe eine andere Frage.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Selbach, bitte.

Frau Selbach: Ich habe eine Frage zu den Patienten in der Studie und wie die Kliniker den Schweregrad einschätzen. Sie haben gerade ausgeführt, dass man den Exophthalmus und die Doppelbilder als Kriterien nehmen kann. Gemäß EUGOGO-Leitlinie von 2021 hätte man zwei Kriterien erfüllt, wenn beides vorliegt. In der Studie ist es so, dass der Exophthalmus mit dem Einschlusskriterium weitgehend bei der Studienpopulation gegeben war, aber die Diplopie war nur bei 16 Prozent der Studienteilnehmer gegeben. Ich bin ein wenig hellhörig geworden, als Sie gesagt haben, dass es von der Diagnose her nicht so ganz zusammenpasst. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ausführen.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Darf ich mich vorher einmischen?

Frau Selbach: Ja, gerne.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Letztendlich ist es so: Die Studien belegen klar, dass der Hauptteil des Exophthalmus, der Exophthalmusentwicklung, eine Augenmuskelverdickung ist. Das geht Hand in Hand. Die schärfste und stärkste Ursache für den Exophthalmus ist die Vergrößerung des Augenmuskelvolumens, weniger des Augenhöhlenfetts. Es ist aber so, dass Diplopie nur entsteht, wenn sich Augen asymmetrisch zueinander bewegen. Das heißt, ein Mensch kann eine krasse Augenbewegungsstörung haben und sieht nicht doppelt. Insofern sind in dieser Studie nicht alle von dem Kriterium Diplopie erfasst worden. Sie hatten aber sehr wohl alle dicke Augenmuskeln. Deshalb muss man sagen, der Exophthalmus ist der Surrogatparameter für eine moderat schwere endokrine Orbitopathie, die immer mit Augenmuskelbeteiligung einhergeht. Sonst würden die Augen nicht so weit nach vorne kommen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Professor Eckstein. – Wir müssen schauen, die Stenografen müssen auch mitkommen, dass wir die Stimmen auseinanderhalten können. Frau Selbach, waren Sie mit Ihrer Frage zu Ende oder wollen Sie ergänzen, bevor Frau Professor Ponto noch einmal antwortet?

Frau Selbach: Ich möchte nachfragen, wie Sie es sehen, dass auch die EMA teilweise kritisiert hat, dass nur eine von zwei der in der EUGOGO genannten Kriterien bei den Studien für die akute Phase abgefragt wurden. Bei der chronischen Phase haben wir kein entsprechendes Einschlusskriterium, das direkt auf den Schweregrad abzielt. Ich möchte nachfragen, wie Sie das bei der Studienpopulation einschätzen würden. Habe ich Sie richtig verstanden, dass aus

Ihrer Sicht nur der Exophthalmus alleine ausreichen würde, von mittelschwer bis schwer zu reden? Wie passt das dann zu den EUGOGO-Kriterien?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Ponto, bitte.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Im Prinzip gibt es, wie Frau Professor Eckstein gesagt hat, den Exophthalmus nicht ohne orbitale Weichteilbeteiligung. Dazu gehört vor allem die Muskelschwellung. Aber es kann auch sonstige Schweregradsymptome geben. Extreme Lidretraktion wäre auch ein Schweregradzeichen. Lebensqualitätseinschränkung gehört dazu. Es gibt bei der EO den Exophthalmus, der relevant ist, nicht alleine. Das heißt, es ist immer noch ein anderes Kriterium erfüllt, nicht immer das gleiche. Aber das gibt es nicht, dass es nur ein einziges erfüllt ist. Deshalb ist es ein gutes Kriterium, weil es ein hartes Kriterium ist, das man nicht isoliert hat.

Aber es ist eine gewisse Praktikabilität dahinter, dass nur das eine ausgewählt wurde, was aber nicht die Stärke der Studie mindert. Jeder, der Patienten mit dieser Erkrankung betreut, weiß, dass ein Patient mit relevantem Exophthalmus eine relevant schwere Erkrankung hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Selbach, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Selbach: Mein Problem ist immer noch, dass wir das an den Studiendaten nicht sehen. Wir haben nur einen Patienten mit Lidretraktion und über 50 Prozent der Studienpopulation mit einem CAS von 0, wo ich mir nicht vorstellen kann, wo die Weichteilbeteiligung ist. Aber vielleicht können Sie mich noch einmal aufklären.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Ponto, bitte.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): CAS ist nicht Weichteilbeteiligung per se, das ist die entzündliche Aktivität der Erkrankung wie eine akute Rötung, Schwellung, Bindehautchemosis, also Ödem unter der Bindehaut, die Karunkel, wenn die deutlich geschwollen ist, oder die Patienten richtig Schmerzen hinter den Augen haben, spontan oder bei Bewegung – das ist CAS. Weichteilbeteiligung ist der Gewebsumbau, das sogenannte orbitale Remodeling, das in der Augenhöhle durch die Erkrankung stattfindet, die Muskelveränderungen, die irgendwann in der Regel zu Motilitätsstörungen führen, wenn es nicht mehr balanciert ist, wenn sich bestimmte Muskeln stärker verändern als andere. Das führt sekundär zum Exophthalmus. Das heißt, wenn man Exophthalmus hat, hat man auch eine Weichteilbeteiligung. Deshalb ist die Erkrankung schwer. – Vielleicht will Frau Professor Eckstein noch etwas ergänzen.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Ja, nur Kleinigkeiten. Ich stimme mit Dir völlig überein, Katharina. Es ist so, dass die Erkrankung unheimlich viele Phänotypen hat. Gerade im älteren Patientenalter hat man oft nicht so eine starke entzündliche Weichteilsymptomatik dabei, aber sehr wohl eine sehr schwere Erkrankung. Es gibt alte Menschen, die keinerlei Lidschwellung, aber so dicke Augenmuskeln haben, dass sie im visusbedrohenden Stadium sind und man sieht von außen nichts. Das ist irreführend, weil die Entzündung selber, also die ganzen Zytokine, die ausgeschüttet werden, wenn man eine aktive Entzündung hat, das primäre Zielkriterium für die immunsuppressive Therapie ist. Die wirkt da besonders gut. Wenn man aber das Remodeling adressiert, wie es Frau Ponto gesagt hat, ist das der Gewebeumbau. Das ist eine andere Adresse. Die Erkrankung kann mit und ohne CAS sehr progressiv und aktiv sein.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Selbach, bitte.

Frau Selbach: Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Die Expertinnen sagen, dass der Exophthalmus letztlich das richtig gewählte Kriterium an der Stelle ist. So habe ich das jetzt mitgenommen. – Wir haben noch eine

andere Frage zu den Nebenwirkungen, die doch enorm sind. Vielleicht können Sie aus der Anwendung etwas sagen. Es geht insbesondere um die Embryotoxizität. Die Frauen sind im Mittel in der Studie, glaube ich, 49 Jahre gewesen. Es sind vor allem Frauen in der Häufigkeit betroffen. Bei den Hörstörungen gab es anscheinend auch ein Problem mit der engmaschigen Überwachung. Vielleicht können Sie etwas aus Ihrer Erfahrung zum Nebenwirkungsprofil sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Eckstein, bitte.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Es ist klar, dass es bei jedem Medikament, das eine sehr gute Wirkung hat, auch signifikante Nebenwirkungen gibt. Da beißt die Maus keinen Faden ab. Hörstörungen sind sicher eine signifikante Nebenwirkung, mit der wir im Alltag konfrontiert werden. Wir haben in Essen schon einige Patienten behandelt. Insbesondere die älteren Patienten, die schon eine vorbestehende Hörstörung haben, haben ein großes Risiko, dass sich diese Hörstörung verschlechtert. Da muss man zurückhaltend sein, sie für die Therapie auszuwählen. Gesunde Ohren vertragen das deutlich besser, und da ist das Risiko deutlich geringer. Das haben die neuen Studien gezeigt. Das ist signifikant. Deshalb muss man, wenn man dieses Medikament anwendet, auch ein ganz klares SOP fahren. Das sollte auch nur in Spezialambulanzen gegeben werden.

Vorher werden die Patienten sehr genau klinisch untersucht, welchen Risiken wir sie aussetzen. Dazu gehören das Audiogramm, die Blutzuckererhebung und eine Beratung von Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Ich habe dieses Jahr gerade wieder in das Ophthalmo-Update genommen, dass die Amenorrhoe als zurückbleibendes Symptom nach der Therapie eine Nebenwirkung ist, die vorkommt und zum Teil drei bis vier Monate anhält. Darüber müssen die Patienten aufgeklärt werden. Deshalb plädieren Frau Ponto und ich stark für Datenbanken, dass man das weiterverfolgt und schaut, wie sich das auf lange Sicht abbildet.

Nichtsdestotrotz haben wir in unserem Alltag Erfahrungen mit dieser Medikamentenklasse, die beeindruckend sind, weil sich der Zustand des Patienten so rapid und rasant bessert. Es ist eine derartig schnelle Volumenreduktion, und das ist hilfreich im Alltag. Wie oft und wie lange man das anwenden muss, ist eine Frage, bei der man immer abwägen muss. Wir Kliniker müssen immer Wirkung und Nebenwirkung abwägen. Das tun wir sehr konsequent, und da wird dieses Medikament noch eine Evolution durchmachen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja. Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka: Ich habe zwei Fragen. In der ersten geht es noch einmal um das Thema der Schweregradeinschätzung. Wir haben gehört, dass der Exophthalmus als hartes Kriterium durchaus herangezogen wird und auch für sich alleinstehend schon ein moderat schweres Stadium zeigen kann. Wie würde man eine milde Erkrankung diagnostizieren, erkennen? Wie kann man eine milde Erkrankung von dem moderaten Stadium abgrenzen, wenn schon das Vorliegen des Exophthalmus eine moderate bis schwere Erkrankung kennzeichnet?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer möchte das beantworten? – Frau Ponto, bitte.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Ich kann gerne etwas sagen. Eine milde Erkrankung wäre eine sichtbare Erkrankung. In aller Regel hat man eine Lidretraktion – das ist das typische Zeichen für eine milde Erkrankung – und keine relevante Belastung der Patienten. Das ist wichtig. Wie Frau Professor Eckstein gesagt hat, gehört bei der Betreuung dieser Patienten dazu, dass man den psychosozialen Hintergrund beachtet und immer einschätzen muss, wie belastet die Patienten sind. Eine Patientin oder ein Patient mit milder Erkrankung wäre durch die Erkrankung nicht signifikant eingeschränkt und hätte geringe Zeichen wie zum

Beispiel eine leichte Lidschwellung oder Lidretraktion. Das wären die häufigsten Symptome dafür.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Duszka, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Duszka: Ja. Dürfte ich eine zweite Frage stellen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, natürlich.

Frau Duszka: Die bezieht sich allgemein auf die Anwendung. Nach Fachinformationen ist eine Behandlung über insgesamt acht Infusionen vorgesehen. Für eine erneute Behandlung fehlen noch Daten. Das hat bei der Zulassung wohl nicht ausgereicht. Uns interessiert, für welche Patientinnen und Patienten die Therapie mit Teprotumumab aktuell vorrangig infrage kommt, auch hinsichtlich der Krankheitsaktivität.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Medelnik, bitte.

Herr Dr. Medelnik (Amgen): Es ist so, dass Patienten, bei denen die Erkrankung wieder aufflammt oder ein sogenanntes Rezidiv entsteht, das ist eine geringe Anzahl von Patienten, bei denen das innerhalb von 51 Wochen beobachtet wurde, mit einer erneuten Therapie mit Teprotumumab über acht Zyklen behandelt werden können. Das Rezidiv war demgemäß definiert als eine Proptosezunahme um mehr oder gleich 2 Millimeter oder eine CAS-Zunahme, also eine Zunahme der Inflammation um mehr oder gleich zwei Punkte oder beidem. Das sind die Informationen, die wir auf Basis der Studie haben.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Ich möchte gerne Ergänzen, wenn ich darf.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Eckstein, gerne.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): In der Literatur ist es so, dass Rezidive mit der Aktivität der Autoimmunerkrankung an sich assoziiert sind. Das heißt wie immer schlecht kontrollierte Schilddrüsenfunktionen, hoher Antikörperspiegel usw. Aus diesem Grund können bei guter Leitlinienbindung Rezidive verhindert werden, indem die Schilddrüsenkontrolle gut ist, indem Patienten, die eine sehr starke autoimmune Aktivität aufweisen, gegebenenfalls eine immunsuppressive Therapie bekommen. Ich denke, dass wir hier noch sehr stark an den Handlungsrichtlinien arbeiten sollten.

Man kann es wiederholt anwenden. Damit haben wir schon Erfahrungen gemacht, weil wir an dieser Studie teilgenommen haben. Aber im Grunde genommen ist das Ziel, dass man die Erkrankung so optimiert, dass die Patienten, wenn möglich, ein relativ kurzes akutes Krankheitsstadium durchlaufen und dass man sich mit der Autoimmunerkrankung näher beschäftigt. Das hatte ich auch in der Stellungnahme geschrieben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Duszka, hilft Ihnen das?

Frau Duszka: Ja, danke.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Frau König, bitte.

Frau König: Ich möchte gerne etwas zum Behandlungsstandard im akuten Stadium in Erfahrung bringen. Aus der gemeinsamen Stellungnahme der Fachgesellschaften haben wir ersehen, dass Tocilizumab als zusätzliche Option angesehen wird. Für unser Verständnis: Sie würden die bisher von uns festgelegte zVT insgesamt erhalten und jeweils, da wir noch in dieser Systematik sind, für die Erstlinie und die Zweitlinie Tocilizumab hinzufügen oder ersetzt oder entfallen möglicherweise einer oder mehrere Wirkstoffe aus der bisherigen zVT? Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage geht auch an die Klinikerinnen. Können Sie den Stellenwert von Tocilizumab sowohl für die Erst- als auch für die Zweitlinie einschätzen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Eckstein, bitte.

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Ich mache das gerne, aber ich will mich auch nicht vordrängen, weil ich weiß, dass Frau Professor Ponto genauso schlau ist und das auch beantworten kann. – Das trifft genau die zwei Richtungen, die wir in der Therapie haben. Zum einen ist das eine Autoimmunerkrankung. Tocilizumab ist das derzeit stärkste Antirheumatikum, eines der starken Antirheumatika, hat deshalb auch als Haupteffekt bei dieser Erkrankung eine Antikörperspiegelreduktion.

Auf der anderen Seite steht Teprotumumab. Das ist derzeit das stärkste antiproliferative Medikament für diese Erkrankung. Es kann am allerbesten das Missverhältnis zwischen Hyaluronsäureproduktion und Hyaluronsäureabbau zum Abbau beeinflussen, weil nichts nachproduziert wird, und damit wird die Erkrankung quasi rückabgewickelt.

Wenn Sie mich jetzt aber so fragen, wenn ich einen Wunsch an den G-BA habe, dann sage ich: Ich hätte gerne beide, weil wir einmal das eine und einmal das andere stärker brauchen. Es ist eine sehr variable Erkrankung. Einmal steht das eine im Vordergrund, einmal das andere. Wenn wir einen sehr schnellen volumenreduzierenden Effekt brauchen, weil der Patient kurz vor der Optikuskompression steht, dann ist Teprotumumab der Winner, weil wir dann so schnelle Effekte erreichen. Wenn der Patient aber eine Autoimmunerkrankung hat, die auf höchstem Niveau brennt, brauchen wir Langzeiteffekte, und da brauchen wir ein immunsuppressives Medikament. Ich muss sagen, es ist nicht schwarz-weiß. Wir können auf keines verzichten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Professor Ponto möchte gerne ergänzen, glaube ich.

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Ja, ich möchte dem beipflichten und sagen, die moderne EO-Therapie ist phänotyporientiert, genau was Frau Professor Eckstein gesagt hat. Die neuen Medikamente sind die Instrumente, die uns dabei helfen. Wir sind Orbitachirurgen, aber man kann die Erkrankung nicht mechanisch reparieren. Aber die Medikamente helfen uns einerseits, die immunologischen Vorgänge zu bremsen. Da ist das Tocilizumab sehr gut, und das Teprotumumab schafft ein orbitales Remodeling. Das sind Instrumente, die uns im Alltag mit diesen belasteten Patienten sehr helfen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau König, sind Ihre Fragen beantwortet oder ist noch etwas offen?

Frau König: Ich würde das gerne noch einmal klarstellen. – Vielen Dank, dass Sie diese beiden Medikamente ins Verhältnis gesetzt haben. Auch das hilft. Meine Frage bezog sich auf die bestehende Vergleichstherapie für das Teprotumumab. Das heißt, im Moment sieht der G-BA für die Erstlinie Methylprednisolon mit oder ohne MMF und für die Zweitlinie Methylprednisolon und Glucocorticoide in Kombination mit wahlweise orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin oder Rituximab als Monotherapie. Ich möchte gerne von Ihnen wissen, da Sie gesagt haben, das Tocilizumab sehen Sie zusätzlich als Ergänzung: Sehen Sie die anderen gerade genannten Varianten auch noch oder perspektivisch nicht mehr?

Frau Prof. Dr. Eckstein (BVA+DOG): Ich könnte darauf eine klare Antwort geben und sagen, perspektivisch eher nicht mehr, weil die Steroide und die Immunsuppressiva im direkten Vergleich deutlich schlechter abschneiden. Es wird in Kürze eine Studie publiziert werden, in der i.v.-Steroide mit Tocilizumab im Direktvergleich getestet worden sind. Die Studie kommt aus Mailand, ist eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie, sehr gutes Studiendesign, frühe Behandlung. In der ist es relativ klar herausgearbeitet worden. Deshalb zucken wir natürlich, Frau Ponto und ich, wenn Steroide als zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, weil es inzwischen viel potentere Medikamente für diese Erkrankung gibt.

Aber ich sage es einmal so, bei den nicht so stark betroffenen Patienten ist das, man muss auch die Kosten immer im Auge behalten, eine Option, zumal Steroide das Gleiche machen

wie Tocilizumab, nämlich die Autoimmunreaktion bremsen und damit in einem Ausmaß zur Abfederung der Autoimmunerkrankung beitragen. Aber bei direkter Vergleichstherapie zucken wir, weil zwei unterschiedliche Krankheitspathomechanismen von beiden Medikamenten adressiert werden. Deshalb sehen wir die eher in Ergänzung zueinander.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Professor Eckstein. – Frau Professor Ponto, wollen Sie noch ergänzen?

Frau Prof. Dr. Ponto (BVA+DOG): Nein, ich habe nichts zu ergänzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut. – Dann habe ich Frau Selbach und Herrn Siegmeier noch – mit Blick auf die Uhr bitte kurz.

Frau Selbach: Es ging bei mir nicht mehr um Tocilizumab. Ich weiß nicht, ob Herr Siegmeier dazu noch etwas sagen wollte. Dann könnte meine Frage noch warten.

Herr Siegmeier (Amgen): Ich wollte den Ausführungen von Frau Professor Eckstein eine kurze Ergänzung hinzufügen. Für Tocilizumab gibt es in der aktuellen EUGOGO-Leitlinie bereits eine Zweitlinienempfehlung. Es wird eine klare Empfehlung für Tocilizumab getroffen. Auch in der aktuellen Konsenserklärung der amerikanischen und europäischen Schilddrüsengesellschaft wird Tocilizumab als eine der bevorzugten Therapien zur Krankheitsaktivierung genannt. Außerdem läuft gerade beim G-BA selber von der Off-Label-Kommission eine Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz für die endokrine Orbitopathie, inwieweit Tocilizumab einen Mehrwert bietet.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Danke schön. – Frau Selbach, bitte.

Frau Selbach: Ich habe eine Nachfrage zu den in den Stellungnahmeunterlagen nachgereichten Daten zu der akuten Erkrankung. Sie haben von Amgen einige indirekte Vergleiche zitiert, die Sie in Ihrer Argumentationslinie haben. Für uns ist nicht nachvollziehbar, warum Sie diese Vergleiche nicht im Dossier vorgelegt haben. Im Dossier heißt es stattdessen, dass Sie keine geeigneten Daten für einen indirekten Vergleich haben. Das bedeutet für uns, dass Sie diese Studien selber nicht als für die Nutzenbewertung geeignet sehen. Ich wollte nachfragen, ob Sie dazu noch etwas sagen möchten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Siegmeier, bitte.

Herr Siegmeier (Amgen): Wir haben die indirekten Vergleiche nicht im Rahmen der Nutzenbewertung vorgelegt, weil diese methodische Limitationen aufweisen. Es handelt sich bei den indirekten Vergleichen um keine Vergleiche nach Bucher, was die bevorzugte Methode in der Nutzenbewertung darstellt. Nichtsdestotrotz, die gezeigten Effekte in den indirekten Vergleichen zeigen patientenrelevante Vorteile, insbesondere beim Exophthalmus und Diplopie, sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie gegenüber Tocilizumab und Rituximab. Dementsprechend formt sich hier ein einheitliches Bild, das sich soweit mit den Erfahrungen aus dem Versorgungsalltag und auch aus den USA deckt, wo Teprotumumab schon seit 2020 verfügbar ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Selbach, ist das für Sie nachvollziehbar?

Frau Selbach: Nachvollziehbar vielleicht nicht, aber danke für die Antwort.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Erklärend. –Ich habe jetzt keine Wortmeldungen mehr. Ich danke Ihnen erst einmal herzlich und übergebe Frau Friederich das Wort für die abschließende Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers.

Frau Friederich (Amgen): Vielen Dank. Zum Abschluss möchte ich vor dem Hintergrund der heutigen Diskussion einmal folgende Punkte hervorheben: Teprotumumab adressiert einen hohen ungedeckten therapeutischen Bedarf und ist die bislang einzige zugelassene zielgerichtete Therapieoption, die sowohl entzündliche Prozesse als auch die krankheitsbedingte Gewebeexpansion in der Orbita adressiert. Für das chronische

Krankheitsstadium ist die Studie HZNP-TEP-403 adäquat zur Bewertung des Zusatznutzens. Die Studie zeigt einen klinisch relevanten Vorteil gegenüber beobachtendem Abwarten.

Für die Zweitlinie im akuten Krankheitsstadium bzw. auch die Erstlinie, wie in der Diskussion genannt, sollte Tocilizumab als relevante Therapieoption innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt werden. Teprotumumab stellt als erste zugelassene zielgerichtete krankheitsmodifizierende Therapieoption eine relevante Behandlungsoption für Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie dar – mit einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen im akuten und einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen im chronischen Krankheitsstadium. – Vielen Dank an alle Beteiligten für Ihre Zeit.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau Friederich. Herzlichen Dank, meine sehr geehrten Damen und Herren, für die Stellungnahmen, für die Fragen, die Diskussion und den intensiven Austausch. Mir bleibt nur, diese Sitzung zu schließen, Ihnen allen zu danken und einen schönen weiteren Nachmittag zu wünschen. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 16:26 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemeinsamer Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-338 Teprotumumab

Stand: Februar 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	**Teprotumumab [endokrine Orbitopathie]**
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	– retrobulbäre Radiotherapie – Orbitadekompression – Lidkorrekturen bei Veränderung der Lidkonfiguration – Augenmuskeloperation bei Diplopie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff **ATC-Code** **Handelsname**	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname®	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Teprotumumab (TEPEZZA®) wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.
Methylprednisolon H02AB04 Metypred® 125/250/forte 1000 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung	Augenkrankheiten (DS: 4, 5): Erkrankungen der Augen, die aufgrund ihres Schweregrades einer hochdosierten Injektionstherapie bedürfen: – Erkrankungen des Sehnerven (Optikusneuropathie z.B. anteriore ischämische Opticusneuropathie, Neuritis nervi optici) – **endokrine Orbitopathie**
Prednisolon H02AB06 Prednisolon 2/5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten	Augenkrankheiten (DS: b bis a): – bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung und bei immunologischen Prozessen in der Orbita und im Auge: Optikusneuropathie (z.B. Riesenzellarteriitis, anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), traumatische Optikusneuropathie), Morbus Behçet, Sarkoidose, **endokrine Orbitopathie**, Pseudotumor der Orbita, Transplantatabstoßung und bei bestimmten Uveitiden wie Harada-Erkrankung und sympathischer Ophthalmie
Prednison H02AB07 Prednison 5/10/20/50 mg GALEN® Tabletten)	Augenkrankheiten (DS: b bis a): – Bei Systemerkrankungen mit Augenbeteiligung und bei immunologischen Prozessen in der Orbita und im Auge: Optikusneuropathie (z.B. Riesenzellarteriitis, anteriore ischämische Optikusneuropathie (AION), traumatische Optikusneuropathie), Morbus Behçet, Sarkoidose, **endokrine Orbitopathie**, Pseudotumor der Orbita, Transplantatabstoßung und bei bestimmten Uveitiden wie Harada-Erkrankung und sympathischer Ophthalmie.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-338 (Teprotumumab)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	10. Januar 2024

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 10
Referenzen 13
Anhang 14

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DON	Dysthyroid opticus neuropathy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GO	Graves orbitopathy
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer endokriner Orbitopathie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *endokrine Orbitopathie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com/*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.12.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 368 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt eine Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR im AWG identifiziert.

3.3 Leitlinien

Bartalena L et al., 2021 [1].

EUGOGO

The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy

Zielsetzung/Fragestellung

After the publication of the 2016 European Thyroid Association (ETA)/European Group on GO (EUGOGO) guidelines for the management of GO (8), several relevant studies have been published, particularly randomized clinical trials (RCTs) of newer biological agents for the treatment of moderate-to-severe and active GO (1, 9, 10, 11, 12). This prompted the EUGOGO Executive Committee to appoint an ad hoc task force committed to updating the guidelines, focusing on the medical management of GO.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: k.A.;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: siehe unten;
- Alle Mitglieder begutachteten und bestätigten die finale Version. Zu einem formalen Konsensusprozess sowie externem Begutachtungsverfahren werden keine Angaben gemacht;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed search strategies, with particular regard to papers published after the publication of the previous EUGOGO consensus statement (2008-2015)
- In addition, the list of references of relevant citations and chapters of major textbooks were evaluated for any additional appropriate citation.

LoE / GoR

- was used to make recommendations and express the quality of the evidence (13). The

- The task force used the following coding system (a) indicates a strong recommendation and is associated with the phrase 'we recommend', and (b) denotes a weak recommendation and is associated with the phrase 'we suggest'. Evidence grading: ØOOO denotes very-low quality evidence; ØØOO, low quality; ØØØO, moderate quality; ØØØØ, high quality. The draft was

Sonstige methodische Hinweise

-

Empfehlungen

Zur Erst- und Zweitlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 1 und Abbildung 2.

Number		Recommendations	Strength of recommendation and level of evidence
11	Cumulative and single dose of i.v. glucocorticoids	An intermediate dose of i.v. glucocorticoids, that is, a starting dose of 0.5 g i.v. methylprednisolone once weekly for 6 weeks, followed by 0.25 g once weekly for 6 weeks, cumulative dose 4.5 g, should be used in most cases of moderate-to-severe and active GO.	1, ØØØØ
12	Cumulative and single dose of i.v. glucocorticoids	High-dose regimen, that is, a starting dose of 0.75 g i.v. methylprednisolone once weekly for 6 weeks, followed by 0.5 g once weekly for 6 weeks, cumulative dose 7.5 g, should be reserved for the more severe cases (constant/inconstant diplopia, severe proptosis, severe soft-tissue pathology or involvement) within the moderate-to-severe and active GO spectrum	1, ØØØO
15	Mycophenolate	Mycophenolate has a positive efficacy/safety profile in patients with moderate-to-severe and active GO, both as monotherapy and in combination with i.v. glucocorticoids	1, ØØØØ
16	Orbital radiotherapy	Orbital radiotherapy is considered an effective second-line treatment for moderate-to-severe and active GO, in combination with glucocorticoids, particularly in the presence of diplopia and/or restriction of extraocular motility	1, ØØØO
17	Cyclosporine	The combination of cyclosporine and oral glucocorticoids is a valid second-line treatment for moderate-to-severe and active GO	1, ØØØØ
20	Rituximab	Rituximab can be considered a second-line treatment for patients with moderate-to-severe and active GO of recent onset (<12 months) if refractory to i.v. glucocorticoids, as long as dysthyroid optic neuropathy (DON) is excluded. We strongly recommend that such treatment be applied in experienced centers only that manage potentially serious adverse events	1, ØØOO
21	Tocilizumab	Tocilizumab may be given consideration as a second-line treatment for moderate-to-severe and active glucocorticoid-resistant GO	1, ØØOO
22	First-line treatment for moderate-to-severe and active GO	Intravenous methylprednisolone in combination with oral mycophenolate sodium (or mofetil) represents the first-line treatment for moderate-to-severe and active GO	1, ØØØO
23	First-line treatment for moderate-to-severe and active GO	In the more severe forms of moderate-to-severe and active GO, including constant/inconstant diplopia, severe inflammatory signs and exophthalmos > 25 mm, i.v. methyl-prednisolone at the highest cumulative dose (7.5 g per cycle) as monotherapy represents an additional valid first-line treatment	1, ØØØO
24	Second-line treatments for moderate-to-severe and active GO	If response to primary treatment is poor and GO is still moderate-to-severe and active, subsequent to careful ophthalmic and biochemical (liver enzymes) evaluation, the following second-line treatments should be considered: • Second course of i.v. methylprednisolone monotherapy, starting with high single doses (0.75 g) and a maximal cumulative dose of 8 g per cycle • Oral prednisone/prednisolone combined with either cyclosporine or azathioprine • Orbital radiotherapy combined with oral or i.v. glucocorticoids • Teprotumumab • Rituximab • Tocilizumab	1, ØØØO
25	Combination of orbital radiotherapy and i.v. glucocorticoids	Based on expert opinion only (as randomized trials are not available), the task force suggests combination of orbital radiotherapy and i.v. methylprednisolone as a potential second-line treatment for moderate-to-severe and active GO	2, ØØOO

30	Thyroid treatment in patients with GO	Moderate-to-severe, longstanding and inactive GO: as for mild and inactive GO, but consideration should be given to prednisone/ prednisolone prophylaxis if RAI treatment is selected and risk factors (smoking, high TSHR-Ab) are present	1, ØØOO
31	Thyroid treatment in patients with GO	Moderate-to-severe and active GO: hyperthyroidism should be treated with ATDs until treatment of GO is completed	1, ØØØO

First-line treatments (Zur Erstlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 1.)

As demonstrated by two large RCTs (107, 108) including more than 300 patients with moderate-to-severe and active GO and involving mycophenolate and glucocorticoids, this combination therapy shows a beneficial efficacy/safety profile (110) with a statistically significant and clinically relevant higher benefit than i.v. glucocorticoid monotherapy. Hence, and as shown in Fig. 2, the combination of i.v. methylprednisolone (moderate cumulative dose of 4.5 g over 12 weeks) + mycophenolate sodium 0.72 g per day for 24 weeks is recommended as first-line treatment for most patients with moderate-to-severe and active GO. If the enteric-coated mycophenolate sodium is not available, mycophenolate mofetil is administered (1 g of mofetil is equivalent to 0.72 g of the sodium formulation). In the most severe forms (including constant/ inconstant diplopia, severe soft-tissue signs) within the spectrum of moderate-to-severe and active GO, a higher cumulative dose of i.v. methylprednisolone (7.5 g) as monotherapy is also recommended as an alternative firstline approach. RCTs comparing the higher dose (7.5 g) in combination with mycophenolate to i.v. glucocorticoid monotherapy are not available.

Second-line treatments (Zur Zweitlinienbehandlung siehe auch Anhang Abbildung 2.)

As already recommended in the 2016 ETA/EUGOGO guidelines (8) and subsequent to a careful ophthalmic and biochemical (liver enzymes) evaluation, after 3–4 weeks, a second course of i.v. methylprednisolone monotherapy administering the higher cumulative dose of 7.5 g and starting with single doses of 0.75 g for 6 weeks is a further acknowledged and valid second-line therapy. Of note, a cumulative dose of 8 g i.v. methylprednisolone per cycle is allowed. Alternatively, the combination of oral prednisone/ prednisolone and cyclosporine is recommended, as two RCTs demonstrated the benefits of this combination (8, 129, 130). In addition, azathioprine can be used together with oral glucocorticoids because of its steroid-sparing action in one RCT (Fig. 3).

The largest clinical experience as of today for an alternative evidence-based therapy is with the combination of oral prednisone/prednisolone and orbital radiotherapy (118, 119). However, in view of the evidence that i.v. glucocorticoids are more effective and better tolerated than oral glucocorticoids (1) and that i.v. glucocorticoids combined with orbital radiotherapy are more effective than oral glucocorticoids combined with orbital radiotherapy (83), we suggest that orbital radiotherapy combined with i.v. glucocorticoids can be considered a second-line therapy (expert opinion), particularly in patients with eye muscle dysfunction, although a prospective RCT directly comparing i.v. glucocorticoid monotherapy vs i.v. glucocorticoids combined with orbital radiotherapy is not available and an evidence-based recommendation for a single glucocorticoid dosage is missing.

Rituximab can be recommended as second-line treatment at the dosage reported in one RCT (one 500 mg shot) (145) or at lower dose (one 100 mg shot) (145), however not in patients with a potential risk for DON (144, 145). Rituximab is the only drug with a head-to-head comparison of i.v. glucocorticoids (145). Tocilizumab may also be considered in glucocorticoid-resistant patients, though robust data concerning efficacy and safety are still missing. Finally, Teprotumumab, as a promising and effective drug for GO (136, 137), is currently available in the US only. Subsequent to its clearance by the European Medicine Agency, publication of long-term efficacy and safety data, information on need for post-teprotumumab rehabilitative surgery, and, optimally, subsequent to head- to-head comparison with i.v. glucocorticoids within a future RCT, teprotumumab will likely play a

relevant role in the management of patients with moderate-to severe and active GO provided it is available and affordable to each patient (Recommendations #22–25).

Overall and based on the features of GO that they are most likely to be effective for i.v. glucocorticoids, mycophenolate, tocilizumab, rituximab, and cyclosporine substantially decreased inflammatory ophthalmic signs while orbital radiotherapy (preferably in combination with glucocorticoids) significantly improved eye muscle motility and/or diplopia. In comparison, teprotumumab showed the strongest effect on exophthalmos.

Orbital/ophthalmic surgery in the treatment of GO

In the active phase of GO, decompression surgery is indicated in patients with severe exposure keratopathy and, as second-line treatment, in patients with DON not responding to i.v. glucocorticoids. Local treatment (tarsorrhaphies, corneal patches, or gluing) can be used in the same phase as temporary measures to shield the cornea for superficial damages or to correct extreme corneal thinning, thus decreasing risks of spontaneous eyeball perforation or perforation in the course of subsequent decompression surgery. In the post-inflammatory, inactive phase, residual disfigurements (exophthalmos, lid retractions, eyelid, and periorbital puffiness, strabismus, and correlated symptoms such eye grittiness, retro/ peri-ocular tension, and diplopia) can be treated by a combination of decompression, ophthalmic plastic, and strabismus surgery (166).

Referenzen aus Leitlinien

1 Kahaly GJ. Management of Graves thyroidal and extrathyroidal disease: an update. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2020 105 3704–3720. (https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa646)

8 Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga WM & European Group on Graves. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. European Thyroid Journal 2016 5 9–26. (https://doi.org/10.1159/000443828)

107 Ye X, Bo X, Hu X, Cui H, Lu B, Shao J & Wang J. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. Clinical Endocrinology 2017 86 247–255. (https://doi.org/10.1111/cen.13170)

108 Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, Kampmann E, Kolbe E, Eckstein A, Moeller LC et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. Lancet: Diabetes and Endocrinology 2018 6 287–298. (https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30020-2)

110 Lee ACH, Riedl M, Frommer L, Diana T & Kahaly GJ. Systemic safety analysis of mycophenolate in Graves' orbitopathy. Journal of Endocrinological Investigation 2020 43 767–777. (https://doi.org/10.1007/s40618-019-01161-z)

118 Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A & Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. Journal of Endocrinological Investigation 1991 14 853–860. (https://doi.org/10.1007/BF03347943)

119 Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L & Pinchera A. Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1983 56 1139–1144. (https://doi.org/10.1210/jcem-56-6-1139)

129 Kahaly G, Schrezenmeir J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, Dennebaum R & Beyer J. Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. European Journal of Clinical Investigation 1986 16 415–422. (https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x)

130 Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, van der Gaag R, Koornneef L & Wiersinga WM. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 1989 321 1353–1359. (https://doi.org/10.1056/NEJM198911163212002)

136 Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, Harris GJ, Antonelli A, Salvi M, Goldberg RA et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. New England Journal of Medicine 2017 376 1748–1761. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949)

137 Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, Fleming JC, Fowler BT, Marcocci C, Marino M et al. Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. New England Journal of Medicine 2020 382 341–352. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434)

144 Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA & Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015 100 432–441. (https://doi.org/10.1210/jc.2014-2572)
145 Salvi M, Vannucchi G, Curro N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, Simonetta S, Guastella C, Pignataro L, Avignone S et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2015 100 422–431. (https://doi.org/10.1210/jc.2014-3014)
166 Baldeschi L. Rehabilitative surgery. In Graves' Orbitopathy A Multidisciplinary Approach – Questions and Answers, 3rd ed. Eds WM Wiersinga & GJ Kahaly. Basel, Switzerland: Karger, 2017.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2023) am 08.12.2023

#	Suchfrage
1	[mh Exophthalmos]
2	(ophthalmopath* OR (Eye NEXT Disease*) OR Orbitopath*):ti,ab,kw
3	(Endocrin* OR graves* OR basedow* OR congestive OR Dysthyroid* OR edema* OR oedema* OR thyroid* OR Myopathic OR Infiltrative OR Hyperthyroid* OR Hyper NEXT thyroid*):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	(Exophthalm* OR Proptosis):ti,ab,kw
6	((Graves* OR basedow*) NEAR/3 disease*):ti,ab,kw
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	#7 with Cochrane Library publication date Between Dec 2018 and Dec 2023, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 08.12.2023

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Exophthalmos[mh]
2	(ophthalmopath*[tiab] OR Eye Disease*[tiab] OR Orbitopath*)
3	(Endocrin*[tiab] OR graves*[tiab] OR basedow*[tiab] OR congestive[tiab] OR Dysthyroid*[tiab] OR edema*[tiab] OR oedema*[tiab] OR thyroid*[tiab] OR Myopathic[tiab] OR Infiltrative[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab] OR Hyper-thyroid*[tiab])
4	#2 AND #3
5	Exophthalm*[tiab] OR Proptosis[tiab]
6	(Graves*[tiab] OR basedow*[tiab]) AND disease*[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR ((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
9	(#8) AND ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 08.12.2023

verwendete Suchfilter:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Exophthalmos[mh]
2	(ophthalmopath*[tiab] OR Eye Disease*[tiab] OR Orbitopath*)
3	(Endocrin*[tiab] OR graves*[tiab] OR basedow*[tiab] OR congestive[tiab] OR Dysthyroid*[tiab] OR edema*[tiab] OR oedema*[tiab] OR thyroid*[tiab] OR Myopathic[tiab] OR Infiltrative[tiab] OR Hyperthyroid*[tiab] OR Hyper-thyroid*[tiab])
4	#2 AND #3
5	Exophthalm*[tiab] OR Proptosis[tiab]
6	(Graves*[tiab] OR basedow*[tiab]) AND disease*[tiab]
7	#1 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2018/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	(#9) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 08.12.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **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(4):G43-G67.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Anhang

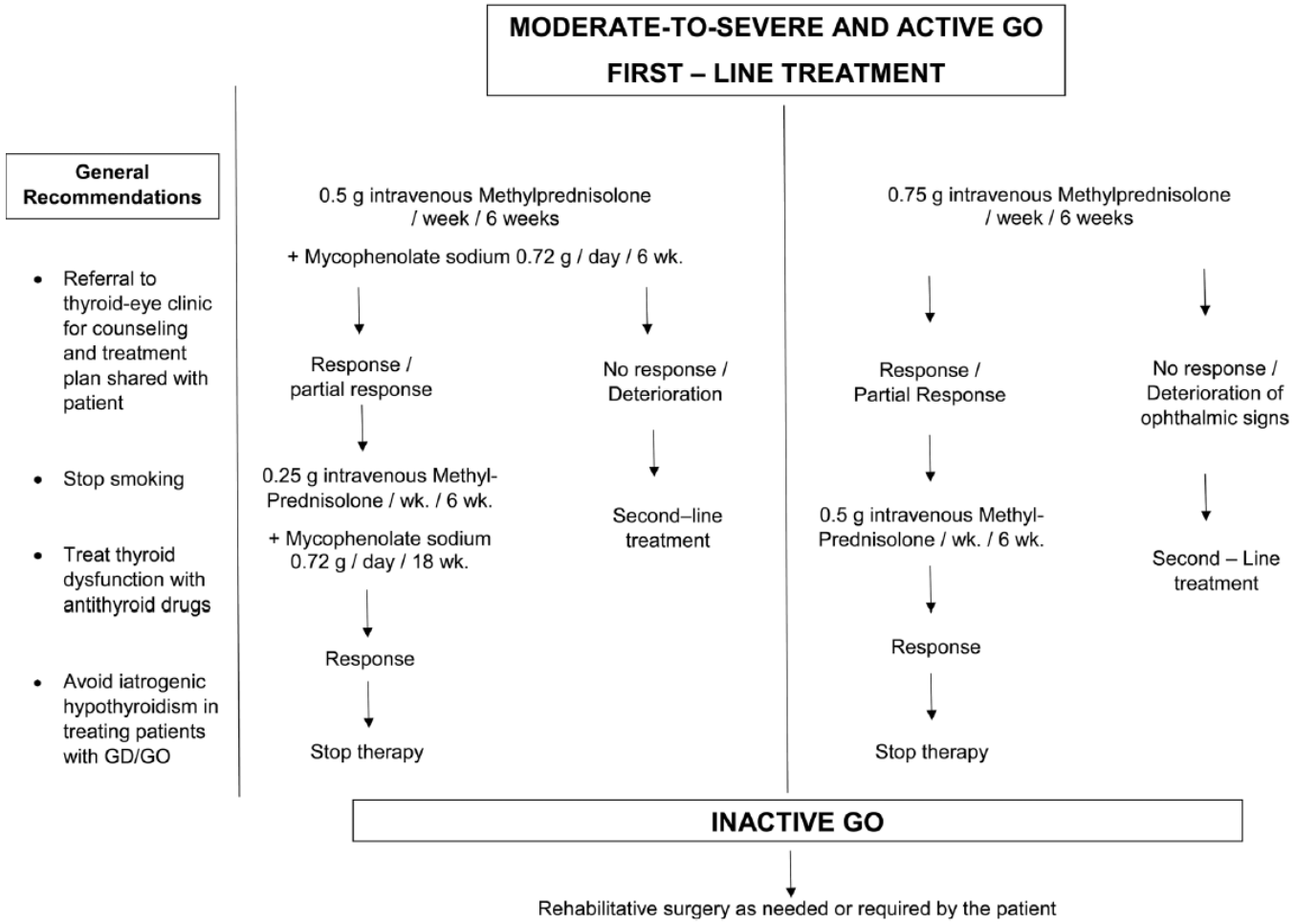


Abbildung 1: Algorithm for the first-line management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy

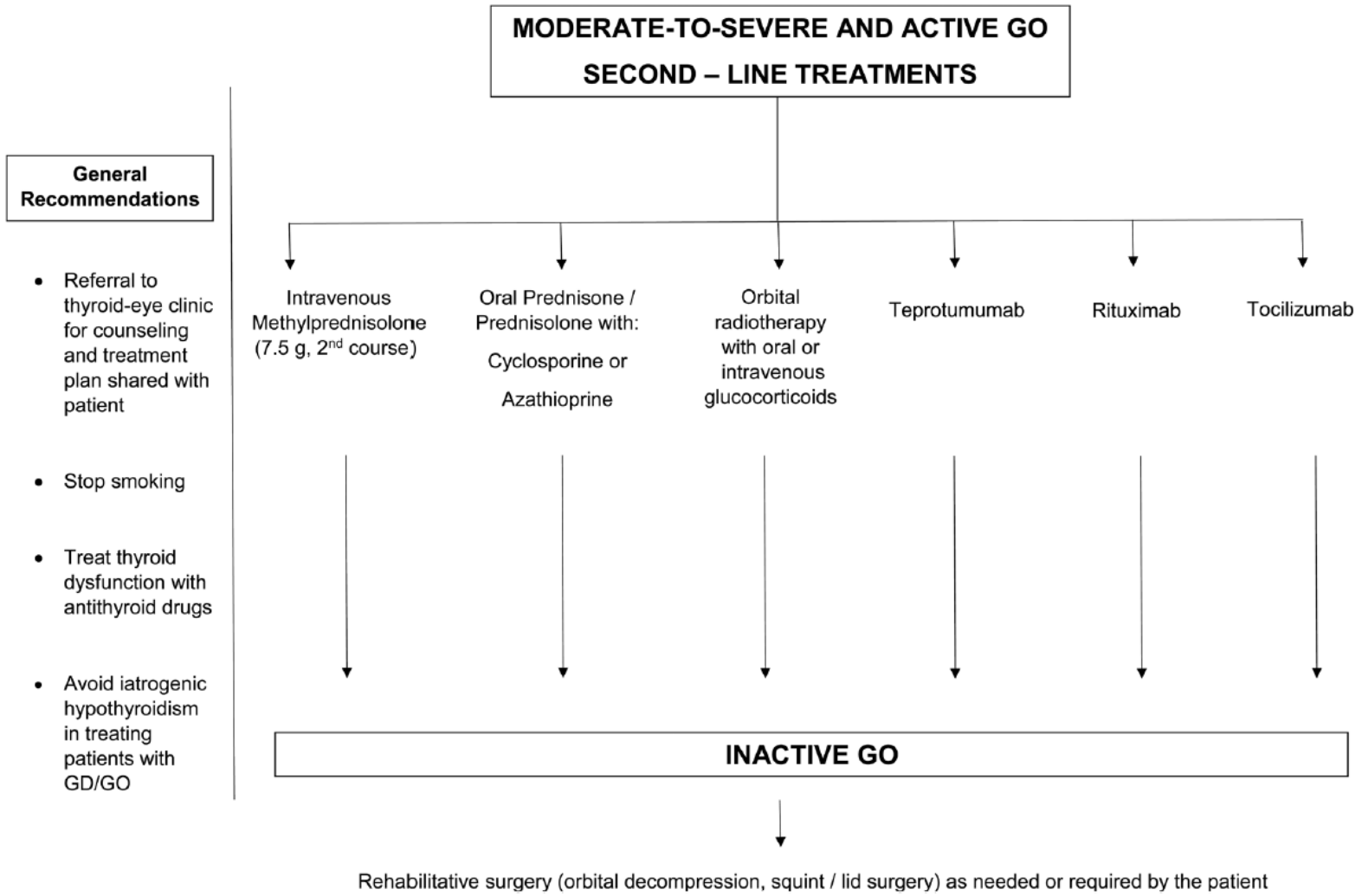


Abbildung 2: Algorithm for the second-line management of moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-338

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e.V. (BVA) Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie
Datum der Erstellung	13. Dezember 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation

wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit **mittelschwerer bis schwerer** endokriner Orbitopathie.

Kriterien für die Behandlungsentscheidungen sind Aktivität und Schweregrad der endokrinen Orbitopathie. Hinsichtlich der Aktivität wird das aktive und das inaktive Krankheitsstadium unterschieden meist mittels des klinischen Aktivitätscores: CAS >= 3 = aktives Krankheitsstadium. Hinsichtlich des Schweregrades wird eine milde von der moderat schweren und der schweren Visus bedrohenden endokrinen Orbitopathie unterschieden.

Clinical activity Score (CAS)	**Nein/ja**
Subjektive Aktivitätszeichen	
Schmerzen oder Druckgefühl hinter dem Augapfel während der letzten 4 Wo	0/1
Schmerzen bei Auf-, Ab, oder Seitenblick während der letzten 4 Wochen	0/1
Objektive Entzündungszeichen	
Rötung der Augenlider	0/1
Schwellung der Augenlider	0/1
Diffuse Rötung der Konjunktiva in mindestens einem Quadranten	0/1
Chemosis	0/1
Karunkelschwellung	0/1
Zeichen der Progredienz	
Zunahme der Protrusio > 2 mm während der letzten 1-3 Monate	0/1
Verminderung der Augenbeweglichkeit in beliebiger Richtung >8° während der letzten 1-3 Monate	0/1
Visusminderung um > 1 Linie während d. letzten 1 – 3 Monate	0/1
Gesamtscore	**Maximal 10**

Tabelle 1: klinischer Aktivitäts Score (CAS) [1]

Schweregrad	**Klinischer Befund**

Milde EO	Lidretraktion bis 2mm, milde entzündliche Weichteilsymptome, keine oder nur sehr geringe Augenbewegungsstörung (Reduktion der monokularen Exkursionen maximal 8°), Exophthalmus < 3mm Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden meist gut
Moderat schwere EO	Lidretraktion >2 mm, moderate bis schwere entzündliche Weichteilsymptomatik, Exophthalmus > 3 mm, Reduktion der monokularen Exkursionen >8°, Leistungsfähigkeit und Wohlbefinden signifikant reduziert
Visus bedrohende EO	Optikuskompression und/oder schwerer Expositionskeratopathie.

Tabelle2: Einteilung der EO nach Schwergrad [2]

Fragen zur Vergleichstherapie

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Die Behandlungsstandards für die mittelschwerer bis schwere endokrine Orbitopathie unterscheiden sich in den USA und in Europa, da der IGF1 Rezeptorblocker Teprotumumab in Europa noch nicht zugelassen ist[3, 4].
Es gibt eine „clinical practice guidelines" zur Therapie der endokrinen Orbitopathie von 2021 der EUGOGO (European Group on Graves' Orbitopathy - ein Expertengremium von Augenärzten und Endokrinologen deren Hauptforschungsgebiet die Endokrine Orbitopathie ist). Die Abbildung 1 zeigt die Behandlungsübersicht, modifiziert dargestellt nach den Empfehlungen der „clinical practice guidelines"[4].

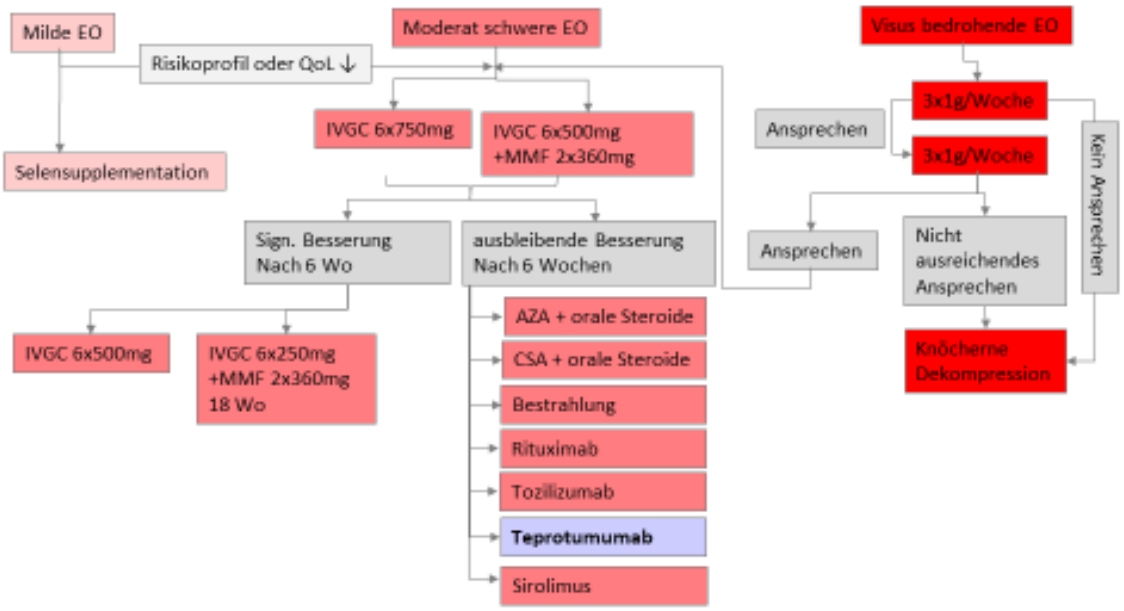


Abbildung 1: Managementschema entsprechend den „clinical practice guidelines" der EUGOGO 2021.

Für die moderat schwere aktive Endokrine Orbitopathie wird als First line Behandlung entweder eine intravenöse Steroidstoßtherapie (6x750mg und 6x500mg) jeweils einmal pro Woche über 12 Wochen empfohlen oder alternativ eine kombinierte intravenöse Steroidtherapie (6x500mg und 6x250mg) in Kombination mit Mucophenolat natrium/Mucophenolat Mofetil 2 × 360 mg über 24 Wochen. Nach sechs Wochen dieser Behandlung wird eine Evaluation empfohlen und falls kein ausreichendes

Therapieansprechen eintritt, wird der Einsatz von sogenannten second line Therapien empfohlen. Als Eskalationstherapie hat man die Wahl zwischen DMARDS (Azathioprin [5] oder Cyclosporin[6]), Biologika (Rituximab [7], Tocilizumab [8]) und v.a. bei Augenbewegungsstörungen einer zusätzlichen Bestrahlung [9]. Bezüglich der Besserung der Augenbeweglichkeit schneidet eine kombinierte Therapie aus intravenösen Steroiden und Bestrahlung signifikant besser ab als jede Therapie für sich allein. Der Einsatz der Bestrahlungstherapie scheint auch einen günstigen Effekt hinsichtlich der Vermeidung des Übergangs in ein Visus bedrohendes Stadium der endokrinen Orbitopathie zu haben [10].
Als weitere second line Therapie wird auch der Einsatz von Teprotumumab empfohlen (aber in Europa bisher nicht zugelassen).
Bei allen diesen Therapien (außer Bestrahlung) handelt es sich um sogenannte immunsuppressive Therapien, deren Hauptwirkung in der Reduktion der Entzündungsaktivität liegt (Reduktion des klinischen Aktivitätsscore CAS). Signifikant weniger effektiv sind diese Medikamente bei der Exophthalmus-Reduktion und hinsichtlich der Besserung der Augenbeweglichkeit (siehe heat map).
Allen Therapien, die bisher in Europa verfügbar sind, ist gemeinsam, dass sie nur einen geringen Effekt auf alle proliferativen Manifestationen der endokrinen Orbitopathie (Exophthalmus, Myopathie) haben. Dies ist dagegen der Hauptwirkeffekt einer Blockade des IGF1R. Abbildung zwei zeigt eine heat map der Behandlungseffekte.

Drug	CAS	Proptosis ↓ 2mm	Diplopia ↓ 1 class	Disease relapse (weeks)
IVGC *(Zang 2011 JCEM, Salvi 2015 JCEM, Kahlay 2018 Lancet, Campi, 2021 Frontiers Endo)*	45-83%	0-46%	0-60%	21-40% (after 12 weeks)
MMF *Kahaly 2018 Lancet*	80%	n.n.	n.n	8% week 12 11% week 24
RTX *Salvi 2015 JCEM*	100%	30%	20%	0% week 40
RTX *Stan 2015 JCEM*	31%	No change	No change	0% week 40
TCZ Peres-Moreiras AJO 2018	93%	27%	7%	No data
IVGC + Bestrahlung	76,4%	13%	71% 26%	CAS 1,4%, Proptosis 6% Motility 21%, Diplopia 21%
TEP *Douglas 2020 NEJM*	59%	83%	68%	29% week 51
Sirulimus *Lanzolla 2022 J Endo Invest*	86%	80	63%	No data

Abbildung 2: Behandlungseffekte der in der„clinical practice guidelines“ zur Therapie der mittelschweren bis schweren endokriner Orbitopathie empfohlenen Maßnahmen [7, 8, 11-17]

Aufgrund der unterschiedlichen Therapieansätze Immunsuppression (Hemmung von Entzündungszellen bzw. Neutralisation von Entzündungsmediatoren) und der IGF1 Rezeptorblockade (Hemmung eines wichtigen Wachstumsfaktors) lassen sich beide Therapien in ihrer Wirkung nicht direkt vergleichen, sind eher additiv einsetzbar.

In Deutschland wird im wesentlichen immunsuppressiv mit intravenösen Steroiden gegebenenfalls in Kombination mit einer Bestrahlung bei Motilitätsstörung behandelt. Weit verbreitet ist auch der Einsatz des

Immunsuppressivums Mucophenolat. Wenn diese Therapie nicht ausreichend ist, werden entweder andere Antirheumatika (DMARDS) oder Biologica (Rituximab, Tocilizumab) eingesetzt.

Zusätzlich ist das Management der bekannten Risikofaktoren wichtig: konsequente euthyreote Einstellung der Schilddrüse, Rauchstopp und Überweisung in ein spezialisiertes Zentrum, wenn sich kein ausreichender Behandlungserfolg erzielen lässt. Ältere Patienten >55 Jahre mit Diabetes mellitus sind bei mittlerer bis schwerer Endokriner Orbitopathie besonders gefährdet, eine visusbedrohende Manifestation mit Sehnervenkompression zu entwickeln [18-20]

Bei der schweren Visus bedrohenden Manifestation muss ganz zeitnah gehandelt werden. Zunächst wird eine medikamentöse Dekompression mit hohen Dosen einer intravenösen Steroidtherapie empfohlen mit 3 × 1 g innerhalb von einer Woche und bei Therapieansprechen Wiederholung in der zweiten Woche. Falls kein ausreichendes Therapieansprechen eintritt, ist operativ eine knöcherne Dekompression angezeigt[21].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? Wie unterscheiden sich die Therapieoptionen in der Behandlung eines akuten bzw. chronischen Krankheitsstadiums?
(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Bei der mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie kann man eine Orbitopathie mit und ohne Augenbewegungsstörung unterscheiden.
Wenn keine Augenbewegungsstörung vorliegt, werden die Patienten mit einer immunsuppressiven Therapie behandelt. Liegt eine Augenbewegungsstörung vor, ist eine intravenöse Steroidtherapie in Kombination mit einer Orbitaspitzenbestrahlung angezeigt. Eine Strahlentherapie allein ist signifikant weniger wirksam.
In den beiden Zulassungsstudien zu Teprotumumab [16, 22] für die Therapie der mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie zeigte sich, im Gegensatz zu den immunsuppressiven Therapien, ein hervorragender Behandlungseffekt auch hinsichtlich der Exophthalmus-Reduktion und partiell auch hinsichtlich der Besserung der Augenbeweglichkeit. Nach Ergebnissen dieser Studien zu urteilen, werden dadurch in Zukunft weniger Korrekturoperation bleibender Schäden bei den Patienten mit schweren Stadien der endokrinen Orbitopathie notwendig sein. Allerdings erleidet auch ein Drittel der mit IGF1R blockierenden Antikörpern behandelten Patienten nach Ende der Therapie eine Rückkehr der Erkrankung [23] mit erneuter Behandlungsindikation. Weiterhin ist diese Therapie mit signifikanten Nebenwirkungen assoziiert hinsichtlich der Muskelfunktion, des Glukosestoffwechsels, der Darmbarriere und des Gehörs [24].

Gegenwärtig wird mit der vornehmlich immunsuppressiven Therapie bei schwerer betroffenen Patienten meist nur ein Stadium der Defektheilung erreicht. Aus diesem Grund sind dann, wenn die Erkrankung mindestens sechs Monate stabil und inaktiv ist (chronisches Stadium), Korrekturoperation angezeigt. Zur Reduktion des Exophthalmus kann eine knöcherne Dekompression oder Fettdekompression erfolgen. Als nächster Schritt folgt die Korrektur von Fehlstellungen der Augen zur Korrektur von Doppelbildwahrnehmung oder störender Kopfzwangshaltung. Als letzter und dritter Schritt können Korrekturen der Lidstellung erfolgen [25].

Referenzliste*:*

1. Mourits, M.P., et al., *Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach.* Br J Ophthalmol, 1989. **73**(8): p. 639-44.

2. European Group on Graves, O., et al., *Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers.* Eur J Endocrinol, 2006. **155**(3): p. 387-9.
3. Burch, H.B., et al., *Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association.* Thyroid, 2022. **32**(12): p. 1439-1470.
4. Bartalena, L., 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**(4): p. G43-G67.
5. Rajendram, R., et al., *Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 299-309.
6. Kahaly, G., et al., *Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study.* Eur J Clin Invest, 1986. **16**(5): p. 415-22.
7. Salvi, M., et al., *Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 422-31.
8. Perez-Moreiras, J.V., et al., *Steroid-Resistant Graves' Orbitopathy Treated with Tocilizumab in Real-World Clinical Practice: A 9-Year Single-Center Experience.* J Clin Med, 2021. **10**(4).
9. Oeverhaus, M., et al., *Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy.* Horm Metab Res, 2017. **49**(10): p. 739-747.
10. Shams, P.N., et al., *Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease.* Am J Ophthalmol, 2014. **157**(6): p. 1299-305.
11. Campi, I., et al., *Therapy With Different Dose Regimens of Rituximab in Patients With Active Moderate-To-Severe Graves' Orbitopathy.* Front Endocrinol (Lausanne), 2021. **12**: p. 790246.
12. Zang, S., K.A. Ponto, and G.J. Kahaly, *Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity.* J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(2): p. 320-32.
13. Kahaly, G.J., et al., *Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(4): p. 287-298.
14. Stan, M.N., et al., *Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy.* J Clin Endocrinol Metab, 2015. **100**(2): p. 432-41.
15. Perez-Moreiras, J.V., et al., *Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial.* Am J Ophthalmol, 2018. **195**: p. 181-190.
16. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(4): p. 341-352.
17. Lanzolla, G., et al., *Sirolimus as a second-line treatment for Graves' orbitopathy.* J Endocrinol Invest, 2022. **45**(11): p. 2171-2180.
18. Oeverhaus, M., et al., *Influence of biological sex, age and smoking on Graves' orbitopathy - a ten-year tertiary referral center analysis.* Front Endocrinol (Lausanne), 2023. **14**: p. 1160172.
19. Kemchoknatee, P., et al., *Predictive factors of development of dysthyroid optic neuropathy among individuals with thyroid-eye disease.* Eur J Ophthalmol, 2023: p. 11206721231199868.
20. Bartalena, L., et al., *Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy.* Front Endocrinol (Lausanne), 2020. **11**: p. 615993.
21. Curro, N., et al., *Clinical and Visual Outcomes of Dysthyroid Optic Neuropathy After Surgical Orbital Decompression.* Thyroid, 2023. **33**(6): p. 743-751.
22. Smith, T.J., et al., *Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy.* N Engl J Med, 2017. **376**(18): p. 1748-1761.

23. Douglas, R.S., et al., *Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study.* Ophthalmology, 2022. **129**(4): p. 438-449.
24. Shah, S.A., et al., *Teprotumumab-Related Adverse Events in Thyroid Eye Disease: A Multi-Center Study.* Ophthalmology, 2023.
25. Eckstein, A., M. Schittkowski, and J. Esser, *Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2012. **26**(3): p. 339-58.