

**Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025**

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Teprotumumab (TEPEZZA<sup>®</sup>)*

Amgen GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 27.02.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 .....	16
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403 .....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CAS	Clinical Activity Score
CMH-Test	Cochrane Mantel-Haenszel-Test
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EO	Endokrine Orbitopathie
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
EUGOGO	European Group on Graves' orbitopathy
G-BA	Gemeinsame Bundesauschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GO-QoL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
ICD-10-GM Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification Code
IGF1-R	Insulin Like Growth Factor 1 Receptor
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Squares
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
mm	Millimeter
n. b.	Nicht berechenbar
OR	Odds Ratio
PT	Preffered Term
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SD	Stratifizierte Differenz
SE	Standardfehler
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Fünftes Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class
SUE	Schwerwiegende UE
SUESI	Schwerwiegendes UESI
UE	Unerwünschte Ereignisse
UESI	UE von speziellem Interesse
Verfo	Verfahrensordnung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

### 1.1 Administrative Informationen

*Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.*

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen GmbH
<b>Anschrift:</b>	Riesstraße 24 80992 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Amgen Europe B.V.
<b>Anschrift:</b>	Minervum 7061 4817 ZK Breda Niederlande

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Teprotumumab
<b>Handelsname:</b>	TEPEZZA®
<b>ATC-Code:</b>	L04AG13
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer</b>	42148
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	19694005
<b>ICD-10-GM-Code</b>	E05.0+ H06.2* E05.0+ H06.3*
<b>Alpha-ID</b>	I24921 Basedow-Syndrom mit Exophthalmus I97441 Endokrine Ophthalmopathie I97442 Endokrine Orbitopathie I97443 Endokrine Orbitopathie mit Pseudoglaukom I130897 Euthyreote endokrine Orbitopathie I126687 Exophthalmus bei Graves-Krankheit I70663 Exophthalmus bei Kropf I2041 Exophthalmus bei Störung der Schilddrüse I70938 Exophthalmus bei Thyreotoxikose I24922 Graves-Krankheit I99290 Störung der Schilddrüsenfunktion mit Exophthalmus I70939 Thyreotoxischer Exophthalmus I97440 Thyreotroper Exophthalmus I24923 Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie I24925 Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie und Esotropie I24926 Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie und Hypotropie I24924 Morbus Basedow mit endokriner Orbitopathie und Lidretraktion

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier <sup>a</sup></b>
TEPEZZA wird zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie bei Erwachsenen angewendet.	19.06.2025	A, B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Keine weiteren Anwendungsgebiete	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Teilpopulation A:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	
	<b>Teilpopulation A1:</b> Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylprednisolon</li> <li>• Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</li> </ul>
	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methylprednisolon</li> <li>• Glukokortikoiden in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie, Cyclosporin oder Azathioprin</li> <li>• Rituximab (Monotherapie)</li> <li>• Tocilizumab (Monotherapie) <sup>c</sup></li> </ul>
B	<b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Beobachtendes Abwarten

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

c: Amgen betrachtet Tocilizumab als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

EO: Endokrine Orbitopathie; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 07.02.2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Behandlung der mittelschweren bis schweren endokrinen Orbitopathie (EO) bei Erwachsenen die in Tabelle 1-6 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapien (ZVT) für die dargestellten Teilpopulationen bestimmt.

Amgen betrachtet Tocilizumab als eine weitere mögliche ZVT für die Teilpopulation A2, da die European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO)-Leitlinie explizit Tocilizumab als Zweitlinientherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) empfiehlt und diese Therapieoption im deutschen Versorgungskontext entsprechend Anwendung findet. Der G-BA hat sich bei der Festlegung der ZVT ebenfalls an der EUGOGO-Leitlinie orientiert.

Der G-BA hat in seiner Sitzung vom 22.01.2026 die Expertengruppe Off-Label beauftragt, den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Einsatz von Tocilizumab in der EO zu bewerten, was die versorgungsrelevante Bedeutung dieser Therapieoption im AWG unterstreicht.

### **1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

#### **Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium**

Die Darstellung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab in der Teilpopulation A erfolgte anhand der randomisierten Phase II Studie TED01RV und der randomisierten Phase III Studie HZNP-TEP-301 sowie einer vorliegenden Metaanalyse beider Studien.

#### ***Mortalität***

In den Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 gab es keine Todesfälle.

## **Morbidität**

### *Gesamtansprechen*

Die Ergebnisse der Metaanalyse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 zeigen zu Woche 24 für das Gesamtansprechen eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Unter Teprotumumab erreichten 74 % der Studienteilnehmenden eine Reduktion der Proptosis, auch bekannt als Exophthalmus, um  $\geq 2$  mm im Studienauge sowie eine Reduktion des Gesamt-Clinical Activity Score (CAS) um  $\geq 2$  Punkte im Vergleich zum Placebo-Arm (14 %) ohne eine Verschlechterung ( $\geq 2$  mm Zunahme) der Proptosis oder des CAS (Anstieg um  $\geq 2$  Punkte) im anderen Auge aufzuweisen (Stratifizierte Differenz (SD): 60 % (95 %-Konfidenzintervall (KI) [48; 72]); p-Wert  $< 0,0001$ ).

### *Proptosis / Exophthalmus*

Auch für die Symptomatik der Proptosis konnten signifikante Vorteile nachgewiesen werden. Die Metaanalyse zeigte, dass Teprotumumab im Vergleich zu Placebo eine signifikant stärkere mittlere Reduktion der Proptosis bis Woche 24 bewirkte (Least Squares (LS)-Mean: -3,14 vs. -0,37; LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,77 [-3,23; -2,31]; p-Wert  $< 0,0001$ ). Darüber hinaus zeigte sich unter Teprotumumab ein signifikant höheres Proptosis Ansprechen (77 % vs. 15 %; SD: 63 % (95 %-KI [51; 75])); p-Wert  $< 0,0001$ ).

### *CAS*

Bezogen auf die Krankheitsaktivität und -schwere konnte die Metanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung der mittleren Veränderung des CAS bis Woche 24 unter Teprotumumab belegen (LS-Mean: -3,99 vs. -2,31; p-Wert  $< 0,0001$ ). Im Vergleich zu Placebo erreichten zudem mehr Studienteilnehmende einen CAS von 0 oder 1 (62 % vs. 22 %; SD: 40 % (95 %-KI [27; 53])); p-Wert  $< 0,0001$ ).

### *Diplopie*

Ein statistisch signifikanter Vorteil zu Woche 24 für Teprotumumab hinsichtlich der Verbesserung der beidäugigen Diplopie um  $\geq 1$  Grad bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn konnte in der Metanalyse nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Placebo erreichten mehr als doppelt so viele Personen der Teprotumumab-Gruppe eine Verbesserung der beidäugigen Diplopie (70 % vs. 31 %; SD: 39 % (95 %-KI [23; 55])); p-Wert  $< 0,0001$ ).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Ergebnisse der Metaanalyse zeigen eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Zu Woche 24 zeigte sich in der Gesamtpunktzahl des Graves' Ophthalmopathy Quality of Life (GO-QoL)-Fragebogens ein signifikanter Vorteil zugunsten von Teprotumumab (LS-Mean  $\pm$  Standardfehler (SE):  $19,0 \pm 2,1$  vs.  $6,3 \pm 2,0$ ; p-Wert  $< 0,0001$ ). Auch in den beiden Subskalen zeigten sich signifikante Unterschiede zugunsten von Teprotumumab – sowohl für die „Visuelle Funktion“ (LS-Mean  $\pm$  SE:  $19,7 \pm 2,6$  vs.  $7,0 \pm 2,5$ ; p-Wert = 0,0003) als auch für das „Erscheinungsbild“ (LS-Mean  $\pm$  SE:  $17,7 \pm 2,4$  vs.  $5,6 \pm 2,4$ ; p-Wert = 0,0003).

### ***Sicherheit***

Die gepoolten Ergebnisse der Metaanalyse zeigen insgesamt ein leicht erhöhtes Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) aller Schweregrade, schwerwiegender UE (SUE) und einem Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo. Der Großteil der UE wurde als mild kategorisiert, benötigte keine Behandlung und erforderte keinen Abbruch der Studienmedikation. Teprotumumab ist aus Sicht der vorliegenden Datenlage als insgesamt gut verträglich einzustufen und es lässt sich kein höheres Schadenspotential aus diesen Studien ableiten.

### **Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischem Krankheitsstadium**

Die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Teprotumumab in der Teilpopulation B erfolgte anhand der randomisierten Phase IV Studie HZNP-TEP-403.

### ***Mortalität***

In der Studie HZNP-TEP-403 gab es keine Todesfälle.

### ***Morbidität***

#### *Proptosis / Exophthalmus*

Eine Reduktion der Proptosis (Exophthalmus) um  $\geq 2$  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 die Proptosis (Relatives Risiko (RR): 2,48 (95 %-KI [1,12; 5,49]); p-Wert = 0,0070).

#### *Diplopie*

Die Überlegenheit von Teprotumumab im Vergleich zu Placebo zeigte sich auch in der höheren Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der Diplopie um  $\geq 1$  Grad (RR: 1,43 (95 %-KI [0,32; 6,46]), p-Wert = 0,6407). Dieser positive Trend unter Teprotumumab konnte durch das Ergebnis zum Endpunkt vollständiges Ansprechen der binokularen Diplopie weiterhin bestätigt werden (RR: 1,90 (95 %-KI [0,23; 15,96]), p-Wert = 0,5441).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Ergebnisse der Funktionsskala „Visuelle Funktion“ und der Gesamtpunktzahl des GO-QoL zeigen, dass Teprotumumab im Vergleich zu Placebo häufiger zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt (23,8 % vs. 10,0 % sowie 26,2 % vs. 25,0 %) und das Risiko einer Verschlechterung tendenziell verringern kann.

Der Vorteil in der Lebensqualität wurde zudem durch die signifikanten Ergebnisse zur mittleren Veränderung der Subskala „Visuelle Funktion“ im Vergleich zum Ausgangswert über die gesamte Studiendauer sowie zu Woche 24 bestätigt (LS-Mean Differenz: 4,94 (95 %-KI [0,00; 9,87]); p-Wert = 0,0499 und Hedges' g 0,54 (95 %-KI [-0,00; 1,08]); LS-Mean

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Differenz: 6,31 (95 %-KI [0,57; 12,06]); p-Wert = 0,0318 und Hedges' g 0,60 (95 %-KI [0,05; 1,15])). Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte ein positiver Trend zugunsten von Teprotumumab über die gesamte Studiendauer und zu Woche 24 nachgewiesen werden (LS-Mean Differenz: 2,92 (95%-KI [-5,25; 11,09]; p-Wert = 0,4777); LS-Mean Differenz: 2,85 (95 %-KI [-9,64; 15,33]); p-Wert = 0,6499)).

**Sicherheit**

Im Vergleich zu Placebo traten unter Teprotumumab schwere UE, SUE und therapiebedingte Abbrüche tendenziell seltener auf, während für alle weiteren Endpunkte der Kategorie Sicherheit keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden konnten. Teprotumumab ist aus Sicht der vorliegenden Datenlage als insgesamt gut verträglich einzustufen und es lässt sich kein höheres Schadenspotential aus dieser Studie ableiten.

**Subgruppen**

Im Rahmen der Subgruppenanalysen konnte für keine der Nutzenkategorien eine Modifikation des Behandlungseffektes abgeleitet werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	ja
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. EO: Endokrine Orbitopathie		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### **Teilpopulation A: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium**

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Teprotumumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium erfolgt auf Basis der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301. Diese Studien untersuchten Teprotumumab über einen Zeitraum von 24 Wochen im Vergleich zu Placebo. Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei den vorliegenden Studien um Studien des Evidenzlevels Ib. Da Placebo nicht der vom G-BA benannten ZVT entspricht, wurden diese Studien im Rahmen der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Eine formale Bewertung gemäß den Anforderungen nach § 35a SGB V ist daher nicht erfolgt.

Für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium weisen die Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301 deutliche Vorteile für Teprotumumab im Vergleich zu Placebo nach:

- Eine statistisch signifikante sowie klinisch und patientenrelevante Verbesserung der Proptosis und des CAS,
- eine statistisch signifikante und patientenrelevante Verbesserung der Diplopie um  $\geq 1$  Grad und
- eine statistisch signifikante Verbesserung der GO-QoL Gesamtpunktzahl, die von einer Verbesserung der beiden Subskalen „Visuelle Funktion“ und „Erscheinungsbild“ begleitet wird.
- Es ergab sich kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial durch Teprotumumab.

Teprotumumab ist der erste zielgerichtete, krankheitsmodifizierende Wirkstoff, der für die Behandlung der EO zugelassen ist. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien TED01RV und HZNP-TEP-301 sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, können jedoch mangels direkten Vergleichs mit der ZVT nicht für eine quantitative Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden. Unbenommen davon, besteht für die mittelschwere bis schwere EO im chronischen Krankheitsstadium ein Zusatznutzen. Die in der Zulassungsstudie nachgewiesenen Effekte für das chronische Krankheitsstadium konnten auch in den Zulassungsstudien des akuten Krankheitsstadium in noch stärkerer Ausprägung nachgewiesen werden. Vor diesem Hintergrund ergibt sich auf Basis der verfügbaren Evidenz unter Berücksichtigung der Abwägung von Nutzen und Schaden, des Schweregrads der Erkrankung sowie des bestehenden Mangels an wirksamen Behandlungsoptionen im akuten Krankheitsstadium ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von Teprotumumab.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studien TED01RV und HZNP-TEP-301

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Teprotumumab vs. Placebo</b>
<b>Mortalität</b>	
<b>Gesamtmortalität</b>	
TED01RV	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
Metaanalyse	Ereignisse: 0 % vs. 0 %
<b>Morbidität</b>	
<b>Gesamtansprechen zu Woche 24 <sup>a</sup></b>	
TED01RV	Ereignisse: 69 % vs. 20 % OR [95 %-KI]: 8,86 [3,29; 23,8] p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 78 % vs. 7 % SD (%) [95 %-KI]: 71 [56; 86] p-Wert < 0,001
Metaanalyse	Ereignisse: 74 % vs. 14 % SD (%) [95 %-KI]: 60 [48; 72] p-Wert < 0,0001
<b>Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge (in Millimeter)</b>	
TED01RV	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -2,46 ± 0,20 vs. -0,15 ± 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -2,82 ± 0,19 vs. -0,54 ± 0,19 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,28 [-2,77; -1,80] p-Wert < 0,001
Metaanalyse	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,14 vs. -0,37 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -2,77 [-3,23; -2,31] p-Wert < 0,0001
<b>Ansprechrate der Proptosis im Studienauge <sup>b</sup></b>	
TED01RV	Keine Angabe
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 83 % vs. 10 % SD (%) [95 %-KI]: 73 [59; 88] p-Wert < 0,001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Teprotumumab vs. Placebo</b>
Metaanalyse	Ereignisse: 77% vs. 15 % SD (%) [95 %-KI]: 63 [51; 75] p-Wert < 0,0001
<b>Mittlere Veränderung des Clinical Activity Score (CAS)</b>	
TED01RV	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: -3,43 ± 0,18 vs. -1,85 ± 0,17 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Keine Angabe
Metaanalyse	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean: -3,99 vs. -2,31 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
<b>Ansprechrate des CAS<sup>c</sup></b>	
TED01RV	Ereignisse: 69% vs. 21 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 59 % vs. 21 % SD (%) [95 %-KI]: 36 [17; 55] p-Wert < 0,001
Metaanalyse	Ereignisse: 62 % vs. 22 % SD (%) [95 %-KI]: 40 [27; 53] p-Wert < 0,0001
<b>Verbesserung der binokularen Diplopie um ≥ 1 Grad (bei Personen mit Diplopie zu Studienbeginn) zu Woche 24</b>	
TED01RV	Ereignisse: 68% vs. 26 % SD (%) [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 68 % vs. 29 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [16; 63] p-Wert = 0,001
Metaanalyse	Ereignisse: 70 % vs. 31 % SD (%) [95 %-KI]: 39 [23; 55] p-Wert < 0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Teprotumumab vs. Placebo</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
<b>Mittlere Veränderung der GO-QoL Gesamtpunktzahl</b>	
TED01RV	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 6,8 ± 2,3 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,01
HZNP-TEP-301	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 13,79 ± 2,07 vs. 4,43 ± 2,10 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 9,36 [4,08; 14,64] p-Wert < 0,001
Metaanalyse	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,0 ± 2,1 vs. 6,3 ± 2,0 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,0001
<b>Mittlere Veränderung des GO-QoL „Visuelle Funktion“</b>	
TED01RV	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 21,7 ± 2,9 vs. 7,5 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert < 0,001
HZNP-TEP-301	Keine Angaben
Metaanalyse	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 19,7 ± 2,6 vs. 7,0 ± 2,5 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003
<b>Mittlere Veränderung des GO-QoL „Erscheinungsbild“</b>	
TED01RV	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 12,9 ± 2,8 vs. 6,6 ± 2,7 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,10
HZNP-TEP-301	Keine Angaben
Metaanalyse	Veränderung gegenüber dem Studienbeginn: LS-Mean ± SE: 17,7 ± 2,4 vs. 5,6 ± 2,4 LS-Mean Differenz [95 %-KI]: Keine Angabe p-Wert = 0,0003

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt Studie</b>	<b>Teprotumumab vs. Placebo</b>
<b>Sicherheit</b>	
<b>Gesamtrate UE</b>	
TED01RV	Ereignisse: 74 % vs. 73 %
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 85 % vs. 69 %
Metaanalyse	Ereignisse: 80 % vs. 70 %
<b>Gesamtrate SUE</b>	
TED01RV	Ereignisse: 12 % vs. 2 %
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 5 % vs. 2 %
Metaanalyse	Ereignisse: 8 % vs. 1 %
<b>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</b>	
TED01RV	Ereignisse: 11,6 % vs. 2,3 %
HZNP-TEP-301	Ereignisse: 2,4 % vs. 2,4 %
Metaanalyse	Ereignisse: 7,1 % vs. 2,3 %
a: Definiert als Abnahme des CAS um $\geq 2$ Punkte UND eine Verringerung der Proptosis um $\geq 2$ mm (jeweils im Studienauge) UND keine Verschlechterung des CAS im anderen Auge (d. h. Anstieg des CAS um $\geq 2$ Punkte) UND keine Zunahme der Proptosis um $\geq 2$ mm bei der Bewertung zu Woche 24 im anderen Auge b: Definiert als Verringerung der Proptosis um $\geq 2$ mm im Studienauge ohne Zunahme der Proptosis um $\geq 2$ mm im anderen Auge c: Erreichen eines CAS von 0 oder 1 CAS: Clinical Activity Score; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; KI: Konfidenzintervall; LS: Least Squares; mm: Millimeter; OR: Odds Ratio; SD: Stratifizierte Differenz; SE: Standardfehler; SUE: schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis	

### **Teilpopulation B: Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium**

Für die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Teprotumumab wurde die multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase IV Studie HZNP-TEP-403 herangezogen. Gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfo des G-BA handelt es sich bei der vorliegenden Studie um eine Studie des Evidenzlevels Ib. Insbesondere für die Endpunkte Proptosis, Diplopie, gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte zur Sicherheit wird die Validität der Ergebnisse als geeignet angesehen, um Aussagen zum Zusatznutzen abzuleiten, die als Hinweis einzustufen sind. Es wurden keine Faktoren identifiziert, die auf eine Verzerrung der Ergebnisse hindeuten, weshalb das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft wird.

#### ***Mortalität***

In der Studie HZNP-TEP-403 gab es keine Todesfälle.

### ***Morbidität***

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Reduktion der Proptosis um  $\geq 2$  mm im Studienauge verzeichnet. Zudem konnten eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Erreichen einer Verbesserung der binokularen Diplopie um  $\geq 1$  Grad ohne gleichzeitige Verschlechterung um  $\geq 1$  Grad im anderen Auge sowie eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein vollständiges Ansprechen der Diplopie unter Teprotumumab im Vergleich zu Placebo festgestellt werden.

Entsprechend § 5 Absatz 7 der Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) liegt für die Nutzenkategorie Morbidität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** gegenüber der ZVT vor.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Durch die Behandlung mit Teprotumumab wird eine deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens aufgrund einer für Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer spürbaren Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht. Der positive Effekt war konsistent über die GO-QoL-Gesamtpunktzahl hinweg nachweisbar und erreichte in der Subskala „Visuelle Funktion“ statistische Signifikanz. Die signifikanten Vorteile zeigten sich in der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert über die gesamte Studiendauer sowie spezifisch zu Woche 24. Für die Subskala „Erscheinungsbild“ konnte dieser positive Trend zugunsten von Teprotumumab ebenfalls nachgewiesen werden.

Gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV liegt für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Teprotumumab gegenüber der ZVT vor.

### ***Sicherheit***

Die Gesamtauswertung der sicherheitsbezogenen Endpunkte zeigt, dass Teprotumumab insgesamt ein gutes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist. Über alle analysierten Kategorien hinweg, insbesondere mit Blick auf die schweren und schwerwiegenden UE, einschließlich solcher von speziellem Interesse sowie nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach MedDRA, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zu Placebo. Dies bestätigt eine insgesamt gute Verträglichkeit von Teprotumumab.

Teprotumumab ist aus Sicht der vorliegenden Datenlage als insgesamt gut verträglich einzustufen und es lässt sich kein relevantes Sicherheitsrisiko im Vergleich zu Placebo erkennen. In der Gesamtbetrachtung wird gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV für die Nutzenkategorie Sicherheit **kein Beleg für ein höheres Schadenspotential** abgeleitet.

### ***Gesamtschau***

Zusammenfassend zeigt Teprotumumab im Vergleich zur ZVT beobachtendes Abwarten (operationalisiert als Placebo) einen **Zusatznutzen**, der sich in signifikanten Verbesserungen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevanter Endpunkte, insbesondere hinsichtlich der Proptosis-Reduktion und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, widerspiegelt und mit einem insgesamt verträglichen Sicherheitsprofil einhergeht:

- Einer statistisch signifikanten sowie klinisch und patientenrelevanten Verbesserung der Proptosis,
- einem positiven Trend hinsichtlich der Verbesserung der Diplopie und
- konsistenter positiver Effekte und deutliche Verbesserungen im Vergleich zu Placebo für die gesundheitsbezogene Lebensqualität.
- Kein Beleg auf ein höheres Schadenspotenzial aufgrund des verträglichen Sicherheitsprofils von Teprotumumab.

Teprotumumab ist die erste zielgerichtete Therapie, die krankheitsmodifizierend für die Behandlung der EO zugelassen ist. Als **einzige zugelassene medikamentöse Therapieoption** für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium bietet Teprotumumab eine nicht-invasive, sichere, effektive und gezielt wirkende Alternative. Unter Berücksichtigung der Abwägung von Nutzen und Schaden, des Schweregrads der Erkrankung sowie des bestehenden Mangels an relevanten Behandlungsoptionen im chronischen Krankheitsstadium ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO insgesamt ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** von Teprotumumab. Diese Einschätzung trägt dem Versorgungskontext Rechnung, in dem Teprotumumab eine erforderliche und relevante Behandlungsoption darstellt, insbesondere für Betroffene mit fortbestehender Krankheitsaktivität und eingeschränkter Lebensqualität.

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse und Übersicht zum Zusatznutzen – Studie HZNP-TEP-403

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamtmortalität	Ereignisse: 0,0 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 0,50 [0,01; 24,33] p-Wert = nicht berechenbar (n. b.)	Zusatznutzen nicht bewertbar
<b>Morbidität</b>		
Proptosis	<u>Ansprechrate der Proptosis zu Woche 24</u> Ereignisse: 61,9 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 2,48 [1,12; 5,49] p-Wert <sup>a</sup> = <b>0,0070</b>	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -0,89 [-1,50; -0,27] p-Wert = <b>0,0056</b> Hedges' g [95 %-KI]: -0,77 [-1,32; -0,22]	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Supportive Analyse: Mittlere Veränderung der Proptosis im Studienauge zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: -1,48 [-2,28; -0,69] p-Wert = <b>0,0004</b> Hedges' g [95 %-KI]: -1,02 [-1,59; -0,45]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diplopie	<u>Verbesserung der binokularen Diplopie um <math>\geq 1</math> Grad zu Woche 24</u> Ereignisse: 14,3 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 1,43 [0,32; 6,46] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6407	Zusatznutzen nicht quantifizierbar
	<u>Vollständiges Ansprechen in der binokularen Diplopie zu Woche 24</u> Ereignisse: 9,5 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 1,90 [0,23; 15,96] p-Wert <sup>a</sup> = 0,5441	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
GO-QoL	<u>Verbesserung<sup>b</sup> Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 26,2 % vs. 25,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,42; 2,61] p-Wert <sup>a</sup> = 0,9209	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
	<u>Verschlechterung<sup>c</sup> Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert <sup>a</sup> = 0,5884	
	<u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 3,22 [-2,55; 8,99] p-Wert = 0,2685 Hedges' g [95 %-KI]: 0,30 [-0,24; 0,83]	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	<p><u>Supportive Analyse: Gesamtpunktzahl zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,17 [-3,89; 12,23] p-Wert = 0,3048 Hedges' g [95 %-KI]: 0,28 [-0,26; 0,82]</p>	
	<p><u>Verbesserung<sup>b</sup> „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 2,38 [0,57; 9,87] p-Wert<sup>a</sup> = 0,2019</p>	
	<p><u>Verschlechterung<sup>c</sup> „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,48 [0,03; 7,23] p-Wert<sup>a</sup> = 0,5884</p>	
	<p><u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 4,94 [0,00; 9,87] p-Wert = <b>0,0499</b> Hedges' g [95 %-KI]: 0,54 [-0,00; 1,08]</p>	
	<p><u>Supportive Analyse: „Visuelle Funktion“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 6,31 [0,57; 12,06] p-Wert = <b>0,0318</b> Hedges' g [95 %-KI]: 0,60 [0,05; 1,15]</p>	
	<p><u>Verbesserung<sup>b</sup> „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 23,8 % vs. 30,0 % RR [95 %-KI]: 0,79 [0,34; 1,88] p-Wert<sup>a</sup> = 0,6055</p>	
	<p><u>Verschlechterung<sup>c</sup> „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> Ereignisse: 4,8 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 2,44 [0,12; 48,62] p-Wert<sup>a</sup> = 0,3251</p>	
	<p><u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“</u></p>	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,92 [-5,25; 11,09] p-Wert = 0,4777 Hedges' g [95 %-KI]: 0,19 [-0,34; 0,73]	
	<u>Supportive Analyse: „Erscheinungsbild“ zu Woche 24</u> LS-Mean Differenz [95 %-KI]: 2,85 [-9,64; 15,33] p-Wert = 0,6499 Hedges' g [95 %-KI]: 0,12 [-0,42; 0,66]	
<b>Sicherheit</b>		
Gesamtrate UE	Ereignisse: 80,5 % vs. 80,0 % RR [95 %-KI]: 1,01 [0,77; 1,31] p-Wert <sup>a</sup> = 0,9644	Zusatznutzen oder höherer Schaden nicht belegt
Gesamtrate SUE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6010	
Gesamtrate Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6010	
Abbruch der Stu- dienmedikation aufgrund von UE	Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6010	
UESI	<u>Gesamtrate UESI</u> Ereignisse: 36,6 % vs. 35,0 % RR [95 %-KI]: 1,05 [0,51; 2,15] p-Wert <sup>a</sup> = 0,9044	
	<u>Gesamtrate SUESI</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6010	
	<u>Gesamtrate Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)</u> Ereignisse: 2,4 % vs. 5,0 % RR [95 %-KI]: 0,49 [0,03; 7,40] p-Wert <sup>a</sup> = 0,6010	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie HZNP-TEP-403 Teprotumumab vs. Placebo	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Häufige UE nach SOC und PT <sup>d</sup>	<u>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen (SOC)</u> Ereignisse: 46,3 % vs. 20,0 % RR [95 %-KI]: 2,32 [0,91; 5,91] p-Wert <sup>a</sup> = <b>0,0481</b>	
	<u>Muskelspasmen (PT)</u> Ereignisse: 41,5 % vs. 10,0 % RR [95 %-KI]: 4,15 [1,06; 16,22] p-Wert <sup>a</sup> = <b>0,0135</b>	
	<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC)</u> Ereignisse: 24,4 % vs. 0,0 % RR [95 %-KI]: 10,50 [0,65; 170,65] p-Wert <sup>a</sup> = <b>0,0166</b>	
<p>a: Verwendung des CMH-Tests  b: Verbesserung um <math>\geq 15</math> Punkte  c: Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte  d: In der Tabelle werden nur die UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.  CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; GO-QoL: Graves' Ophthalmopathy Quality of Life; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LS: Least Squares; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; n. b.: Nicht berechenbar; PT: Preferred Term nach MedDRA;  RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes UE; SUESI: Schwerwiegendes UESI; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse</p>		

### 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Teprotumumab ist zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren EO bei Erwachsenen zugelassen.

Die EO ist eine autoimmunbedingte chronische Erkrankung, die meist im Zusammenhang mit Morbus Basedow auftritt. Sie betrifft das Weichteilgewebe im hinteren Teil der Augenhöhle sowie die umliegenden Augenmuskeln und ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen, Gewebeumbau und -expansionsprozesse, die zu Funktionsstörungen führen. Diese pathologischen Mechanismen führen zu Symptomen wie Proptosis (Hervortreten der Augen), Diplopie (Doppelsehen), Lidfehlstellungen, Lagophthalmus (unvollständiges Schließen der Augenlider) und eingeschränkter Augenmotilität. Häufig gehen diese Beschwerden mit Schmerzen sowie Sehstörungen einher und beeinträchtigen viele Aspekte des täglichen Lebens erheblich. Neben den körperlichen Einschränkungen kommt es häufig zu sozialen und beruflichen Beeinträchtigungen. Besonders belastend sind sichtbare Veränderungen wie Proptosis und Lidretraktion, die das äußere Erscheinungsbild verändern und zu psychischen Belastungen wie Angst, Depressionen und einem verminderten Selbstwertgefühl führen. Diese Symptome können eine anhaltende emotionale Belastung verursachen und die Krankheitslast deutlich erhöhen. Bei fortgeschrittenen Krankheitsverläufen kann die EO zudem irreversible funktionelle und ästhetische Schäden verursachen, die die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigen und zu einem erhöhten Suizidrisiko führen.

Frauen erkranken häufiger an einer EO, während Männer tendenziell schwerere Verläufe zeigen. Genetische Faktoren sowie epigenetische und umweltbedingte Einflüsse stehen in Zusammenhang mit der Entstehung der EO. Rauchen wird mit einer erhöhten Inzidenz und schwereren Verläufen sowie einem schlechterem Therapieansprechen assoziiert. Zudem stellen Schilddrüsenfunktionsstörungen und oxidativer Stress weitere wichtige Risikofaktoren dar.

Der Krankheitsverlauf der EO gliedert sich in 2 Phasen: Die aktive Phase (akutes Krankheitsstadium) ist gekennzeichnet durch Entzündungen, eine Expansion des Fett- und Muskelgewebes sowie eine vermehrte Ausschüttung von Hyaluronsäure durch Fibroblasten in den extrazellulären Raum und dauert unbehandelt ca. zwischen 6 Monaten und 3 Jahren an. In der chronischen Phase der Erkrankung klingt die Entzündung im retrobulbären Gewebe ab und strukturelle Veränderungen wie Fibrose, insbesondere der Augenmuskeln und des orbitalen Bindegewebes, dominieren. Betroffene bleiben weiterhin stark symptomatisch und leiden an den strukturellen und funktionellen Einschränkungen.

Die EO stellt somit eine chronisch belastende Erkrankung dar, deren Auswirkungen weit über körperliche Symptome hinausgehen und die Lebensqualität, den Alltag und das psychische Wohlbefinden der Patientinnen und Patienten in ihrer Gesamtheit massiv einschränken. Eine frühzeitige Therapie ist entscheidend, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen, Folgeschäden zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die aktuellen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer EO sind begrenzt und unzureichend. Der Großteil der derzeit eingesetzten Therapieoptionen ist nicht zugelassen, wirkt nur auf die Entzündungssymptomatik und weist aufgrund klinisch relevanter Kontraindikationen nur eine eingeschränkte Anwendbarkeit auf.

Derzeit sind für das akute Krankheitsstadium nur Glukokortikoide als Mono- bzw. Kombinationstherapie zugelassen, welche jedoch nicht zielgerichtet wirken, keine remodellierende Wirkung besitzen und bei erforderlichen höheren Dosierungen mit potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Thrombose und Leberversagen assoziiert werden. Die orbitale Strahlentherapie wird nicht für Personen < 35 Jahren und Personen mit Diabetes empfohlen, zudem konnte kein positiver Effekt auf die Lebensqualität festgestellt werden. Die Wirksamkeit der monoklonalen Antikörper Rituximab und Tocilizumab ist mangels ausreichender Evidenz unklar.

Im chronischen Krankheitsstadium sind derzeit keine medikamentösen Therapieoptionen verfügbar. Mittels chirurgischer Eingriffe können, bei nachgewiesener starker Beeinträchtigung des Alltages und vollständig abgeklungener entzündlicher Aktivität, funktionelle und ästhetische Beeinträchtigungen behandelt werden. Allerdings sind hierfür mehrere Prozeduren notwendig und nicht alle Betroffenen möchten sich einem hoch-invasivem Eingriff unterziehen. Beobachtendes Abwarten stellt somit die einzige Alternative dar.

Teprotumumab ist der erste zielgerichtete monoklonale Antikörper, der eine Zulassung im AWG besitzt und gemäß der Europäischen Arzneimittel-Agentur die Symptome der mittelschweren bis schweren EO durch seine krankheitsmodifizierende Wirkung signifikant verbessert.

Teprotumumab stellt eine innovative, breit wirksame und gut verträgliche Therapieoption sowohl im akuten als auch im chronischen Krankheitsstadium dar, da durch den Wirkmechanismus die Entzündungsaktivität gehemmt und das expandierte orbitale Muskel- und Fettgewebe signifikant reduziert wird, was mit einer Verringerung von Proptosis und Diplopie korreliert.

Um das Fortschreiten der Erkrankung in das chronische Krankheitsstadium bzw. die Verschlechterung der Symptomatik zu verhindern, bedarf es wirksamer Alternativen. Durch einen frühzeitigen Einsatz von Teprotumumab kann die visuelle Funktion wieder hergestellt, das Erscheinungsbild normalisiert und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten nachhaltig verbessert werden. Die Wirkung auf die Manifestationen der EO, insbesondere Proptosis und Diplopie, ist dabei den aktuell eingesetzten Therapien im akuten Krankheitsstadium überlegen. Bereits kleinste Veränderungen in der Ausprägung dieser Manifestationen wirken sich positiv auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Teprotumumab zeigte in klinischen Studien eine anhaltende Verbesserung der Entzündungssymptomatik, Proptosis, Diplopie und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie eine langfristige Krankheitsstabilisierung. Im chronischen Stadium stellt Teprotumumab eine effektive medikamentöse Behandlungsoption zur Reduktion des expandierten orbitalen Gewebes dar und bietet damit eine nicht-invasive Alternative zu chirurgischen Eingriffen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	<b>Teilpopulation A:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	7.106 bis 10.683
	<b>Teilpopulation A1:</b> Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	4.467 bis 6.716
	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	2.639 bis 3.967
B	<b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	11.256 bis 16.922
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	<b>Teilpopulation A1:</b> Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	Nicht quantifizierbar	4.467 bis 6.716
		<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium, die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen		2.639 bis 3.967
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	<b>Teilpopulation B:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Gering	11.256 bis 16.922
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EO: Endokrine Orbitopathie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung**

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	Frauen: 161.366,99 bis 161.385,59 Männer: 210.318,62 bis 210.337,22
B	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
EO: Endokrine Orbitopathie

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</b>		
		<b>Methylprednisolon</b>		
		Methylprednisolon	<b>Teilpopulation A1:</b> Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im	231,40 bis 402,75

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
			akuten Krankheitsstadium	
<b>Methylprednisolon in Kombination mit Mycophenolat Mofetil</b>				
		Methylprednisolon	<b>Teilpopulation A1:</b> Erstlinientherapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium	231,40
		Mycophenolat Mofetil		506,21
		<b>Gesamtkosten</b>		<b>737,61</b>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</b>				
<b>Methylprednisolon</b>				
		Methylprednisolon	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	402,75
<b>Glukokortikoiden (Prednisolon oder Methylprednisolon (oral) oder Methylprednisolon (i.v.) oder Methylprednisolon (i.v.) und Prednisolon) in Kombination mit orbitaler Strahlentherapie</b>				
		<i>Prednisolon</i>	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	68,51 bis 70,34
		<i>Methylprednisolon (oral)</i>		240,21 bis 296,01
		<i>Methylprednisolon (i.v.)</i>		45,04 bis 231,40
		<i>Methylprednisolon (i.v.) und Prednisolon</i>		Frauen: 277,67 Männer: 289,67
		Kosten Glukokortikoid		45,04 bis 296,01
		Orbitale Strahlentherapie		894,76 bis 1.822,51
		<b>Gesamtkosten</b>		<b>939,80 bis 2.118,52</b>
<b>Glukokortikoiden in Kombination mit Cyclosporin</b>				
		Prednisolon		25,12 bis 50,24

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
		Cyclosporin	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	Frauen: 7.898,60 bis 11.847,90 Männer: 9.873,18 bis 13.822,55	
		<b>Gesamtkosten</b>		<b>Frauen:</b> <b>7.923,72 bis 11.898,14</b> <b>Männer:</b> <b>9.898,37 bis 13.872,79</b>	
		<b>Glukokortikoiden in Kombination mit Azathioprin</b>			
		Prednisolon	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	33,31	
		Azathioprin		Frauen: 302,49 Männer: 353,11	
		<b>Gesamtkosten</b>		<b>Frauen:</b> <b>335,80</b> <b>Männer:</b> <b>386,42</b>	
		<b>Rituximab</b>			
		Rituximab	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	424,97 bis 6.826,07	
		<b>Tocilizumab</b>			
		Tocilizumab	<b>Teilpopulation A2:</b> Erwachsene mit mittelschwerer bis schwerer EO im akuten Krankheitsstadium die für eine Zweitlinientherapie in Frage kommen	Frauen: 6.655,79 bis 19.967,37 Männer: 8.574,99 bis 25.724,97	
B	Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im chronischen Krankheitsstadium	Beobachtendes Abwarten	<b>Teilpopulation B:</b> Therapie von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer EO im	Nicht quantifizierbar	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
			chronischen Krankheitsstadium	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EO: Endokrine Orbitopathie; i.v.: Intravenös				

### 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

#### Behandlung und Behandlungsdauer

##### *Dosierung*

Die Dosierung richtet sich nach dem tatsächlichen Körpergewicht des Patienten. Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg Körpergewicht für die Initialdosis, gefolgt von 7 weiteren Dosen mit 20 mg/kg Körpergewicht, die im Abstand von jeweils drei Wochen als intravenöse Infusion angewendet werden.

Bei den ersten 2 Infusionen wird die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 90 Minuten als intravenöse Infusion angewendet. Bei guter Verträglichkeit können die Infusionen 3 bis 8 über einen Zeitraum von jeweils 60 Minuten alle drei Wochen angewendet werden (siehe „Art der Anwendung“). Ein klinisches Ansprechen ist nach 8 Behandlungsdosen zu erwarten. Wenn mit diesem Behandlungsschema kein Ansprechen erreicht wird, sollten keine weiteren Dosen angewendet werden.

##### *Besondere Patientengruppen*

###### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung wird bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

###### *Nierenfunktionsbeeinträchtigung*

Es ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass sich eine Nierenfunktionsbeeinträchtigung signifikant auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper auswirkt. Daher wird eine

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Dosisanpassung bei Patienten mit einer Nierenfunktionsbeeinträchtigung nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Beeinträchtigung der Leber***

Es ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass sich eine Beeinträchtigung der Leber signifikant auf die Pharmakokinetik monoklonaler Antikörper auswirkt. Daher wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Leber nicht als erforderlich erachtet (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

***Kinder und Jugendliche***

Teprotumumab sollte bei Kindern und Jugendlichen vom Neugeborenenalter bis zum Abschluss des Wachstums im Jugendalter aufgrund von Sicherheitsbedenken im Zusammenhang mit einer möglichen erniedrigten Knochenmasse und einer verringerten Zunahme des Körpergewichts nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Bei Jugendlichen, deren Wachstum abgeschlossen ist und die jünger als 18 Jahre sind, sind die Sicherheit und Wirksamkeit von Teprotumumab bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***Art der Anwendung***

- Dieses Arzneimittel muss als intravenöse Infusion angewendet werden. Es darf nicht als intravenöse Push- oder Bolus-Injektion angewendet werden.
- TEPEZZA darf nicht über dieselbe Infusionsleitung zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet werden.
- Bei den ersten 2 Infusionen ist die verdünnte Lösung über einen Zeitraum von mindestens 90 Minuten intravenös anzuwenden. Bei guter Verträglichkeit kann der Mindestzeitraum für die Folgeinfusionen auf 60 Minuten verkürzt werden.
- Wenn eine 60-minütige Infusion nicht gut vertragen wird, ist der Mindestzeitraum von 90 Minuten bei allen Folgeinfusionen beizubehalten und die Infusionsgeschwindigkeit zu verringern. Zudem wird eine Prämedikation für alle Folgeinfusionen empfohlen.

***Gegenanzeigen***

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

## **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### ***Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion***

Teprotumumab kann Infusionsreaktionen verursachen. Infusionsreaktionen wurden bei etwa 4 % der mit Teprotumumab behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Infusionsreaktionen können bei jeder Infusion oder innerhalb von 90 Minuten nach einer Infusion auftreten. Patienten sollten während der Infusion und bis 90 Minuten nach Abschluss der Infusion engmaschig überwacht werden.

Basierend auf dem Schweregrad der Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sollte die Infusion unterbrochen oder abgebrochen werden und eine geeignete medizinische Versorgung vorgenommen werden. Bei Patienten mit einer Infusionsreaktion ist zu erwägen, eine Prämedikation mit einem Antihistaminikum, einem Antipyretikum und/oder einem Cortikosteroid anzuwenden und/oder für alle Folgeinfusionen eine geringere Infusionsgeschwindigkeit anzuwenden.

### ***Hörstörung***

Teprotumumab kann eine schwere Hörstörung hervorrufen, einschließlich Hörverlust, der in Einzelfällen von Dauer sein kann. Ereignisse im Zusammenhang mit einer Hörstörung einschließlich Hörverlust (berichtet als Taubheit, neurosensorische Hypakusis, einseitige Taubheit, Funktionsstörung der Tuba eustachii, Erweiterung der Tuba eustachii, Hyperakusis, Hypakusis, Autophonie, Tinnitus sowie Erkrankung des Trommelfells) wurden in klinischen Studien mit Teprotumumab (13,8 %) und im Rahmen der Erfahrungen mit Teprotumumab nach der Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Den Patienten ist anzuraten, bei Symptomen eines veränderten Hörvermögens unverzüglich ihren jeweiligen Arzt aufzusuchen.

Bei Patienten mit vorbestehender Hörstörung kann sich die Hörstörung während oder nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab verschlechtern. Der Nutzen und das Risiko der Behandlung sind bei diesen Patienten gegeneinander abzuwägen.

Das Hörvermögen des Patienten ist mittels Audiogramm vor Beginn der Behandlung mit Teprotumumab (vor der ersten Infusion), während der Behandlung mit Teprotumumab (um die dritte oder vierte Infusion herum) sowie nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab zu beurteilen. Falls sich bei einem Patienten während der Behandlung das Hörvermögen subjektiv verändert, wird empfohlen, zusätzliche Beurteilungen mittels Audiogramm nach Bedarf vorzunehmen. Es wird empfohlen, bei allen Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung Veränderungen des Hörvermögens zu überwachen. Eine längere Nachbeobachtung kann nach Ermessen des behandelnden Arztes bei Patienten, die Veränderungen des Hörvermögens entwickelt haben, notwendig sein.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Es sollte dringend erwogen werden, die Behandlung mit Teprotumumab bei Patienten abubrechen, bei denen ein Hörverlust auftritt, der einer Intervention bedarf, die Fähigkeit zur Selbstversorgung einschränkt oder als schwerwiegend eingestuft wird.

***Begleittherapien***

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Anwendung von Teprotumumab bei Patienten mit Begleittherapien, die bekanntermaßen ototoxisch sind (z. B. Aminoglykoside, Vancomycin, platinhaltige Chemotherapeutika, Schleifendiuretika), da ein potentielles Risiko für additive Effekte hinsichtlich einer Hörstörung besteht.

***Hyperglykämie***

Bei mit Teprotumumab behandelten Patienten kann eine Hyperglykämie auftreten. Ereignisse im Zusammenhang mit Hyperglykämie schließen erhöhte Glukosewerte im Blut, Diabetes mellitus, eingeschränkte Glukosetoleranz und erhöhtes glykolisiertes Hämoglobin ein. In doppelblinden klinischen Studien zur endokrinen Orbitopathie traten bei 13,2 % der Patienten (von denen 80 % bereits zuvor an Prädiabetes oder Diabetes mellitus litten) eine Hyperglykämie oder Ereignisse im Zusammenhang mit einer Hyperglykämie auf. Ein Patient entwickelte eine diabetische Ketoazidose. Nach der Markteinführung wurden auch Fälle eines hyperosmolaren hyperglykämischen Zustands bei Patienten mit Prädiabetes und Diabetes beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Eine Hyperglykämie und damit im Zusammenhang stehende Ereignisse sollten, falls erforderlich, mit Arzneimitteln zur glykämischen Kontrolle behandelt werden. Patienten müssen vor der Infusion im Hinblick auf erhöhte Glukosewerte im Blut und Symptome einer Hyperglykämie untersucht sowie während der Behandlung mit Teprotumumab überwacht werden. Patienten mit Hyperglykämie oder vorbestehendem Diabetes müssen vor Beginn und während der Behandlung mit Teprotumumab unter angemessener glykämischer Kontrolle stehen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Überwachung der Glukosewerte im Blut wird für einen Zeitraum von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Teprotumumab empfohlen.

***Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung***

Teprotumumab kann eine Exazerbation einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung hervorrufen. Patienten mit einer entzündlichen Darmerkrankung sind im Hinblick auf einen Erkrankungsschub zu überwachen. Bei einer mutmaßlichen Exazerbation einer entzündlichen Darmerkrankung ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Patienten mit einer vorbestehenden entzündlichen Darmerkrankung waren von den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

***Weitere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung***

- Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Teprotumumab nicht zu rauchen und Geräusche hoher Intensität zu meiden. Darüber hinaus sollte der Blutdruck vor Beginn und während der Behandlung mit Teprotumumab angemessen eingestellt werden.

***Schulungsmaterialien***

Alle Ärzte, die planen, TEPEZZA zu verordnen, müssen sicherstellen, dass sie die Schulungsmaterialien für Angehörige von Gesundheitsberufen erhalten haben und damit vertraut sind. Die Ärzte müssen den Nutzen und die Risiken dieses Arzneimittels mit dem Patienten besprechen und ihm den Patientenleitfaden zur Verfügung stellen.

***Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Anwendung, während der Anwendung und für mindestens 6 Monate nach der letzten Anwendung von Teprotumumab eine effektive Verhütungsmethode (eine Methode, die in weniger als 1 % der Fälle zu einer Schwangerschaft führt) anwenden.

***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine aussagekräftigen Erfahrungen mit der Anwendung von Teprotumumab bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Basierend auf dem Wirkmechanismus, bei dem der insulinähnliche Wachstumsfaktor-1-Rezeptor (insulin like growth factor-1 receptor, IGF-1R) gehemmt wird, und auf den teratogenen Wirkungen, die im Rahmen tierexperimenteller Entwicklungsstudien beobachtet wurden, kann Teprotumumab im Falle einer Anwendung in der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen wie beispielsweise eine Wachstumsverzögerung beim ungeborenen Kind und Entwicklungsanomalien hervorrufen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Deshalb ist TEPEZZA während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Falls eine Patientin während der Anwendung von TEPEZZA schwanger wird, ist die Therapie abzusetzen und die Patientin über die für das ungeborene Kind bestehenden Risiken aufzuklären.